

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Polivy 30 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
Polivy 140 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Polivy 30 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Jedna injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 30 mg polatuzumabu vedotinu.

Po rekonstituci jeden ml obsahuje 20 mg polatuzumabu vedotinu.

Polivy 140 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Jedna injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 140 mg polatuzumabu vedotinu.

Po rekonstituci jeden ml obsahuje 20 mg polatuzumabu vedotinu.

Konjugát protilátky-léčiva polatuzumab vedotin se skládá z antimitotika monomethylauristatinu E (MMAE) kovalentně konjugovaného s monoklonální protilátkou proti antigenu CD79b (rekombinantní humanizovaný imunoglobulin G1 [IgG1], produkováný v ovariálních buňkách samic čínského křečička technologií rekombinantní DNA).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 30mg injekční lahvička přípravku Polivy obsahuje 1,8 mg polysorbátu 20.

Jedna 140mg injekční lahvička přípravku Polivy obsahuje 8,4 mg polysorbátu 20.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Bílý až nažedlý lyofilizovaný koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Polivy je v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (R-CHP) indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL).

Přípravek Polivy je v kombinaci s bendamustinem a rituximabem indikován k léčbě dospělých s relabujícím/refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), pro které není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Polivy musí být podáván výhradně pod dohledem lékaře se zkušenostmi v diagnostice a léčbě onkologických onemocnění.

Dávkování

Difuzní velkobuněčný B-lymfom

Dosud neléčení pacienti

Doporučená dávka přípravku Polivy je 1,8 mg/kg. Podává se intravenózní infuzí každých 21 dnů v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (R-CHP) po dobu 6 cyklů. Přípravek Polivy, rituximab, cyklofosfamid a doxorubicin lze podávat v libovolném pořadí ve dnu 1 po podání prednisonu. Prednison se podává ve dnech 1–5 každého cyklu. V cyklech 7 a 8 se podává samotný rituximab.

Viz souhrn údajů o přípravku (SmPC) pro chemoterapeutika podávaná v kombinaci s přípravkem Polivy pacientům s dosud neléčeným DLBCL.

Pacienti s relabujícím nebo refrakterním lymfomem

Doporučená dávka přípravku Polivy je 1,8 mg/kg, podává se intravenózní infuzí každých 21 dnů v kombinaci s bendamustinem a rituximabem po dobu 6 cyklů. Přípravek Polivy, bendamustin a rituximab lze podávat v libovolném pořadí v den 1 každého cyklu. Při podání s přípravkem Polivy je doporučená dávka bendamustinu 90 mg/m²/den v den 1 a den 2 každého cyklu a doporučená dávka rituximabu je 375 mg/m² v den 1 každého cyklu. Vzhledem k omezeným klinickým zkušenostem u pacientů léčených přípravkem Polivy 1,8 mg/kg v celkové dávce > 240 mg je doporučeno nepřekračovat dávku 240 mg/cyklu.

Dosud neléčení pacienti a pacienti s relabujícím nebo refrakterním lymfomem

Před podáním přípravku Polivy má být pacientům bez předchozí premedikace podána premedikace ve formě antihistaminika a antipyretika.

Opožděné nebo vynechané dávky

Pokud dojde k vynechání plánované dávky přípravku Polivy, má být podána co nejdříve a plán podávání má být upraven tak, aby byl mezi jednotlivými dávkami zachován 21denní odstup.

Úpravy dávkování

V případě reakce související s infuzí má být infuze přípravku Polivy zpomalena nebo přerušena. V případě život ohrožující reakce má být přípravek Polivy okamžitě a trvale vysazen.

Pro pacienty s dosud neléčeným DLBCL a pro pacienty s relabujícím nebo refrakterním lymfomem platí různé možné úpravy dávkování přípravku Polivy.

Úprava dávkování ke zvládnutí periferní neuropatie (bod 4.4) viz tabulka 1 níže.

Tabulka 1 Úpravy dávkování přípravku Polivy ke zvládnutí periferní neuropatie (PN)

Indikace	Závažnost PN v den 1 <u>jakéhokoliv cyklu</u>	Úprava dávkování
Dosud neléčený DLBCL	Stupeň 2 ^a	Senzorická neuropatie: • Snižte dávku přípravku Polivy na 1,4 mg/kg. • V případě perzistence nebo rekurence stupně 2 ve dnu 1 budoucího cyklu snižte dávku přípravku Polivy na 1,0 mg/kg. • V případě stupně 2 ve dnu 1 budoucího cyklu po již provedeném snížení dávky na 1,0 mg/kg přípravek Polivy vysad'te. Motorická neuropatie: • Přerušete podávání přípravku Polivy, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1. • V dalším cyklu pokračujte v podávání přípravku Polivy v dávce 1,4 mg/kg. • V případě stupně 2 ve dnu 1 budoucího cyklu po již provedeném snížení dávky na 1,4 mg/kg přípravek Polivy vysad'te, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1. Pokračujte v podávání přípravku Polivy v dávce 1,0 mg/kg. • V případě stupně 2 ve dnu 1 budoucího cyklu po již provedeném snížení dávky na 1,0 mg/kg přípravek Polivy vysad'te. Při souběžné senzorické a motorické neuropatii se řiďte nejprísnějším doporučením restrikce uvedeným výše.
	Stupeň 3 ^a	Senzorická neuropatie: • Přerušete podávání přípravku Polivy, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 2. • Snižte dávku přípravku Polivy na 1,4 mg/kg. • Byla-li již dávka snížena na 1,4 mg/kg, snižte dávku přípravku Polivy na 1,0 mg/kg. Byla-li již dávka snížena na 1,0 mg/kg, přípravek Polivy vysad'te. Motorická neuropatie: • Přerušete podávání přípravku Polivy, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1. • V dalším cyklu pokračujte v podávání přípravku Polivy v dávce 1,4 mg/kg. • V případě stupně 2–3 po již provedeném snížení dávky na 1,4 mg/kg přípravek Polivy vysad'te, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1. Pokračujte v podávání přípravku Polivy v dávce 1,0 mg/kg. • V případě stupně 2–3 po již provedeném snížení dávky na 1,0 mg/kg přípravek Polivy vysad'te. Při souběžné senzorické a motorické neuropatii se řiďte nejprísnějším doporučením restrikce uvedeným výše.
	Stupeň 4	Přípravek Polivy vysad'te.
R/R DLBCL	Stupeň 2–3	Přerušete podávání přípravku Polivy, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1. Při zlepšení na stupeň ≤ 1 do dne 14 nebo v den 14 pokračujte v podávání přípravku Polivy v trvale snížené dávce 1,4 mg/kg. Byla-li již dávka snížena na 1,4 mg/kg, přípravek Polivy vysad'te. Nedojde-li ke zlepšení na stupeň ≤ 1 do dne 14 nebo v den 14, přípravek Polivy vysad'te.
	Stupeň 4	Přípravek Polivy vysad'te.

^a R-CHP lze i nadále podávat.

Úpravy dávkování ke zvládnutí myelosuprese (bod 4.4) viz tabulka 2 níže.

Tabulka 2 Úpravy dávkování přípravku Polivy, chemoterapie a rituximabu ke zvládnutí myelosuprese

Indikace	Závažnost myelosuprese v den 1 jakéhokoliv cyklu	Úprava dávkování
Dosud neléčený DLBCL	Neutropenie stupně 3–4	Přerušete podávání všech látek, dokud nedojde k úpravě ANC* na $> 1\,000/\mu\text{l}$. Při úpravě ANC na $> 1\,000/\mu\text{l}$ do dne 7 nebo v den 7 pokračujte v podávání všech látek bez snížení dávkování. Při úpravě ANC na $> 1\,000/\mu\text{l}$ po dni 7: • pokračujte v podávání všech látek; zvažte snížení dávky cyklofosfamidů a/nebo doxorubicinu o 25–50 %, • byla-li již dávka cyklofosfamidů a/nebo doxorubicinu snížena o 25 %, zvažte snížení jedné nebo obou látek na 50 %.
	Trombocytopenie stupně 3–4	Přerušete podávání všech látek, dokud nedojde k úpravě počtu trombocytů na $> 75\,000/\mu\text{l}$. Při úpravě počtu trombocytů na $> 75\,000/\mu\text{l}$ do dne 7 nebo v den 7 pokračujte v podávání všech látek bez snížení dávkování. Při úpravě počtu trombocytů na $> 75\,000/\mu\text{l}$ po dni 7: • pokračujte v podávání všech látek; zvažte snížení dávky cyklofosfamidů a/nebo doxorubicinu o 25–50 % • byla-li již dávka cyklofosfamidů a/nebo doxorubicinu snížena o 25 %, zvažte snížení jedné nebo obou látek na 50 %.
R/R DLBCL	Neutropenie stupně 3–4 ¹	Přerušete podávání všech látek, dokud nedojde k úpravě ANC na $> 1\,000/\mu\text{l}$. Při úpravě ANC na $> 1\,000/\mu\text{l}$ do dne 7 nebo v den 7 pokračujte v podávání všech látek bez další úpravy dávkování. Při úpravě ANC na $> 1\,000/\mu\text{l}$ po dni 7: • pokračujte v podávání všech látek se snížením dávky bendamustinu z 90 mg/m^2 na 70 mg/m^2 nebo ze 70 mg/m^2 na 50 mg/m^2 • byla-li již dávka bendamustinu snížena na 50 mg/m^2, všechny látky vysaďte.
	Trombocytopenie stupně 3–4 ¹	Přerušete podávání všech látek, dokud nedojde k úpravě počtu trombocytů na $> 75\,000/\mu\text{l}$. Při úpravě počtu trombocytů na $> 75\,000/\mu\text{l}$ do dne 7 nebo v den 7 pokračujte v podávání všech látek bez další úpravy dávkování. Při úpravě počtu trombocytů na $> 75\,000/\mu\text{l}$ po dni 7: • pokračujte v podávání všech látek se snížením dávky bendamustinu z 90 mg/m^2 na 70 mg/m^2 nebo ze 70 mg/m^2 na 50 mg/m^2 • byla-li již dávka bendamustinu snížena na 50 mg/m^2, všechny látky vysaďte.

¹Dávku bendamustinu nemusí být nutné snižovat, je-li primární příčinou lymfom.

*ANC – absolutní počet neutrofilů.

Úpravy dávkování ke zvládnutí reakcí souvisejících s infuzí (bod 4.4) viz tabulka 3 níže.

Tabulka 3 Úpravy dávkování přípravku Polivy ke zvládnutí reakcí souvisejících s infuzí (IRR)

Indikace	Závažnost IRR v den 1 jakéhokoliv cyklu	Úprava dávkování
Dosud neléčený a R/R DLBCL	IRR stupně 1 až 3	Přerušete podávání infuze přípravku Polivy a podejte podpůrnou léčbu. V případě prvního výskytu sípotu, bronchospasmu nebo generalizované kopřivky stupně 3 natrvalo ukončete podávání přípravku Polivy. V případě rekurentního sípotu nebo kopřivky stupně 2, nebo jakéhokoliv opakujícího se symptomu stupně 3 natrvalo ukončete podávání přípravku Polivy. V opačném případě může být po úplném vymizení symptomů infuze obnovena na 50 % rychlosti dosažené před přerušením. Při nepřítomnosti symptomů souvisejících s infuzí může být rychlost infuze zvýšena v přírůstcích 50 mg/h každých 30 minut. Při dalším cyklu podávejte infuzi přípravku Polivy po dobu více jak 90 minut. Pokud nedojde k žádné reakci související s infuzí, mohou být další infuze podány během 30 minut. Podávejte premedikaci u všech cyklů.
	IRR stupně 4	Ihned přerušete podávání infuze přípravku Polivy. Podejte podpůrnou léčbu. Natrvalo ukončete podávání přípravku Polivy.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let se nevyžaduje žádná úprava dávkování přípravku Polivy (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s clearance kreatininu (CrCl) ≥ 30 ml/min se nevyžaduje žádná úprava dávkování přípravku Polivy. U pacientů s $\text{CrCl} < 30$ ml/min nebyla kvůli omezeným údajům doporučená dávka stanovena.

