

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Polivy 30 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Polivy 140 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Polivy 30 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон с прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 30 mg полатузумаб ведотин (polatuzumab vedotin).

След реконституиране всеки ml съдържа 20 mg полатузумаб ведотин.

Polivy 140 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон с прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 140 mg полатузумаб ведотин (polatuzumab vedotin).

След реконституиране всеки ml съдържа 20 mg полатузумаб ведотин.

Полатузумаб ведотин е конюгат антитяло-лекарство, съставен от антимиотичното средство монометил ауристатин Е (ММАЕ), ковалентно конюгирано с CD79b-таргетирано моноклонално антитяло (рекомбинантен хуманизиран имуноглобулин G1 [IgG1], получен в овариални клетки от китайски хамстер чрез рекомбинантна ДНК технология).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Бяла до сивкаво-бяла лиофилизирана маса.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Polivy в комбинация с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (R-CHP) е показан за лечението на възрастни пациенти с нелекуван преди това дифузен В-едроклетъчен лимфом (ДВЕКЛ).

Polivy в комбинация с бендамустин и ритуксимаб е показан за лечението на възрастни пациенти с рецидивиращ/рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом (ДВЕКЛ), които не са кандидати за трансплантация на хематопоеични стволови клетки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Polivy трябва да се прилага само под наблюдение на медицински специалист с опит в диагностиката и лечението на пациенти с рак.

Дозировка

Дифузен В-едроклетъчен лимфом

Нелекувани преди това пациенти

Препоръчителната доза Polivy е 1,8 mg/kg, прилагана като интравенозна инфузия през 21 дни в комбинация с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (R-CHP) за 6 цикъла. Polivy, ритуксимаб, циклофосфамид и доксорубицин може да се прилагат на Ден 1 от всеки цикъл, без значение от последователността, след приложение на преднизон. Преднизон се прилага на Дни 1 – 5 от всеки цикъл. Цикъл 7 и Цикъл 8 се състоят от ритуксимаб като монотерапия.

Направете справка с кратката характеристика на продукта (КХП) на химиотерапевтичните средства, които се прилагат в комбинация с Polivy при пациенти с нелекуван преди това ДВЕКЛ.

Пациенти с рецидивиращо или рефрактерно заболяване

Препоръчителната доза Polivy е 1,8 mg/kg, прилагана като интравенозна инфузия през 21 дни в комбинация с бендамустин и ритуксимаб за 6 цикъла. Polivy, бендамустин и ритуксимаб може да се прилагат на Ден 1 от всеки цикъл, без значение от последователността. Когато се прилагат с Polivy, препоръчителната доза бендамустин е 90 mg/m²/ден на Ден 1 и Ден 2 от всеки цикъл, а препоръчителната доза ритуксимаб е 375 mg/m² на Ден 1 от всеки цикъл. Поради ограничен клиничен опит с пациенти, лекувани с 1,8 mg/kg Polivy при обща доза > 240 mg, се препоръчва да не се надвишава дозата от 240 mg/цикъл.

Нелекувани преди това пациенти с рецидивиращо или рефрактерно заболяване

Ако още не са премедикирани, преди Polivy на пациентите трябва да се приложи премедикация с антихистамин и антипиретик.

Отложени или пропуснати дози

Ако се пропусне планирана доза Polivy, тя трябва да се приложи възможно най-скоро и графикът на приложение трябва да се коригира, за да се поддържа 21-дневен интервал между дозите.

Изменения на дозата

Скоростта на инфузия на Polivy трябва да се забави или инфузията да се прекъсне, ако пациентът получи реакция, свързана с инфузията. Polivy трябва да се преустанови незабавно и трайно, ако пациентът получи животозастрашаваща реакция.

Съществуват различни възможности за изменение на дозата Polivy при пациенти с нелекуван преди това ДВЕКЛ и такива с рецидивиращо или рефрактерно заболяване.