Porucha funkce jater

Přípravek Polivy nemá být podáván pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (bilirubin vyšší než $1,5 \times$ horní hranice normálních hodnot [ULN]).

Pokud je přípravek Polivy podáván pacientům s lehkou poruchou funkce jater (bilirubin vyšší než ULN až nižší nebo rovný $1,5 \times$ ULN nebo aspartátaminotransferáza [AST] vyšší než ULN), není vyžadována žádná úprava počáteční dávky.

Ve studijní populaci s lehkou poruchou funkce jater (definovanou jako AST nebo ALT > 1,0 až 2,5× ULN nebo celkový bilirubin > 1,0 až 1,5× ULN) bylo nejvýše 40% zvýšení u expozice nekonjugovaného MMAE, což se nepovažuje za klinicky významné.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Polivy je určen k intravenóznímu podání.

Počáteční dávka přípravku Polivy má být podána 90minutovou intravenózní infuzí. Během infuze a nejméně 90 minut po skončení úvodní dávky mají být pacienti sledováni kvůli reakcím souvisejícím s infuzí/hypersenzitivním reakcím.

V případě dobré snášenlivosti předchozí infuze lze následnou dávku přípravku Polivy podat jako 30minutovou infuzi a pacienti mají být sledováni během infuze a nejméně 30 minut po skončení infuze.

Rekonstituce a ředění přípravku Polivy musí být prováděny asepticky pod dohledem zdravotnického pracovníka. Přípravek má být podáván intravenózní infuzí samostatnou infuzní linkou opatřenou sterilním, nepyrogenním, integrovaným (in-line) nebo přídavným (add-on) filtrem se slabou vazbou na proteiny (velikost pórů 0,2 nebo 0,22 µm) a katetrem. Přípravek Polivy nesmí být podáván intravenózní rychlou (push) ani bolusovou injekcí.

Návod k rekonstituci a ředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek Polivy obsahuje cytotoxickou složku, která je kovalentně vázaná na monoklonální protilátku. Postupujte podle návodu pro správné zacházení a likvidaci (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Aktivní závažné infekce (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Myelosuprese

U pacientů léčených přípravkem Polivy byly již po prvním léčebném cyklu hlášeny závažná a těžká neutropenie a febrilní neutropenie. Je třeba zvážit profylaktické podání faktoru stimulujícího růst kolonií granulocytů (G-CSF), které bylo vyžadováno v rámci klinického vývoje. Přípravek Polivy může být také spojen s trombocytopenií nebo anémií stupně 3 nebo 4. Před každou dávkou přípravku Polivy má být zjištěn celkový počet krevních buněk. U pacientů s neutropenií a/nebo trombocytopenií stupně 3 nebo 4 je třeba zvážit častější laboratorní vyšetření a/nebo zpoždění podání nebo vysazení přípravku Polivy (viz bod 4.2).

Periferní neuropatie (PN)

U pacientů léčených přípravkem Polivy byla již po prvním léčebném cyklu hlášena PN. Další dávky riziko zvyšovaly. U pacientů s předchozí PN může dojít k jejímu zhoršení. Při léčbě přípravkem Polivy byla hlášena převážně periferní senzorická neuropatie. Hlášena ale byla i periferní motorická a senzomotorická neuropatie. U pacientů mají být sledovány možné příznaky PN, jako je hypestezie, hyperestezie, parestezie, dysestezie, neuropatická bolest, pocit pálení, svalová slabost nebo porucha chůze. Nový výskyt PN nebo zhoršení PN může vyžadovat zpoždění podání, snížení dávky nebo úplné vysazení přípravku (viz bod 4.2).

Infekce

U pacientů léčených přípravkem Polivy byly hlášeny závažné, život ohrožující či fatální infekce včetně oportunních infekcí, jako je pneumonie (včetně pneumonie vyvolané *Pneumocystis jirovecii* a jiných mykotických pneumonií), bakteremie, sepse, herpetické infekce a cytomegalovirové infekce (viz bod 4.8). Byla hlášena reaktivace latentních infekcí. Během léčby mají být u pacientů pečlivě sledovány známky bakteriálních, mykotických nebo virových infekcí a v případě výskytu známek a příznaků se pacienti mají obrátit na lékaře. Během celé léčby přípravkem Polivy má být zvážena antiinfekční profylaxe. Přípravek Polivy nemá být podáván v případě aktivní závažné infekce. Při výskytu závažných infekcí má být přípravek Polivy i veškerá konkomitantní chemoterapie vysazena.

Virus lidské imunodeficiency (HIV)

Přípravek Polivy nebyl hodnocen u pacientů s HIV. Ohledně souběžného podávání inhibitorů CYP3A viz bod 4.5.

Očkování

Pacienti nemají být v průběhu léčby přípravkem Polivy očkováni živými ani oslabenými vakcínami. Nebyly provedeny žádné studie s pacienty po nedávném očkování živými vakcínami.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

Při léčbě přípravkem Polivy byla hlášena PML (viz bod 4.8). U pacientů má být pečlivě sledován nový výskyt nebo zhoršení neurologických, kognitivních či behaviorálních změn nasvědčující PML. Při podezření na PML má být podávání přípravku Polivy včetně souběžné chemoterapie přerušeno. Při potvrzení diagnózy má být podávání trvale ukončeno.

Syndrom nádorového rozpadu (TLS)

Riziko TLS může být zvýšeno u pacientů s vysokou nádorovou zátěží a rychle proliferujícím nádorem. Před léčbou přípravkem Polivy mají být přijata vhodná opatření/profylaxe v souladu s místními doporučeními. Během léčby přípravkem Polivy má být u pacientů pečlivě sledován možný TLS.

Reakce související s infuzí

Přípravek Polivy může vyvolat IRR včetně závažných případů. Vyskytly se opožděné IRR až 24 hodin po podání přípravku Polivy. Před podáním přípravku Polivy se má podat antihistaminikum a antipyretikum a po dobu podávání infuze mají být pacienti pečlivě monitorováni. Pokud se IRR vyskytne, infuze se má přerušit a má být podána odpovídající léčba (viz bod 4.2).

Embryofetální toxicita

Vzhledem k mechanismu účinku a z výsledků neklinických studií vyplývá, že přípravek Polivy, podávaný těhotným ženám může poškodit plod (viz bod 5.3). Těhotné ženy mají být poučeny o riziku pro plod.

Ženy ve fertilním věku mají být poučeny, aby během léčby přípravkem Polivy a nejméně 9 měsíců po poslední dávce používaly účinnou antikoncepci (viz bod 4.6). Pacienti s partnerkou ve fertilním věku mají být poučeni, aby během léčby přípravkem Polivy a nejméně 6 měsíců po poslední dávce používali účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Fertilita

Polatuzumab vedotin vyvolával v neklinických studiích testikulární toxicitu a může zhoršovat reprodukční funkci a fertilitu mužů (viz bod 5.3). Mužům se proto před léčbou tímto přípravkem doporučuje odběr a uchování spermatu (viz bod 4.6).

Starší pacienti

Ve studii GO39942 bylo mezi 435 dříve neléčenými pacienty s DLBCL léčenými přípravkem Polivy v kombinaci s R-CHP 227 pacientů (52,2 %) ve věku ≥ 65 let. Pacienti ve věku ≥ 65 let měli incidenci závažných nežádoucích účinků 39,2 % a pacienti ve věku < 65 let měli incidenci závažných nežádoucích účinků 28,4 %. U starších pacientů v léčebném ramenu s R-CHOP byla zjištěna podobná incidence závažných nežádoucích účinků.

Ve studii GO29365 bylo mezi 151 dříve léčenými pacienty s DLBCL léčenými přípravkem Polivy v kombinaci s bendamustinem a rituximabem (BR) 103 pacientů (68 %) ve věku ≥ 65 let. Pacienti ve věku ≥ 65 let měli podobnou incidenci závažných nežádoucích účinků (55 %) než pacienti ve věku < 65 let (56 %). Klinické studie s přípravkem Polivy nezahrnovaly dostačující počty pacientů ve věku ≥ 65 let, aby se dalo určit, zda odpovídají odlišně od mladších pacientů.

Jaterní toxicita

U pacientů léčených přípravkem Polivy se vyskytly závažné případy jaterní toxicity odpovídající hepatocelulárnímu poškození včetně zvýšení aminotransferáz a/nebo bilirubinu (viz bod 4.8). Předchozí jaterní onemocnění, zvýšené výchozí hodnoty jaterních enzymů a souběžné užívání léčivých přípravků mohou riziko zvyšovat. Mají být sledovány hladiny jaterních enzymů a bilirubinu (viz bod 4.2).

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje polysorbát 20. Jedna injekční lahvička přípravku Polivy 30 mg, prášku pro koncentrát pro infuzní roztok, obsahuje 1,8 mg polysorbátu 20. Jedna injekční lahvička přípravku Polivy 140 mg, prášku pro koncentrát pro infuzní roztok, obsahuje 8,4 mg polysorbátu 20, což odpovídá 1,2 mg/ml. Polysorbát 20 může způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné klinické studie lékových interakcí polatuzumabu vedotinu u člověka.

Lékové interakce se souběžnými léčivy, které jsou inhibitory, substráty nebo induktory CYP3A4, a se souběžnými léčivy, které jsou P-gp inhibitory

Silné inhibitory CYP3A4 a P-gp (např. ketokonazol) mohou podle simulací s fyziologicky založenými farmakokinetickými (PBPK) modely MMAE uvolňovaného z polatuzumabu vedotinu zvětšovat plochu pod křivkou závislosti koncentrace na čase (AUC) nekonjugovaného MMAE o 48 %. Je třeba dbát opatrnosti v případě souběžné léčby s inhibitory CYP3A4. U pacientů souběžně užívajících silné inhibitory CYP3A4 (např. boceprevir, klarithromycin, kobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sachinavir, telaprevir, telithromycin, vorikonazol) mají být pečlivěji sledovány známky toxicity.

Při souběžném užívání substrátů CYP3A4 (např. midazolam) se změna AUC nekonjugovaného MMAE nepředpokládá.

Silné induktory CYP3A4 (např. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, třezalka tečkovaná [*Hypericum perforatum*]) mohou snižovat expozici nekonjugovaného MMAE.

Lékové interakce rituximabu, bendamustinu, cyklofosfamidů a doxorubicinu v kombinaci s polatuzumabem vedotinem

Souběžné podávání s polatuzumabem vedotinem farmakokinetiku (PK) rituximabu, bendamustinu, cyklofosfamidů a doxorubicinu neovlivňuje. Podle populační PK analýzy je souběžně podávaný rituximab spojen se zvýšením AUC MMAE konjugovaného s protilátkou (acMMAE) v plazmě o 24 % a se snížením AUC nekonjugovaného MMAE v plazmě o 37 %. AUC acMMAE a nekonjugovaného MMAE v plazmě pro přípravek Polivy plus R-CHP odpovídá ostatním studiím přípravku Polivy. Úprava dávkování se nevyžaduje.

Bendamustin neovlivňuje AUC acMMAE ani nekonjugovaného MMAE v plazmě.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženy

Ženy ve fertilním věku mají být poučeny, aby během léčby polatuzumabem vedotinem a nejméně 9 měsíců po poslední dávce používaly účinnou antikoncepci.

Muži

Pacienti s partnerkou ve fertilním věku mají být poučeni, aby během léčby polatuzumabem vedotinem a nejméně 6 měsíců po poslední dávce používali účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Polivy těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Vzhledem k mechanismu účinku a výsledkům neklinických studií může polatuzumab vedotin podávaný těhotným ženám poškozovat plod. U pacientek ve fertilním věku je nutno provést těhotenský test před zahájením léčby. Podávání přípravku Polivy se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje, pokud potenciální prospěch pro matku nepřeváží případné riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se polatuzumab vedotin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Ženy mají kojení během léčby přípravkem Polivy a nejméně 3 měsíce po poslední dávce přerušit.

Fertilita

Polatuzumab vedotin vyvolával v neklinických studiích testikulární toxicitu a může zhoršovat reprodukční funkci a fertilitu mužů (viz bod 5.3).

Mužům se proto před léčbou tímto přípravkem doporučuje odběr a uchování spermatu. Mužům se doporučuje, aby během léčby přípravkem Polivy a až 6 měsíců po poslední dávce nepočali dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Polivy má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Během léčby přípravkem Polivy se mohou vyskytnout reakce související s infuzí, periferní neuropatie, únava a závrať (viz body 4.4 a 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Polivy byla hodnocena u 435 pacientů ve studii GO39942 (POLARIX). Nežádoucí účinky popisované v bodu 4.8 byly zjištěny:

- během léčby a následného sledování dosud neléčených pacientů s DLBCL v rámci pivotního klinického hodnocení GO39942 (POLARIX), kteří dostávali přípravek Polivy v kombinaci s R-CHP (n = 435) nebo R-CHOP (n = 438). Ve skupině s přípravkem Polivy v kombinaci s R-CHP absolvovalo 91,7 % pacientů 6 cyklů s přípravkem Polivy ve srovnání s 88,5 % pacientů, kteří absolvovali 6 cyklů s vinkristinem ve skupině s R-CHOP.

U dosud neléčených pacientů s DLBCL léčených přípravkem Polivy v kombinaci s R-CHP:

- K nejčastěji hlášeným (≥ 30 %) nežádoucím účinkům u dosud neléčených pacientů s DLBCL léčených přípravkem Polivy v kombinaci s R-CHP patřily periferní neuropatie (52,9 %), nauzea (41,6 %), neutropenie (38,4 %) a průjem (30,8 %).
- Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 24,1 % pacientů léčených přípravkem Polivy v kombinaci s R-CHP.
- K nejčastějším závažným nežádoucím účinkům hlášeným u ≥ 5 % pacientů patřila febrilní neutropenie (10,6 %) a pneumonie (5,3 %).
- Nežádoucím účinkem vyžadujícím ukončení léčby u > 1 % pacientů léčených přípravkem Polivy v kombinaci s R-CHP byla pneumonie (1,1 %).

Bezpečnost přípravku Polivy byla hodnocena u 151 pacientů ve studii GO29365. Nežádoucí účinky popisované v bodu 4.8 byly zjištěny:

- během léčby a následného sledování dříve léčených pacientů s DLBCL (n = 151) v rámci pivotního klinického hodnocení GO29365. Jedná se o pacienty ve vstupním období (n = 6), randomizované pacienty (n = 39) a rozšířenou kohortu pacientů (n = 106), kteří dostávali přípravek Polivy společně s BR, ve srovnání s randomizovanými pacienty (n = 39), kteří dostávali BR v monoterapii. Pacienti v léčebných ramenech absolvovali medián 5 cyklů léčby a pacienti randomizovaní do srovnávacího ramene absolvovali medián 3 cyklů léčby.

U dříve léčených pacientů s DLBCL léčených přípravkem Polivy v kombinaci s BR:

- k nejčastěji hlášeným (≥ 30 %) nežádoucím účinkům (všech stupňů) u dříve léčených pacientů s DLBCL léčených přípravkem Polivy v kombinaci s BR patřily neutropenie (45,7 %), průjem (35,8 %), nauzea (33,1 %), trombocytopenie (32,5 %), anémie (31,8 %) a periferní neuropatie (30,5 %).
- Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 41,7 % pacientů léčených přípravkem Polivy v kombinaci s BR.
- K nejčastějším závažným nežádoucím účinkům hlášeným u ≥ 5 % pacientů patřila febrilní neutropenie (10,6 %), sepse (9,9 %), pneumonie (8,6 %) a pyrexie (7,9 %).
- Nežádoucím účinkem vyžadujícím ukončení léčby u > 5 % pacientů léčených přípravkem Polivy v kombinaci s BR byla trombocytopenie (7,9 %).

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků z klinických hodnocení

Nežádoucí účinky u 586 pacientů léčených přípravkem Polivy uvádí tabulka 4. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů (SOC) MedDRA a podle kategorií četnosti. Četnost nežádoucích účinků se definuje následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$ pacientů); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$ pacientů); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

a velmi vzácné (< 1/10 000). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 4 Tabulkový souhrn nežádoucích účinků u pacientů léčených přípravkem Polivy v klinických hodnoceních

Infekce a infestace	
Velmi časté	pneumonie ^a , infekce horních cest dýchacích
Časté	seps ^a , herpetická infekce ^a , cytomegalovirová infekce, infekce močových cest ^c
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté	febrilní neutropenie, neutropenie, trombocytopenie, anémie, leukopenie
Časté	lymfopenie, pancytopenie
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	hypokalemie, snížená chuť k jídlu
Časté	hypokalcemie, hypalbuminemie
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	periferní neuropatie
Časté	závrat
Poruchy oka	
Méně časté	rozmazané vidění ^b
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté	kašel
Časté	pneumonitida, dyspnoe ^c
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	průjem, nauzea, zácpa, zvracení, mukozitida ^c , bolest břicha
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	alopecie ^c
Časté	pruritus, kožní infekce ^c , vyrážka ^c , suchá kůže ^c
Poruchy svalové a kosterní soustavy	
Časté	artralgie, myalgie ^c
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	pyrexie, únava, astenie
Časté	periferní edém ^c , zimnice
Vyšetření	
Velmi časté	snížená tělesná hmotnost
Časté	zvýšení aminotransferáz, zvýšení lipázy ^b , hypofosfatemie
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Velmi časté	reakce související s infuzí

^a Nežádoucí účinek s fatálním zakončením

^b Nežádoucí účinky zjištěné pouze u relabujícího nebo refrakterního DLBCL.

^c Nežádoucí účinky zjištěné pouze u dosud neléčeného DLBCL.

Není-li v poznámkách pod tabulkou uvedeno jinak, uvedené nežádoucí účinky byly zjištěny u dosud neléčeného DLBCL i u relabujícího nebo refrakterního DLBCL.

Vzácné a velmi vzácné nežádoucí účinky: žádné

Popis vybraných nežádoucích účinků

Myelosuprese

V placebem kontrolované studii GO39942 (POLARIX) ukončilo studijní léčbu kvůli neutropenii 0,5 % pacientů v ramenu s přípravkem Polivy v kombinaci s R-CHP. V ramenu s R-CHOP neukončil studijní léčbu kvůli neutropenii žádný pacient. Trombocytopenie vedla k ukončení studijní léčby u 0,2 % pacientů v ramenu s přípravkem Polivy v kombinaci s R-CHP a u žádného pacienta v ramenu s R-CHOP. Kvůli anémii neukončil léčbu žádný pacient v ramenu s přípravkem Polivy v kombinaci s R-CHP ani v ramenu s R-CHOP.

V otevřené studii GO29365 byl přípravek Polivy vysazen kvůli neutropenii u 4 % pacientů v ramenech s přípravkem Polivy a BR ve srovnání s 2,6 % pacientů v ramenu s BR, kteří ukončili léčbu kvůli neutropenii. Trombocytopenie vedla k ukončení léčby u 7,9 % pacientů v ramenech s přípravkem Polivy a BR a 5,1 % v ramenu s BR. Kvůli anémii neukončili léčbu žádní pacienti v ramenech s přípravkem Polivy a BR ani v ramenu s BR. V ramenech s přípravkem Polivy a BR byly hlášeny neutropenie, trombocytopenie a anémie nejméně stupně 3 u 40,4 %; 25,8 %, resp. 12,6 % pacientů.

Periferní neuropatie (PN)

V placebem kontrolované studii GO39942 (POLARIX) byla v ramenu s přípravkem Polivy v kombinaci s R-CHP hlášena PN stupně 1 u 39,1 % pacientů, PN stupně 2 u 12,2 % pacientů a PN stupně 3 u 1,6 % pacientů. V ramenu s R-CHOP byla hlášena PN stupně 1 u 37,2 % pacientů, PN stupně 2 u 15,5 % pacientů a PN stupně 3 u 1,1 % pacientů. V ramenu s přípravkem Polivy v kombinaci s R-CHP ani v ramenu s R-CHOP nebyla hlášena žádná PN stupně 4 až 5. Kvůli PN ukončilo studijní léčbu 0,7 % pacientů v ramenu s přípravkem Polivy v kombinaci s R-CHP oproti 2,3 % pacientů v ramenu s R-CHOP. Kvůli PN došlo ke snížení dávky studijní léčby u 4,6 % pacientů v ramenu s přípravkem Polivy v kombinaci s R-CHP ve srovnání s 8,2 % pacientů v ramenu s R-CHOP. Medián doby do prvního výskytu PN byl 2,27 měsíce v ramenu s přípravkem Polivy v kombinaci s R-CHP oproti 1,87 měsíce v ramenu s R-CHOP. Ke dnu klinické uzávěrky se PN vyřešila u 57,8 % pacientů v ramenu s přípravkem Polivy v kombinaci s R-CHP ve srovnání se 66,9 % pacientů v ramenu s R-CHOP. Medián doby do vyřešení periferní neuropatie byl 4,04 měsíce v ramenu s přípravkem Polivy v kombinaci s R-CHP ve srovnání se 4,6 měsíce v ramenu s R-CHOP.

V otevřené studii GO29365 byla v ramenech s přípravkem Polivy a BR hlášena PN stupně 1 u 15,9 % pacientů a PN stupně 2 u 12,6 % pacientů. V ramenu s BR byla hlášena PN stupně 1 u 2,6 % pacientů a PN stupně 2 u 5,1 % pacientů. V ramenech s přípravkem Polivy a BR byla hlášena jedna PN stupně 3 a v ramenu s BR nebyl hlášen žádný výskyt PN. V ramenech s přípravkem Polivy a BR ani v ramenu s BR nebyl hlášen žádný výskyt PN stupně 4 až 5. Kvůli PN 2,6 % pacientů ukončilo léčbu přípravkem Polivy a 2,0 % pacientů snížilo dávku přípravku Polivy. V ramenu s BR neukončili léčbu přípravkem Polivy ani nesnížili jeho dávku kvůli PN žádní pacienti. V ramenech s přípravkem Polivy a BR byl medián doby do prvního výskytu PN 1,6 měsíce a u 39,1 % pacientů bylo hlášeno odeznění PN.