За измененията на дозата за овладяване на периферна невропатия (точка 4.4) вижте Таблица 1 по-долу.

Таблица 1 Изменения на дозата Polivy при периферна невропатия (ПН)

Показание	Тежест на ПН на Ден 1 от който и да е цикъл	Изменение на дозата
Нелекуван преди това ДВЕКЛ	Степен 2 ^a	<p>Сензорна невропатия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Намалете дозата Polivy до 1,4 mg/kg. • Ако събитието степен 2 продължи или рецидивира на Ден 1 при следващ цикъл, намалете дозата Polivy до 1,0 mg/kg. • Ако дозата вече е 1,0 mg/kg и събитие степен 2 възникне на Ден 1 от следващ цикъл, преустановете Polivy. <p>Моторна невропатия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Временно преустановете приложението на Polivy до подобрение до степен ≤ 1. Подновете Polivy на следващия цикъл с доза 1,4 mg/kg. • Ако дозата вече е 1,4 mg/kg и събитие степен 2 възникне на Ден 1 от следващ цикъл, временно преустановете приложението на Polivy до подобрение до степен ≤ 1. Подновете Polivy с доза 1,0 mg/kg. • Ако дозата вече е 1,0 mg/kg и събитие степен 2 възникне на Ден 1 от следващ цикъл, преустановете Polivy. <p>При едновременна поява на сензорна и моторна невропатия, следвайте препоръките за най-строги ограничения, изброени по-горе.</p>
	Степен 3 ^a	<p>Сензорна невропатия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Временно преустановете приложението на Polivy до подобрение до степен ≤ 2. • Намалете дозата Polivy до 1,4 mg/kg. • Ако дозата вече е 1,4 mg/kg, намалете дозата Polivy до 1,0 mg/kg. Ако дозата вече е 1,0 mg/kg, преустановете Polivy. <p>Моторна невропатия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Временно преустановете приложението на Polivy до подобрение до степен ≤ 1. • Подновете Polivy на следващия цикъл с доза 1,4 mg/kg. • Ако дозата вече е 1,4 mg/kg и възникне събитие степен 2 – 3, временно преустановете приложението на Polivy до подобрение до степен ≤ 1. Подновете Polivy с доза 1,0 mg/kg. • Ако дозата вече е 1,0 mg/kg и събитие степен 2 възникне на Ден 1 от следващ цикъл, преустановете Polivy. <p>При едновременна поява на сензорна и моторна невропатия, следвайте препоръките за най-строги ограничения, изброени по-горе.</p>
	Степен 4	Преустановете Polivy.

Показание	Тежест на ПН на Ден 1 от който и да е цикъл	Изменение на дозата
Рецидивиращ/ рефрактерен ДВЕКЛ	Степен 2 – 3	Временно преустановете приложението на Polivy до подобрене до степен ≤ 1 . Ако настъпи подобрене до степен ≤ 1 на Ден 14 или преди това, подновете Polivy с трайно намалена доза 1,4 mg/kg. Ако дозата вече е намалена до 1,4 mg/kg, преустановете Polivy. Ако не настъпи подобрене до степен ≤ 1 на Ден 14 или преди това, преустановете Polivy.
	Степен 4	Преустановете Polivy.

^a Приложението на R-CHP може да продължи.

За изменения на дозата за овладяване на миелосупресия (точка 4.4) вижте Таблица 2 по-долу.

Таблица 2 Изменения на дозата Polivy, химиотерапия и ритуксимаб за овладяване на миелосупресия