Infekce

V placebem kontrolované studii GO39942 (POLARIX) byly hlášeny infekce včetně pneumonie a jiných druhů infekcí u 49,7 % pacientů v ramenu s přípravkem Polivy v kombinaci s R-CHP a u 42,7 % pacientů v ramenu s R-CHOP. Infekce stupně 3 až 4 se vyskytly u 14,0 % pacientů v ramenu s přípravkem Polivy v kombinaci s R-CHP a u 11,2 % pacientů v ramenu s R-CHOP. V ramenu s přípravkem Polivy v kombinaci s R-CHP byly závažné infekce hlášeny u 14,0 % pacientů a smrtelné infekce u 1,1 % pacientů. V ramenu s R-CHOP byly závažné infekce hlášeny u 10,3 % pacientů a fatální infekce u 1,4 % pacientů. Kvůli infekci ukončilo léčbu 7 pacientů (1,6 %) v ramenu s přípravkem Polivy v kombinaci s R-CHP oproti 10 pacientům (2,3 %) v ramenu s R-CHOP.

V otevřené studii GO29365 byly hlášeny infekce včetně pneumonie a jiných druhů infekcí u 48,3 % pacientů v ramenech s přípravkem Polivy a BR a u 51,3 % pacientů v ramenu s BR. V ramenech s přípravkem Polivy a BR byly závažné infekce hlášeny u 27,2 % pacientů a fatální infekce u 6,6 % pacientů. V ramenu s BR byly závažné infekce hlášeny u 30,8 % pacientů a fatální infekce u 10,3 % pacientů. Čtyři pacienti (2,6 %) v ramenech s přípravkem Polivy a BR přípravek Polivy vysadili z důvodu infekce ve srovnání se dvěma pacienty (5,1 %) v ramenu s BR.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

V placebem kontrolované studii GO39942 (POLARIX) nebyly hlášeny žádné případy PML.

V otevřené studii GO29365 se u jednoho pacienta léčeného přípravkem Polivy a bendamustinem s obinutuzumabem vyskytla PML s fatálním zakončením. Pacient absolvoval tři předchozí linie léčby, které zahrnovaly protilátky proti CD20.

Jaterní toxicita

V placebem kontrolované studii GO39942 (POLARIX) byla hlášena jaterní toxicita u 10,6 % pacientů v ramenu s přípravkem Polivy v kombinaci s R-CHP a u 7,3 % pacientů v ramenu s R-CHOP. V ramenu s přípravkem Polivy v kombinaci s R-CHP byla většina příhod stupně 1 až 2 (8,7 %); příhody stupně 3 byly hlášeny u 1,8 % pacientů. Příhody stupně 4 ani 5 se nevyskytly. U 1 pacienta (0,2 %) byly hlášeny závažné případy jaterní toxicity, která byla reverzibilní.

V jiné studii byly hlášeny dva případy závažné jaterní toxicity (hepatocelulární poškození a steatóza jater), která byla reverzibilní.

Gastrointestinální toxicita

V placebem kontrolované studii GO39942 (POLARIX) byla hlášena gastrointestinální toxicita u 76,1 % pacientů v ramenu s přípravkem Polivy v kombinaci s R-CHP a u 71,9 % pacientů v ramenu s R-CHOP. Většinou se jednalo o příhody stupně 1 až 2; příhody stupně ≥ 3 byly hlášeny u 9,7 % pacientů v ramenu s přípravkem Polivy v kombinaci s R-CHP ve srovnání s 8,2 % pacientů v ramenu s R-CHOP. K nejčastějším gastrointestinálním toxicitám patřily nevolnost a průjem.

V otevřené studii GO29365 byla hlášena gastrointestinální toxicita u 72,8 % pacientů v ramenech s přípravkem Polivy a BR a u 66,7 % pacientů v ramenu s BR. Většinou se jednalo o příhody stupně 1 až 2; příhody stupně 3 až 4 byly hlášeny u 16,5 % pacientů v ramenech s přípravkem Polivy a BR a u 12,9 % pacientů v ramenu s BR. K nejčastějším příhodám gastrointestinální toxicity patřil průjem a nauzea.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V rámci klinických hodnocení u člověka nejsou s předávkováním žádné zkušenosti. Nejvyšší dosud hodnocená dávka je 2,4 mg/kg podaná intravenózní infuzí; byla spojena s vyšší četností a stupněm závažnosti PN. Při předávkování má být infuze okamžitě přerušena a pacient má být pečlivě sledován.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika; jiná cytostatika; monoklonální protilátky, ATC kód: L01FX14

Mechanismus účinku

Polatuzumab vedotin je konjugát protilátky-léčiva cílený proti antigenu CD79b, který preferenčně dopravuje silné antimitotikum monomethylauristatin E (MMAE) do B lymfocytů. To vede k zániku zhoubných B lymfocytů. Molekula polatuzumabu vedotinu se skládá z MMAE kovalentně vázaného pomocí štěpitelného linkeru na monoklonální protilátku – humanizovaný imunoglobulin G1. Monoklonální protilátka se s vysokou afinitou a selektivitou váže na CD79b, složku receptoru na povrchu B lymfocytů. Exprese CD79b se omezuje na normální B lymfocyty (kromě plazmatických buněk) a maligní B lymfocyty; vyskytuje se u > 95 % difuzního velkobuněčného B-lymfomu. Po navázání na CD79b dochází k rychlé internalizaci polatuzumabu vedotinu a odštěpení linkeru pomocí lysozomálních proteáz. To umožňuje dopravení MMAE do buňky. MMAE se váže na mikrotubuly a blokováním dělení buněk a vyvoláním apoptózy ničí dělicí se buňky.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyzilogie srdce

Podle elektrokardiografických údajů ze dvou otevřených studií s dříve léčenými pacienty s maligními B lymfomy polatuzumab vedotin v doporučeném dávkování neprodlužoval průměrný interval QTc v klinicky relevantním rozsahu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dosud neléčený DLBCL

Účinnost přípravku Polivy hodnotila mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie (POLARIX, GO39942) s 879 pacienty s dosud neléčeným DLBCL.

Zařazení pacienti byli ve věku 18–80 let a měli skóre mezinárodního prognostického indexu (IPI) 2–5 a výkonnostní stav ECOG 0–2. Histologická kritéria zahrnovala DLBCL (jinak nespecifikovaný [NOS]), podtyp z aktivovaných B lymfocytů (ABC), podtyp z B lymfocytů ze zárodečných center (GCB), HGBL (NOS, s přestavbou dvou genů [double-hit], s přestavbou tří genů [triple-hit]) a další podtypy velkobuněčného B-lymfomu (EBV pozitivní, bohatý na T lymfocyty / bohatý na histiocyty). U pacientů se nevyskytoval lymfom v centrálním nervovém systému (CNS) ani periferní neuropatie stupně > 1.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k přípravku Polivy v kombinaci s R-CHP nebo k R-CHOP po dobu šesti 21denních cyklů, po nichž následovaly další dva cykly samotného rituximabu v obou ramenech. Pacienti byli stratifikováni podle skóre IPI (2 vs. 3–5), přítomnosti vs. nepřítomnosti „bulky“ masy (ložisko $\geq 7,5$ cm) a geografického regionu.

Přípravek Polivy byl podáván intravenózně v dávce 1,8 mg/kg ve dnu 1 cyklů 1–6. R-CHP nebo R-CHOP byly podávány ode dne 1 cyklů 1–6; pak byl podáván samotný rituximab ve dnu 1 cyklů 7–8. V jednotlivých léčebných ramenech byly přípravky podávány následujícím způsobem.

- Rameno s přípravkem Polivy + R-CHP: Polivy 1,8 mg/kg, rituximab 375 mg/m², cyklofosfamid 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m² a prednison 100 mg/den ve dnech 1–5 každého cyklu, perorálně.
- Rameno s R-CHOP: rituximab 375 mg/m², cyklofosfamid 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² a prednison 100 mg/den ve dnech 1–5 každého cyklu, perorálně.

Obě léčebné skupiny měly obecně vyrovnané výchozí demografické parametry a charakteristiku onemocnění. Medián věku byl 65 let (rozmezí: 19 až 80 let), 53,6 % pacientů byli běloši a 53,8 % byli muži, „bulky“ masu mělo 43,8 % pacientů, 38,0 % pacientů mělo skóre IPI = 2; 62,0 % pacientů mělo skóre IPI = 3–5 a 88,7 % pacientů mělo onemocnění ve stadiu 3 nebo 4. Většina pacientů (84,2 %) měla DLBCL (zahrnuje NOS, ABC a GCB).

Výsledky týkající se buněčného původu (COO) nebyly hlášeny u 211 pacientů. V populaci s hodnotitelným COO (n = 668) mělo podle profilování genové exprese 33,1 % pacientů DLBCL podtypu ABC a 52,7 % pacientů mělo DLBCL podtypu GCB.

Primárním cílovým parametrem ve studii bylo přežití bez progresu onemocnění hodnocené zkoušejícím lékařem. Medián délky následného sledování byl 28,2 měsíce. Přehled výsledků účinnosti je uveden v tabulce 5 a na obrázku 1.

Tabulka 5 Přehled účinnosti u pacientů s dosud neléčeným DLBCL ve studii GO39942 (POLARIX)

	Polivy + R-CHP n = 440	R-CHOP n = 439
Primární cílový parametr		
Přežití bez progresu ^{1,*}		
Počet (%) pacientů s příhodou	107 (24,3 %)	134 (30,5 %)
HR (95% CI)	0,73 [0,57; 0,95]	
Hodnota p ^{3,**}	0,0177	
Odhadovaná PFS po 2 letech (%)	76,7	70,2
[95% CI]	[72,65; 80,76]	[65,80; 74,61]
Klíčové sekundární cílové parametry		
Přežití bez příhod (EFS _{eff}) ¹		
Počet (%) pacientů s příhodou	112 (25,5 %)	138 (31,4 %)
HR [95% CI]	0,75 [0,58; 0,96]	
Hodnota p ^{3,**}	0,0244	
Míra objektivní odpovědi (ORR) na konci léčby ²		
Počet pacientů s odpovědí (%) (CR, PR)	376 (85,5 %)	368 (83,8 %)
Rozdíl v míře odpovědi (%) [95% CI]	1,63 [-3,32; 6,57]	
Míra úplné odpovědi (%) (CR) ^{2,*}		
Počet pacientů s odpovědí (%)	343 (78,0 %)	325 (74,0 %)
Rozdíl v míře odpovědi (%) [95% CI]	3,92 [-1,89; 9,70]	
Částečná odpověď (%) (PR)	33 (7,5 %)	43 (9,8 %)
95% CI podle Cloppera a Pearsona	[5,22; 10,37]	[7,18; 12,97]

CI – interval spolehlivosti; HR – poměr rizik; PFS – přežití bez progresu; EFS_{eff} – účinnost z hlediska přežití bez příhod – ukazatel počtu příhod EFS způsobených účinností a definovaných jako doba ode dne randomizace do prvního výskytu kterékoliv z následujících příhod: progresu onemocnění/relaps, úmrtí z jakékoliv příčiny, primární příčina účinnosti stanovená zkoušejícím lékařem kromě progresu onemocnění/relapsu, která vedla k zahájení jakékoliv neprotokolární léčby lymfomu (NALT), jestliže biopsie byla provedená po konci léčby a prokázala reziduální onemocnění bez ohledu na zahájení či nezahájení NALT.

¹ Podle hodnocení zkoušejícím lékařem

² Podle zaslepeného hodnocení nezávislou centrální komisí

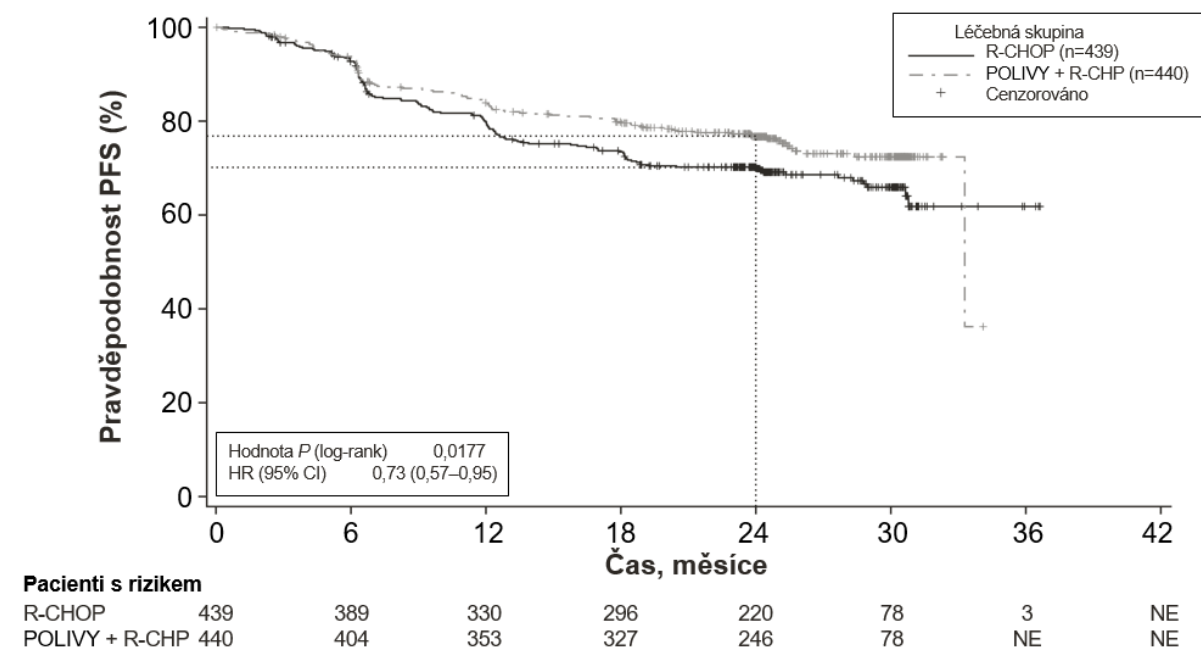
³ Stratifikovaný log-rank test

* Podle luganských kritérií odpovědi z roku 2014

** Stratifikace podle skóre IPI (2 vs. 3 – 5), přítomnosti nebo nepřítomnosti „bulky“ masy, geografického regionu

Klíčový sekundární cílový parametr OS nebyl v termínu interim analýzy zralý a nebyl statisticky odlišný [stratifikovaný poměr rizik = 0,94 (95% CI: 0,65; 1,37); p = 0,7524].

Obrázek 1 Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresce (PFS) hodnocené zkoušejícím lékařem ve studii GO39942 (POLARIX)



NE – nehodnotitelné

Relabující nebo refrakterní DLBCL

Účinnost přípravku Polivy byla hodnocena v rámci mezinárodní, multicentrické, otevřené studie (GO29365) zahrnující randomizovanou kohortu 80 pacientů s dříve léčeným DLBCL. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě přípravkem Polivy a BR nebo samotným BR po dobu šesti 21denních cyklů. Pacienti byli stratifikováni podle trvání odpovědi na poslední předchozí léčbu (≤ 12 měsíců nebo > 12 měsíců).

Vhodní pacienti nebyli kandidáty na transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) a měli relabující nebo refrakterní onemocnění po nejméně jednom předchozím režimu systémové chemoterapie. Pacienti po předchozí alogenní HSCT, s lymfomem v centrálním nervovém systému, transformovaným indolentním lymfomem, folikulárním lymfomem stupně 3b, významným kardiovaskulárním nebo plicním onemocněním, aktivními infekcemi, AST nebo alaninaminotransferázou (ALT) $> 2,5 \times$ horní hranice normálních hodnot (ULN) nebo celkovým bilirubinem $\geq 1,5 \times$ ULN, kreatininem $> 1,5 \times$ ULN (nebo CrCl < 40 ml/min), nebyl-li příčinou základní lymfom, byli ze studie vyloučeni.

Přípravek Polivy byl podáván intravenózně v dávce 1,8 mg/kg v den 2 cyklu 1 a v den 1 cyklů 2 až 6. Bendamustin byl podáván v dávce 90 mg/m² intravenózně jednou denně ve dnech 2 a 3 cyklu 1 a ve dnech 1 a 2 cyklů 2 až 6. Rituximab byl podáván v dávce 375 mg/m² v den 1 cyklů 1 až 6.

Většina z 80 pacientů randomizovaných k léčbě přípravkem Polivy a BR (n = 40) nebo samotným BR (n = 40) byli běloši (71 %) a mužského pohlaví (66 %). Medián věku byl 69 let (rozmezí: 30–86 let). 64 z 80 pacientů (80 %) mělo výkonnostní stav ECOG 0–1 a 14 z 80 pacientů (18 %) mělo výkonnostní skóre ECOG 2. Většina pacientů (98 %) měla jinak nespecifikovaný (NOS) DLBCL. Celkem 48 % pacientů mělo podtyp DLBCL z aktivovaných B lymfocytů (ABC) a 40 % mělo podtyp DLBCL z B lymfocytů germinálního centra (GCB). K hlavním důvodům nevhodnosti pacientů pro HSCT patřil věk (40 %), neuspokojivá odpověď na záchrannou terapii (26 %) a selhání předchozí transplantace (20 %). Medián počtu předchozích linií léčby byl 2 (rozmezí: 1–7); 29 % (n = 23) s 1 předchozí linií, 25 % (n = 20) s 2 předchozími liniemi a 46 % (n = 37) s předchozími 3 nebo více liniemi léčby. S výjimkou jednoho pacienta nebyl žádný pacient v ramenu studie s přípravkem Polivy a BR v randomizované fázi II dosud léčen bendamustinem. 80 % pacientů mělo refrakterní

onemocnění. U pacientů, kteří dostávali polatuzumab vedotin společně s BR a měli vyhodnocený počet CD3+ lymfocytů, byl absolutní počet CD3+ lymfocytů > 200 buněk/μl u 95 % pacientů hodnocených před léčbou (n = 134), 79 % pacientů na konci léčby (n = 72) a u 83 % pacientů 6 měsíců po ukončení léčby (n = 18).

Primárním cílovým parametrem studie byl výskyt úplné odpovědi (CR) na konci léčby (6 až 8 týdnů po dni 1 cyklu 6 nebo po poslední dávce studijní léčby) vyhodnocený nezávislou hodnotící komisí (IRC) na základě PET-CT.

Tabulka 6 Přehled účinnosti u pacientů s dříve léčeným DLBCL ve studii GO29365

	Polivy + bendamustin + rituximab n = 40	Bendamustin + rituximab n = 40
	Medián sledování 22 měsíců	
Primární cílový parametr		
Výskyt úplné odpovědi* (hodnocená IRC) na konci léčby**		
Respondéři (%)	16 (40,0)	7 (17,5)
Rozdíl ve výskytu odpovědi (%) [95% CI]	22,5 [2,6; 40,2]	
Hodnota p (chí-kvadrát test podle CMH****)	0,0261	
Hlavní sekundární a výzkumné cílové parametry		
Trvání odpovědi (DoR) (hodnocení INV)		
Počet pacientů zařazených do analýzy	28	13
Počet (%) pacientů s příhodou	17 (60,7)	11 (84,6)
Medián DOR (95% CI), měsíce	10,3 (5,6; NE)	4,1 (2,6; 12,7)
HR [95% CI]	0,44 [0,20; 0,95]	
Hodnota p (log-rank test, stratifikace****)	0,0321	
Celkový výskyt odpovědi (ORR)* (hodnocená INV) na konci léčby**		
Respondéři (%) (CR, PR)	19 (47,5)	7 (17,5)
Rozdíl ve výskytu odpovědi (%) [95% CI]	30,0 [9,5; 47,4]	
Hodnota p (chí-kvadrát test podle CMH****)	0,0036	
Úplná odpověď (CR) (%)	17 (42,5)	6 (15,0)
Rozdíl ve výskytu odpovědi (%) [95% CI]	27,5 [7,7; 44,7]	
Hodnota p (chí-kvadrát test podle CMH****)	0,0061	
Částečná odpověď (PR) (%)	2 (5,0)	1 (2,5)
95% CI Clopper-Pearson	[0,6; 16,9]	[0,06; 13,2]
Nejllepší celková odpověď* (hodnocení INV)		
Respondéři (%) (CR, PR)	28 (70,0)	13 (32,5)
Rozdíl ve výskytu odpovědi (%) [95% CI]	37,5 [15,6; 54,7]	
Úplná odpověď (CR) (%)	23 (57,5)	8 (20,0)
95% CI Clopper-Pearson	[40,9; 73,0]	[9,1; 35,7]
Částečná odpověď (PR) (%)	5 (12,5)	5 (12,5)
95% CI Clopper-Pearson	[4,2; 26,8]	[4,2; 26,8]

CI – interval spolehlivosti; CMH – podle Cochran a Mantela-Haenszela; CR – úplná odpověď; DOR – trvání odpovědi; HR – poměr rizik; INV – zkoušející lékař; IRC – nezávislá hodnotící komise; NE – nehodnotitelné; PR – částečná odpověď

* Podle modifikovaných luganských kritérií z roku 2014: požaduje se průkaz CR z kostní dřeně pomocí PET/CT. Průkaz PR pomocí PET/CT vyžadoval splnění kritérií PET/CT i kritérií CT.

** 6 až 8 týdnů po dni 1 cyklu 6 nebo po poslední dávce studijní léčby.

*** Stratifikace podle trvání odpovědi na předchozí léčbu (≤ 12 měsíců nebo > 12 měsíců).

Celkové přežití (OS) bylo výzkumným cílovým parametrem, který nebyl kontrolován na chybu typu I. Medián OS v ramenu s přípravkem Polivy společně s BR byl 12,4 měsíce (95% CI: 9,0; NE) vs. 4,7 měsíce (95% CI: 3,7; 8,3) v kontrolním ramenu. Neupravený odhad pro OS HR byl 0,42. Při

započítání vlivu výchozích kovariátů byl OS HR upraven na 0,59. Kovariáty zahrnovaly primární refrakterní stav, počet předchozích linií léčby, IPI a předchozí transplantaci kmenových buněk.

Přežití bez progresu (PFS) hodnocené zkoušejícím lékařem bylo výzkumným cílovým parametrem, který nebyl kontrolován na chybu typu I. Medián PFS v ramenu s přípravkem Polivy společně s BR byl 7,6 měsíce (95% CI: 6,0; 17,0) vs. 2,0 měsíce (95% CI: 1,5; 3,7) v kontrolním ramenu. Neupravený odhad pro PFS HR byl 0,34.

Imunogenita

Stejně jako všechny terapeutické bílkoviny může i léčba polatuzumabem vedotinem vyvolat imunitní odpověď. Ve studiích GO39442 (POLARIX) a GO29365 bylo 1,4 % (6/427), resp. 5,2 % (12/233) pacientů pozitivních na protilátky proti polatuzumabu vedotinu; žádný z nich přitom nebyl pozitivní na neutralizační protilátky. Omezený počet pacientů pozitivních na protilátky proti polatuzumabu vedotinu neumožňuje dospět k závěrům týkajícím se případného vlivu imunogenity na účinnost či bezpečnost.