Показание	Тежест на миелосупресията на Ден 1 от който и да е цикъл	Изменение на дозата
Нелекуван преди това ДВЕКЛ	Степен 3 – 4 Неутропения	<p>Временно преустановете цялото лечение до възстановяване на АБН* до $> 1\,000/\mu\text{l}$.</p> <p>Ако АБН се възстанови до $> 1\,000/\mu\text{l}$ във или преди Ден 7, продължете цялото лечение без намаляване на дозата.</p> <p>Ако АБН се възстанови до $> 1\,000/\mu\text{l}$ след Ден 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • подновете цялото лечение: обмислете намаление на дозата циклофосфамид и/или доксорубицин с 25 – 50% • ако циклофосфамид и/или доксорубицин вече са намалени с 25%, обмислете намаление на дозата на едното или и двете средства с 50%.
	Степен 3 – 4 Тромбоцитопения	<p>Временно преустановете цялото лечение до възстановяване на тромбоцитите до $> 75\,000/\mu\text{l}$.</p> <p>Ако тромбоцитите се възстановят до $> 75\,000/\mu\text{l}$ във или преди Ден 7, продължете цялото лечение без намаляване на дозата.</p> <p>Ако тромбоцитите се възстановят до $> 75\,000/\mu\text{l}$ след Ден 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • подновете цялото лечение: обмислете намаление на дозата циклофосфамид и/или доксорубицин с 25 – 50% • ако циклофосфамид и/или доксорубицин вече са намалени с 25%, обмислете намаление на дозата на едното или и двете средства с 50%.
Рецидивиращ/рефрактерен ДВЕКЛ	Степен 3 – 4 Неутропения ¹	<p>Временно преустановете цялото лечение до възстановяване на АБН до $> 1\,000/\mu\text{l}$.</p> <p>Ако АБН се възстанови до $> 1\,000/\mu\text{l}$ във или преди Ден 7, продължете цялото лечение без допълнително намаляване на дозата.</p> <p>Ако АБН се възстанови до $> 1\,000/\mu\text{l}$ след Ден 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • подновете цялото лечение с намаление на дозата бендамустин от 90 mg/m^2 на 70 mg/m^2 или от 70 mg/m^2 на 50 mg/m^2.
	Степен 3 – 4 Тромбоцитопения ¹	<p>Временно преустановете цялото лечение до възстановяване на тромбоцитите до $> 75\,000/\mu\text{l}$.</p> <p>Ако тромбоцитите се възстановят до $> 75\,000/\mu\text{l}$ във или преди Ден 7, продължете цялото лечение без намаляване на дозата.</p> <p>Ако тромбоцитите се възстановят до $> 75\,000/\mu\text{l}$ след Ден 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • подновете цялото лечение с намаление на дозата бендамустин от 90 mg/m^2 на 70 mg/m^2 или от 70 mg/m^2 на 50 mg/m^2. • ако дозата бендамустин вече е била намалена до 50 mg/m^2, преустановете цялото лечение.

¹Ако лимфомът е основната причина, може да не се наложи намаление на дозата бендамустин.

* АБН: абсолютен брой неутрофили

За изменения на дозата за овладяване на реакции, свързани с инфузията (точка 4.4), вижте Таблица 3 по-долу.

Таблица 3 Изменения на дозата Polivy при реакции, свързани с инфузията (РСИ)

Показание	Тежест на РСИ на Ден 1 от който и да е цикъл	Изменение на дозата
Нелекуван преди това ДВЕКЛ	РСИ Степен 1 – 3	<p>Прекъснете инфузията Polivy и приложете поддържащо лечение.</p> <p>При първи случай на степен 3 хрипове, бронхоспазъм или генерализирана уртикария, трайно преустановете Polivy.</p> <p>При рецидивиращи степен 2 хрипове или уртикария, или при рецидивиращи каквито и да е симптоми степен 3, трайно преустановете Polivy.</p> <p>В останалите случаи, при пълно отзвучаване на симптомите, инфузията може да бъде възобновена с 50% от скоростта, постигната преди прекъсването. При липса на симптоми, свързани с инфузията, скоростта на инфузия може да бъде увеличена поетапно с 50 mg/час на всеки 30 минути.</p> <p>За следващия цикъл, вливайте Polivy за 90 минути. Ако няма реакции, свързани с инфузията, последващите инфузии могат да се прилагат за 30 минути. Прилагайте премедикация при всеки цикъл.</p>
	РСИ Степен 4	<p>Незабавно прекъснете инфузията Polivy.</p> <p>Приложете поддържащо лечение.</p> <p>Трайно преустановете Polivy.</p>

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата Polivy при пациенти ≥ 65 години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата Polivy при пациенти с креатининов клирънс (CrCL) ≥ 30 ml/min. Поради ограничени данни, не е определена препоръчителна доза при пациенти с CrCL < 30 ml/min.