Výsledky vyšetření imunogenity jsou vysoce závislé na několika faktorech včetně senzitivity a specifity vyšetření, metodiky vyšetření, manipulace se vzorkem, času odběru vzorku, souběžně užívaných léčivých přípravků a základního onemocnění. Z těchto důvodů může být porovnání výskytu protilátek proti polatuzumabu vedotinu s výskytem protilátek proti jiným přípravkům zavádějící.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Polivy u všech podskupin pediatrické populace v indikaci novotvarů ze zralých B lymfocytů (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozice konjugátu MMAE a protilátky (acMMAE) v plazmě se zvyšovala úměrně dávce v rozmezí dávek polatuzumabu vedotinu od 0,1 do 2,4 mg/kg. Po první dávce polatuzumabu vedotinu 1,8 mg/kg byla průměrná maximální koncentrace acMMAE (C_{max}) 803 ($\pm$ 233) ng/ml a plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase od nuly do nekonečna (AUC_{inf}) byla 1 860 ($\pm$ 966) dnů•ng/ml. Podle populační PK analýzy se AUC acMMAE v cyklu 3 zvýšila přibližně o 30 % ve srovnání s AUC v cyklu 1 a dosáhla více než 90 % AUC v cyklu 6. Terminální poločas acMMAE v cyklu 6 byl přibližně 12 dnů (95% CI 8,1–19,5 dne). Podle populační PK analýzy je předpokládána koncentrace acMMAE na konci 6. cyklu přibližně 80 % teoretické hodnoty v rovnovážném stavu.

Expozice nekonjugovanému MMAE, cytotoxické složce polatuzumabu vedotinu, se zvyšovala úměrně dávce v rozmezí dávek polatuzumabu vedotinu od 0,1 do 2,4 mg/kg. Koncentrace MMAE v plazmě odpovídaly kinetice omezené rychlostí tvorby. Po první dávce polatuzumabu vedotinu 1,8 mg/kg byla C_{max} 6,82 ($\pm$ 4,73) ng/ml, doba do maximální plazmatické koncentrace je přibližně 2,5 dne a terminální poločas je přibližně 4 dny. Plazmatické expozice nekonjugovanému MMAE jsou < 3 % expozic acMMAE. Podle populační PK analýzy dochází po opakovaném podávání každé tři týdny ke snížení plazmatické expozice nekonjugovanému MMAE (AUC).

Na základě populačních farmakokinetických simulací se podle post-hoc analýzy u pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 100 kg očekává zvýšení expozice nekonjugovanému MMAE nejvýše o 55 %.

Absorpce

Přípravek Polivy se podává intravenózní infuzí. Nebyly provedeny žádné studie s jinými cestami podání.

Distribuce

Populační odhad centrálního distribučního objemu acMMAE byl 3,15 l s aproximací plazmatického objemu. Vazba MMAE na lidské plazmatické bílkoviny *in vitro* je středně silná (71 % – 77 %). MMAE nepřechází významně do lidských červených krvinek *in vitro*; poměr množství v krvi ku množství v plazmě je 0,79 až 0,98.

Údaje *in vitro* naznačují, že MMAE je substrátem p-glykoproteinu (P-gp), v klinicky relevantních koncentracích ale neinhibuje P-gp.

Biotransformace

Předpokládá se, že polatuzumab vedotin se v lidském organizmu rozkládá na malé peptidy, aminokyseliny, nekonjugovaný MMAE a katabolity nekonjugovaného MMAE. Hladiny metabolitů MMAE v plazmě u člověka nebyly měřeny.

Studie *in vitro* naznačují, že MMAE je substrátem CYP3A4/5, ale neindukuje hlavní enzymy CYP. MMAE je slabý časově závislý inhibitor CYP3A4/5, v klinicky relevantních koncentracích ale není kompetitivním inhibitorem CYP3A4/5.

MMAE není inhibitorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6.

Eliminace

Podle populační PK analýzy je konjugát (acMMAE) primárně vylučován nespecifickým lineárním clearance mechanismem s hodnotou 0,9 l/den. Studie *in vivo* na potkanech, kterým byl podán polatuzumab vedotin s radioaktivním značením MMAE, prokazují, že většina radioaktivity se vylučuje stolicí a malá část močí.

Pediatrická populace

Nebyly provedeny žádné studie farmakokinetiky polatuzumabu vedotinu v pediatrické populaci (< 18 let).

Starší pacienti

Podle populačních PK analýz pacientů ve věku od 19 do 89 let neměl věk žádný vliv na farmakokinetiku acMMAE a nekonjugovaného MMAE. Mezi pacienty ve věku < 65 let (n = 394) a pacienty ve věku ≥ 65 let (n = 495) nebyl na základě populačních PK analýz zjištěn žádný významný rozdíl ve farmakokinetice acMMAE a nekonjugovaného MMAE.

Porucha funkce ledvin

Podle populačních PK analýz byly expozice acMMAE a nekonjugovanému MMAE u pacientů s lehkou (CrCl 60–89 ml/min, n = 361) nebo středně těžkou (CrCl 30–59 ml/min, n = 163) poruchou funkce ledvin podobné expozicím u pacientů s normální (CrCl ≥ 90 ml/min, n = 356) funkcí ledvin. Údaje k hodnocení vlivu těžké (CrCl 15–29 ml/min, n = 4) poruchy funkce ledvin na PK nejsou dostatečné. Údaje o pacientech s terminálním selháním ledvin a/nebo na dialýze nejsou k dispozici.

Porucha funkce jater

Podle populačních PK analýz měli pacienti s lehkou poruchou funkce jater (AST nebo ALT > 1,0 až 2,5× ULN nebo celkový bilirubin > 1,0 až 1,5× ULN, n = 133) expozice acMMAE podobné expozicím pacientů s normální funkcí jater (n = 737), ale AUC nekonjugovaného MMAE měli nejvýše o 40 % vyšší.

Údaje k hodnocení vlivu středně těžké (celkový bilirubin > 1,5–3× ULN, n = 11) poruchy funkce jater na PK nejsou dostatečné. Údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce jater nebo transplantací jater jsou omezené.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Systémová toxicita

Systémové toxicity spojené s podáním MMAE a polatuzumabu vedotinu u potkanů a jávských makaků zahrnovaly převážně reverzibilní toxicitu kostní dřeně a související účinky na buňky periferní krve.

Genotoxicita

Nebyly provedeny žádné studie mutagenity polatuzumabu vedotinu. Bakteriální test na reverzní mutace (Amesův test) ani test forward mutací u myších lymfomových buněk L5178Y neprokázaly mutagenitu MMAE.

Podle studie na potkanech (micronucleus test) MMAE vede k tvorbě buněčných mikrojader v kostní dřeni pravděpodobně prostřednictvím aneugenního účinku, a je proto genotoxický. Mechanismus tvorby odpovídal farmakologickému účinku MMAE jako látky narušující mikrotubuly.

Kancerogenita

Nebyly provedeny žádné studie kancerogenity polatuzumabu vedotinu a/nebo MMAE.

Porucha fertility

Nebyly provedeny žádné zvláštní studie fertility na zvířatech s polatuzumabem vedotinem. Výsledky 4týdenní studie toxicity u potkanů ale naznačují, že polatuzumab vedotin může potenciálně vyvolávat poruchu reprodukce a fertility u mužů. Šestitýdenní období bez léčby nezvrátilo degeneraci semeniferálních tubulů varlat korelující s poklesem hmotnosti varlat a s hrubým nálezem při pitvě (recovery necropsy) malých a/nebo měkkých varlat u samců po dávce ≥ 2 mg/kg.

Reprodukční toxicita

Nebyly provedeny žádné zvláštní studie teratogenity na zvířatech s polatuzumabem vedotinem. Léčba březích potkanů pomocí MMAE 0,2 mg/kg ale způsobila embryoletalitu a malformace plodu včetně protruze jazyka, malrotace končetin, gastroschízy a agnatie.

Systémová expozice (AUC) MMAE v dávce 0,2 mg/kg u potkanů odpovídá přibližně 50 % AUC u pacientů, kterým byla podávána doporučená dávka přípravku Polivy 1,8 mg/kg každých 21 dnů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina jantarová
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Sacharóza
Polysorbát 20 (E 432)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

30 měsíců.

Rekonstituovaný roztok

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek po rekonstituci použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C), pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku byla prokázána na 72 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C) a 24 hodin při pokojové teplotě (9 °C – 25 °C).

Naředěný roztok

Z mikrobiologického hlediska má být připravený infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C), pokud naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Chemická a fyzikální stabilita připraveného infuzního roztoku byla prokázána na dobu uvedenou v tabulce 7. Překročí-li doba uchovávání limit uvedený v tabulce 7, naředěný roztok musí být zlikvidován.

Tabulka 7 Doby s prokazatelnou chemickou a fyzikální stabilitou připraveného infuzního roztoku

Rozpouštědlo použité k přípravě infuzního roztoku	Podmínky pro uchovávání infuzního roztoku¹
Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%)	Max. 72 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C) nebo max. 4 hodiny při pokojové teplotě (9 °C – 25 °C)
Chlorid sodný 4,5 mg/ml (0,45%)	Max. 72 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C) nebo max. 8 hodin při pokojové teplotě (9 °C – 25 °C)
5% roztok glukózy	Max. 72 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C) nebo max. 8 hodin při pokojové teplotě (9 °C – 25 °C)

¹ Při překročení stanovených dob uchovávání nelze stabilitu přípravku zaručit.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Polivy 30 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok:

Injekční lahvička 6 ml (bezbarvé sklo třída I) se zátkou potaženou fluoro-resinovým laminátem s hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím plastovým víčkem obsahující 30 mg polatuzumabu vedotinu. Balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

Polivy 140 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok:

Injekční lahvička 20 ml (bezbarvé sklo třída I) se zátkou potaženou fluoro-resinovým laminátem s hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím plastovým víčkem obsahující 140 mg polatuzumabu vedotinu. Balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecná opatření

Přípravek Polivy obsahuje cytotoxickou složku. K podání pod dohledem lékaře zkušeného v podávání cytotoxických látek. Mají být použity postupy pro správné zacházení s cytostatiky a cytotoxickými přípravky a jejich likvidaci.

Rekonstituovaný přípravek neobsahuje konzervační látky a je určen pouze k jednorázovému podání. Při manipulaci s léčivým přípravkem mají být dodrženy správné aseptické metody.

Přípravek Polivy musí být před podáním rekonstituován sterilní vodou pro injekci a naředěn do intravenózního infuzního vaku s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 4,5 mg/ml (0,45%) nebo 5% roztokem glukózy.

Rekonstituovaný roztok a infuzní roztok nesmí být zmrazen ani vystaven přímému slunečnímu záření.

Návod k rekonstituci

- Polivy 30 mg: Pomocí sterilní injekční stříkačky pomalu vstříkněte 1,8 ml sterilní vody pro injekci do injekční lahvičky s přípravkem Polivy 30 mg. Získáte jednodávkový roztok obsahující polatuzumab vedotin o koncentraci 20 mg/ml. Proud vody směřujte proti stěně injekční lahvičky, a ne přímo na koláč lyofilizátu.
- Polivy 140 mg: Pomocí sterilní injekční stříkačky pomalu vstříkněte 7,2 ml sterilní vody pro injekci do injekční lahvičky s přípravkem Polivy 140 mg. Získáte jednodávkový roztok obsahující polatuzumab vedotin o koncentraci 20 mg/ml. Proud vody směřujte proti stěně injekční lahvičky, a ne přímo na koláč lyofilizátu.
- Injekční lahvičkou jemně otáčejte do úplného rozpuštění lyofilizátu. Lahvičkou netřepejte.
- Zkontrolujte, zda má rekonstituovaný roztok správnou barvu a zda neobsahuje pevné částice. Rekonstituovaný roztok má být bezbarvý až nahnědlý, čirý až mírně opalescentní a nesmí obsahovat viditelné částice. Nepoužívejte rekonstituovaný roztok, pokud nemá správnou barvu, je zakalený nebo obsahuje viditelné částice.

Návod k ředění

1. Přípravek Polivy musí být naředěn na cílovou koncentraci 0,72–2,7 mg/ml v intravenózním infuzním vaku, o minimálním objemu 50 ml, obsahujícím injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml, injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 4,5 mg/ml nebo 5% roztok glukózy.
2. Pomocí následujícího vzorce stanovte objem rekonstituovaného roztoku o koncentraci 20 mg/ml potřebný k požadované dávce:

$$\text{Celková dávka přípravku Polivy (ml) k naředění} = \frac{\text{dávka přípravku Polivy (mg/kg)} \times \text{tělesná hmotnost pacienta (kg)}}{\text{koncentrace rekonstituovaného roztoku (20 mg/ml)}}$$

3. Pomocí sterilní injekční stříkačky odeberte z injekční lahvičky s přípravkem Polivy požadovaný objem rekonstituovaného roztoku a nařeďte jej v intravenózním infuzním vaku. Případný zbytek přípravku v injekční lahvičce zlikvidujte.
4. Pomalu překlápějte intravenózní infuzní vak, aby se obsah opatrně promísil. Vakem netřepejte.
5. Zkontrolujte, zda intravenózní infuzní vak neobsahuje žádné pevné částice. V opačném případě obsah vaku zlikvidujte.

Vyvarujte se přepravy připraveného infuzního roztoku, protože otřesy během přepravy mohou vést ke shlukování částic. Potřebujete-li hotový infuzní roztok přepravovat, odstraňte z infuzního vaku vzduch a omezte přepravu na 30 minut při pokojové teplotě (9 °C – 25 °C) nebo na 24 hodin, je-li uchováván v chladničce (2 °C – 8 °C). V případě vypuštění vzduchu bude muset být k infuzi použit infuzní set mající trn s odvzdušněním (vented spike). Celková doba uchovávání a přepravy nařazeného přípravku nemá překročit dobu uchovávání stanovenou v tabulce 7 (viz bod 6.3).

Přípravek Polivy musí být podáván samostatnou infuzní linkou opatřenou sterilním, nepyrogeenním, integrovaným (in-line) nebo přídavným (add-on) filtrem se slabou vazbou na proteiny (velikost pórů 0,2 nebo 0,22 µm) a katetrem.

Přípravek Polivy je kompatibilní s intravenózními infuzními vaky z polyvinylchloridu (PVC) nebo polyolefinů, jako je polyethylen (PE) a polypropylen. Inkompatibility nebyly zjištěny ani ve styku s infuzními soupravami a infuzním příslušenstvím z PVC, PE, polyuretanu, polybutadienu, akrylonitrilbutadienstyrenu, polykarbonátu, polyuretanu, fluorovaného ethylenpropyleny nebo polytetrafluorethylenu a s filtračními membránami složenými z polyetersulfonu nebo polysulfonu.

Likvidace

Přípravek Polivy je určen výhradně k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/19/1388/001
EU/1/19/1388/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. ledna 2020
Datum posledního prodloužení registrace: 3. prosince 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI
ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A
ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Švýcarsko

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
CH-4058 Basel
Švýcarsko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Polivy 140 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
polatuzumab vedotin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna injekční lahvička obsahuje 140 mg polatuzumabu vedotinu.
Po rekonstituci jeden ml obsahuje 20 mg polatuzumabu vedotinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Kyselina jantarová, hydroxid sodný, sacharóza, polysorbát 20.
Viz další informace v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxické
Netřepejte

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/19/1388/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jednoznačným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Polivy 140 mg prášek pro koncentrát
polatuzumab vedotin
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

i.v. podání po rekonstituci a naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

140 mg

6. JINÉ

Cytotoxické

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Polivy 30 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
polatuzumab vedotin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna injekční lahvička obsahuje 30 mg polatuzumabu vedotinu.
Po rekonstituci jeden ml obsahuje 20 mg polatuzumabu vedotinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Kyselina jantarová, hydroxid sodný, sacharóza, polysorbát 20.
Viz další informace v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxické
Netřepejte

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/19/1388/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jednoznačným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Polivy 30 mg prášek pro koncentrát
polatuzumab vedotin
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

i.v. podání po rekonstituci a naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

30 mg

6. JINÉ

Cytotoxické

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Polivy 30 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok Polivy 140 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok polatuzumab vedotin

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Polivy a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Polivy používat
3. Jak se přípravek Polivy používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Polivy uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Polivy a k čemu se používá

Co je přípravek Polivy

Přípravek Polivy je lék k léčbě zhoubných nádorových onemocnění, který obsahuje léčivou látku polatuzumab vedotin.

Je vždy používán společně s dalšími léky proti zhoubnému nádorovému onemocnění – viz níže „S jakými dalšími léky se přípravek Polivy podává“.

K čemu se přípravek Polivy používá

Přípravek Polivy se používá k léčbě difuzního velkobuněčného B-lymfomu, který dosud nebyl léčen.

Přípravek Polivy se dále podává k léčbě difuzního velkobuněčného B-lymfomu, který se objevil znovu nebo se nezlepšil:

- nejméně po jedné předchozí léčbě a
- když nemůžete podstoupit transplantaci kmenových buněk.

Difuzní velkobuněčný B-lymfom je nádorové onemocnění vznikající z B lymfocytů (rovněž zvaných B-buňky), což je určitý typ krvinek.

Jak přípravek Polivy funguje

Přípravek Polivy obsahuje tzv. monoklonální protilátku a látku zvanou MMAE, která dokáže zabíjet nádorové buňky.

- Léčivý přípravek se pomocí monoklonální protilátky naváže na cílové struktury na B buňkách.
- Po navázání na B buňky se z léčivého přípravku do B buněk uvolňuje MMAE a zabíjí je.

S jakými dalšími léky se přípravek Polivy podává

Přípravek Polivy se podává v kombinaci s dalšími léky k léčbě nádorových onemocnění:

- rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem k léčbě difuzního velkobuněčného B-lymfomu, který dosud nebyl léčen.
- rituximabem a bendamustinem k léčbě difuzního velkobuněčného B-lymfomu, který se vrátil nebo který se nezlepšil nejméně po jedné předchozí léčbě, a jestliže nemůžete podstoupit transplantaci kmenových buněk.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Polivy používat

Přípravek Polivy Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na polatuzumab vedotin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte v současné době aktivní závažnou infekci.

Pokud se Vás týká něco z výše uvedeného, nesmí Vám být přípravek Polivy podán. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek Polivy podán.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Polivy se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže pro Vás platí cokoliv z následujícího (nebo pokud si nejste jistý(á)):

- měl(a) jste v minulosti problémy s mozkem nebo nervy, jako jsou:
 - problémy s pamětí
 - pohybové potíže nebo poruchy cití, jako je například pocit mravenčení, pálení, bolest a nepříjemný pocit již při lehkém dotyku
 - problémy se zrakem
- měl(a) jste v minulosti jaterní problémy
- domníváte se, že máte infekční onemocnění, nebo jste měl(a) dlouhodobé nebo opakované infekce, jako je herpes (viz „Infekce“ v bodě 4)
- plánujete očkování nebo víte, že jej budete v blízké době potřebovat

Jestliže se Vás cokoliv z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek Polivy podán.

Věnujte pozornost následujícím nežádoucím účinkům

Přípravek Polivy může vyvolat některé závažné nežádoucí účinky, o kterých musíte neprodleně informovat svého lékaře nebo zdravotní sestru. K nim patří:

Myelosuprese

Myelosuprese je stav, při kterém klesá tvorba krevních buněk s následným poklesem počtu červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček. Lékař provede vyšetření krve, aby zkontroloval krevní obraz.

Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru v případě:

- zimnice nebo třesu
- horečky
- bolesti hlavy
- únavy
- závratě

- bledosti
- neobvyklého krvácení, podkožních podlitin, neobvykle dlouhého krvácení po odběru krve nebo krvácení z dásní.

Periferní neuropatie

Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru v případě jakýchkoli problémů se změnou citlivosti kůže, a to zejména na ruku nebo nohu, jako je:

- necitlivost
- brnění
- pocit pálení
- bolest
- nepříjemný pocit nebo slabost
- potíže s chůzí.

Jestliže se u Vás kterýkoli z těchto příznaků vyskytoval již před léčbou přípravkem Polivy, okamžitě informujte lékaře, jestliže u nich dojde k jakékoliv změně.

Při výskytu příznaků periferní neuropatie Vám lékař může snížit dávku.

Infekce

Známky a příznaky infekcí se u jednotlivých osob liší. Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás vyskytnou příznaky infekce, jako je:

- horečka
- kašel
- bolest na hrudi
- únava
- bolestivá vyrážka
- bolest v krku
- pálení při močení
- pocit slabosti nebo celkový pocit nemoci.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

PML je velmi vzácná a život ohrožující infekce mozku, která se vyskytla u jednoho pacienta léčeného přípravkem Polivy spolu s bendamustinem a dalším lékem zvaným obinutuzumab.

Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru v případě:

- ztráty paměti
- poruchy řeči
- poruchy chůze
- poruchy zraku.

Jestliže se u Vás kterýkoli z těchto příznaků vyskytoval již před léčbou přípravkem Polivy, okamžitě informujte lékaře, jestliže u nich dojde k jakékoliv změně. Můžete potřebovat lékařské ošetření.

Syndrom nádorového rozpadu

U některých osob se mohou vyskytnout neobvyklé hladiny některých látek (jako je draslík a kyselina močová) v krvi způsobené rozpadem nádorových buněk během léčby. Jedná se o tzv. syndrom nádorového rozpadu. Lékař, lékárník nebo zdravotní sestra Vám provedou krevní testy ke kontrole tohoto onemocnění.

Reakce související s infuzí

Mohou se vyskytnout reakce související s infuzí, alergické nebo anafylaktické (závažnější alergické) reakce. Lékař nebo zdravotní sestra Vás budou pro nežádoucí účinky sledovat během infuze a po dobu 30 až 90 minut po ukončení infuze. V případě, že se u Vás vyskytnou závažné reakce, může lékař léčbu přípravkem Polivy ukončit.

Poškození jater

Tento přípravek může vyvolat zánět nebo poškození jaterních buněk, které ovlivní normální funkci jater. Z poškozených jaterních buněk může unikat velké množství některých látek (jaterní enzymy a bilirubin) do krve, což může být zjištěno pomocí krevních testů.

Ve většině případů se u Vás nevyskytnou žádné příznaky. Okamžitě ale informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru v případě:

- zežloutnutí kůže a bělma očí (žloutenka).

Lékař provede krevní testy ke kontrole jaterní funkce před léčbou a pravidelně během léčby.

Děti a dospívající

Přípravek nemají používat děti a dospívající mladší 18 let, protože pro tuto věkovou skupinu nejsou k dispozici žádné informace o jeho používání.

Další léčivé přípravky a přípravek Polivy

Další léčivé přípravky a vakcíny

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To platí i pro přípravky dostupné bez lékařského předpisu a rostlinné přípravky.

Zároveň informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, jestliže máte být očkován(a) nebo víte, že budete brzy potřebovat očkování.

Antikoncepce (ženy a muži)

Jste-li žena ve věku, kdy můžete otěhotnět, musíte během léčby a 9 měsíců po poslední dávce přípravku Polivy používat účinnou antikoncepci.

Muži musí během léčby a 6 měsíců po poslední dávce přípravku Polivy používat antikoncepci.

Těhotenství

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Přípravek Polivy může ovlivnit zdraví Vašeho dítěte.

Tento přípravek během těhotenství nepoužívejte, pokud se spolu se svým lékařem nerozhodnete, že přínos léčby pro Vás převažuje nad možným rizikem pro nenarozené dítě.

Kojení

Během používání – a nejméně po dobu 3 měsíců od poslední dávky přípravku Polivy nekojte, protože malé množství přípravku Polivy může prostupovat do mateřského mléka.

Fertilita

Mužům se doporučuje odběr a uchování spermatu před léčbou tímto přípravkem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Polivy má malý vliv na schopnost řídit, jet na kole, používat jakékoliv nástroje nebo obsluhovat stroje.

- V případě reakcí souvisejících s infuzí, poškození nervů nebo únavy, slabosti nebo závratě (viz bod 4) neřid'te, nejezděte na kole, nepoužívejte žádné nástroje ani neobsluhujte stroje, dokud účinek neodezní.

Viz další informace o nežádoucích účincích v bodě 4.

Přípravek Polivy obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Polivy obsahuje polysorbát

Jedna injekční lahvička přípravku Polivy 30 mg obsahuje 1,8 mg polysorbátu 20. Jedna injekční lahvička přípravku Polivy 140 mg obsahuje 8,4 mg polysorbátu 20, což odpovídá 1,2 mg/ml. Polysorbát může způsobit alergické reakce. Informujte lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Polivy používá

Přípravek Polivy se podává pod dohledem lékaře se zkušenostmi s podáváním takových přípravků.

Podává se do žíly pomocí infuze, po dobu 90 minut.

Jaké množství přípravku Polivy se podává

Dávka tohoto přípravku závisí na Vaší tělesné hmotnosti.

- Obvyklá počáteční dávka je 1,8 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti.
- Pokud máte periferní neuropatii, může lékař dávku snížit.

Jak často se přípravek Polivy podává?

- Jeden cyklus trvá 21 dnů.
- Bude Vám podáno 6 cyklů léčby přípravkem Polivy v kombinaci s dalšími léky.

S jakými dalšími léky se přípravek Polivy podává?

- s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem k léčbě difuzního velkobuněčného B-lymfomu, který dosud nebyl léčen, nebo
- s rituximabem a bendamustinem k léčbě difuzního velkobuněčného B-lymfomu, který se vrátil nebo který se nezlepšil nejméně po jedné předchozí léčbě, a jestliže nemůžete podstoupit transplantaci kmenových buněk.

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Polivy

- Jestliže vynecháte návštěvu u lékaře, okamžitě si sjednejte další.
- Je velice důležité nevynechat žádnou dávku, aby byla léčba plně účinná.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Polivy

Bez konzultace s lékařem léčbu přípravkem Polivy neukončujte, protože ukončení léčby může vést ke zhoršení onemocnění.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U tohoto přípravku se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky:

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z následujících závažných nežádoucích účinků, okamžitě to sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře – můžete potřebovat akutní lékařskou péči. Může se jednat o nové příznaky nebo změnu stávajících příznaků.

- reakce související s infuzí – lékař u Vás bude sledovat jejich možný výskyt po dobu 30-90 minut po infuzi
- horečka a zimnice
- vyrážka/kopřivka
- těžké infekce
- zápal plic (plicní infekce)
- herpetické infekce
- virové infekce
- infekce horních cest dýchacích
- kožní infekce
- infekce močových cest
- neobvyklé krvácení nebo tvorba podlitin pod kůží
- ztráta paměti, poruchy řeči, potíže s chůzí nebo problémy se zrakem
- zežloutnutí kůže nebo bělma očí
- dušnost a potíže s dýcháním

Další nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z následujících nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- zápal plic (plicní infekce)
- vodnatý výtok z nosu, kýchání, bolest v krku a kašel (infekce horních cest dýchacích)
- necitlivost, brnění, pálení, bolest, nepříjemný pocit nebo slabost a/nebo potíže s chůzí (periferní neuropatie)
- horečka
- kašel
- zvracení
- průjem nebo zácpa
- bolest nebo zánět ústní a/nebo střevní sliznice (mukozitida)
- pocit na zvracení
- bolest břicha
- únava

- nechutenství
- úbytek tělesné hmotnosti
- reakce související s infuzí
- nachlazení
- ztráta vlasů
- změny výsledků rozborů krve:
 - nízký počet všech druhů bílých krvinek (celkový)
 - nízký počet neutrofilů (druh bílých krvinek) s horečkou nebo bez horečky
 - nízký počet krevních destiček (zajišťujících srážlivost krve)
 - nízký počet červených krvinek (anémie)
 - nízká hladina draslíku v krvi (hypokalemie)

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- závažná infekce (sepsy)
- infekce močových cest
- virové infekce
- herpetická infekce
- kožní infekce
- zánětlivé postižení plic
- dušnost a potíže s dýcháním
- závratě
- hromadění tekutin vedoucí k otokům dolních částí nohou nebo rukou (periferní edém)
- vysoká hladina aminotransferáz v krvi
- bolest kloubů
- svědění
- zimnice
- vyrážka
- suchá kůže
- bolest svalů
- změny výsledků rozborů krve:
 - snížený počet všech krevních elementů (pancytopenie)
 - nízký počet lymfocytů (druh bílých krvinek)
 - nízká hladina fosfátů v krvi (hypofosfatemie)
 - nízká hladina vápníku v krvi (hypokalcemie)
 - nízká hladina albuminu v krvi (hypoalbuminemie)
 - vysoká hladina enzymu lipázy v krvi

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- rozmazané vidění

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z uvedených nežádoucích účinků, sdělte to okamžitě lékaři nebo zdravotní sestře.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Polivy uchovávat

Přípravek Polivy budou uchovávat zdravotničtí pracovníci ve zdravotnickém zařízení. Podmínky uchovávání jsou následující:

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na injekční lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
- Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Polivy obsahuje

- Léčivou látkou je polatuzumab vedotin.
- Polivy 30 mg: Jedna injekční lahvička obsahuje 30 miligramů (mg) polatuzumabu vedotinu.
- Polivy 140 mg: Jedna injekční lahvička obsahuje 140 miligramů (mg) polatuzumabu vedotinu.
- Po rekonstituci jeden mililitr (ml) obsahuje 20 mg polatuzumabu vedotinu.
- Dalšími složkami jsou: kyselina jantarová, hydroxid sodný, sacharóza, polysorbát 20. Viz bod 2 „Přípravek Polivy obsahuje sodík a polysorbáty“.

Jak přípravek Polivy vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Polivy, prášek pro koncentrát pro infuzní roztok, je bílý až nažedlý koláč ve skleněné injekční lahvičce.

Balení přípravku Polivy obsahuje jednu injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

Výrobce

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf.: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Mají být zváženy postupy pro správné zacházení s protinádorovými léčivými přípravky a jejich likvidaci.

Návod k rekonstituci

- **Polivy 30 mg:** Pomocí sterilní injekční stříkačky pomalu vstříkněte 1,8 ml sterilní vody pro injekci do injekční lahvičky s přípravkem Polivy 30 mg. Získáte jednodávkový roztok obsahující polatuzumab vedotin o koncentraci 20 mg/ml. Proud vody směřujte proti stěně injekční lahvičky, a ne přímo na koláč lyofilizátu.
- **Polivy 140 mg:** Pomocí sterilní injekční stříkačky pomalu vstříkněte 7,2 ml sterilní vody pro injekci do injekční lahvičky s přípravkem Polivy 140 mg. Získáte jednodávkový roztok obsahující polatuzumab vedotin o koncentraci 20 mg/ml. Proud vody směřujte proti stěně injekční lahvičky, a ne přímo na koláč lyofilizátu.
- Injekční lahvičkou jemně otáčejte do úplného rozpuštění lyofilizátu. Lahvičkou netřepejte.
- Zkontrolujte, zda má rekonstituovaný roztok správnou barvu a zda neobsahuje pevné částice. Rekonstituovaný roztok má být bezbarvý až nahnědlý, čirý až mírně opalescentní a nesmí obsahovat viditelné částice. Nepoužívejte rekonstituovaný roztok, pokud nemá správnou barvu, je zakalený nebo obsahuje viditelné částice.

Návod k ředění

1. Přípravek Polivy musí být naředěn na cílovou koncentraci 0,72–2,7 mg/ml v intravenózním infuzním vaku, o minimálním objemu 50 ml, obsahujícím injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml, injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 4,5 mg/ml nebo 5% roztok glukózy.
2. Pomocí následujícího vzorce stanovte objem rekonstituovaného roztoku o koncentraci 20 mg/ml potřebný k požadované dávce:

$$\text{Celková dávka přípravku Polivy (ml) k naředění} = \frac{\text{dávka přípravku Polivy (mg/kg)} \times \text{tělesná hmotnost pacienta (kg)}}{\text{koncentrace rekonstituovaného roztoku (20 mg/ml)}}$$

3. Pomocí sterilní injekční stříkačky odeberte z injekční lahvičky s přípravkem Polivy požadovaný objem rekonstituovaného roztoku a nařeďte jej v intravenózním infuzním vaku. Případný zbytek přípravku v injekční lahvičce zlikvidujte.
4. Pomalu překlápějte intravenózní infuzní vak, aby se obsah opatrně promísil. Vakem netřepejte.
5. Zkontrolujte, zda intravenózní infuzní vak neobsahuje žádné pevné částice. V opačném případě obsah vaku zlikvidujte.

Rekonstituovaný roztok

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek po rekonstituci použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C), pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku byla prokázána na 72 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C) a 24 hodin při pokojové teplotě (9 °C – 25 °C).

Naředěný roztok

Z mikrobiologického hlediska má být připravený infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C), pokud naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Chemická a fyzikální stabilita připraveného infuzního roztoku byla prokázána na dobu uvedenou v tabulce 1. Překročí-li doba uchovávání limit uvedený v tabulce 1, naředěný roztok přípravku Polivy zlikvidujte.

Tabulka 1 Doby s prokazatelnou chemickou a fyzikální stabilitou připraveného infuzního roztoku

Rozpouštědlo použité k přípravě infuzního roztoku	Podmínky pro uchovávání infuzního roztoku¹
Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%)	Max. 72 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C) nebo max. 4 hodiny při pokojové teplotě (9 °C – 25 °C)
Chlorid sodný 4,5 mg/ml (0,45%)	Max. 72 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C) nebo max. 8 hodin při pokojové teplotě (9 °C – 25 °C)
5% roztok glukózy	Max. 72 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C) nebo max. 8 hodin při pokojové teplotě (9 °C – 25 °C)

¹ Při překročení stanovených dob uchovávání nelze stabilitu přípravku zaručit.