Чернодробно увреждане

Приложението на Polivy при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (билирубин над $1,5 \times$ горна граница на нормата [ГГН]) трябва да се избягва.

Не е необходимо коригиране на началната доза, когато Polivy се прилага при пациенти с леко чернодробно увреждане (билирубин над ГГН до $\leq 1,5 \times$ ГГН или аспартат аминотрансфераза [AST] над ГГН).

В проучваната популация с леко чернодробно увреждане (дефинирана като AST или ALT $> 1,0$ до $2,5 \times$ ГГН или общ билирубин $> 1,0$ до $1,5 \times$ ГГН) е настъпило увеличение с не повече от 40% в експозицията на неконюгиран ММАЕ, което не се смята за клинично значимо.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Polivy е за интравенозно приложение.

Началната доза Polivy трябва да се прилага като 90-минутна интравенозна инфузия. Пациентите трябва да бъдат проследявани за РСИ/реакции на свръхчувствителност по време на инфузията и за поне 90 минути след завършване на началната доза.

Ако предходната инфузия е понесена добре, последващите дози Polivy могат да се прилагат като 30-минутни инфузии, а пациентите трябва да бъдат проследявани по време на инфузията и за поне 30 минути след завършване на инфузията.

Polivy трябва да се реконституира и разрежда при използване на асептична техника под наблюдението на медицински специалист. Той трябва да се прилага като интравенозна инфузия през отделна инфузионна система, снабдена със стерилен, апиrogenен вграден или добавен филтър с ниско свързване на протеини (с размер на порите 0,2 или 0,22 микрометра), и катетър. Polivy не трябва да се прилага като интравенозна струйна или болус инжекция.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Polivy съдържа цитотоксична съставка, която е ковалентно свързана с моноклоналното анти тяло. Спазвайте приложимата подходяща процедура за работа и изхвърляне (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активни тежки инфекции (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Миелосупресия

Сериозна и тежка неутропения и фебрилна неутропения се съобщават при пациенти, лекувани с Polivy още при първия цикъл на лечение. Профилактично приложение на гранулоцит колония-стимулиращ фактор (G-CSF) се е наложило по време на клиничното разработване и трябва да се обмисли. Тромбоцитопения степен 3 или 4 или анемия може също да възникнат с Polivy. Преди всяка доза Polivy трябва да се проследява пълната кръвна картина. При пациенти с неутропения степен 3 или степен 4 и/или тромбоцитопения трябва да се обмисли по-често лабораторно проследяване и/или отлагане или преустановяване приложението на Polivy (вж. точка 4.2).

Периферна невропатия (ПН)

ПН се съобщава при пациенти, лекувани с Polivy, още при първия цикъл на лечение, а рискът се повишава при последващите дози. Пациентите с вече съществуваща ПН може да получат влошаване на това заболяване. ПН, която се съобщава при лечение с Polivy, е предимно сензорна. Съобщава се обаче също и моторна, и сензорно-моторна ПН. Пациентите трябва да бъдат проследявани за симптоми на ПН като хипоестезия, хиперестезия, парестезия, дизестезия, невропатична болка, усещане за парене, мускулна слабост или нарушение на походката. Пациентите, получили нова или влошаваща се ПН, може да се нуждаят от отлагане, намаляване на дозата или преустановяване приложението на Polivy (вж. точка 4.2).

Инфекции

При пациенти, лекувани с Polivy, се съобщават сериозни, животозастрашаващи или летални инфекции, включително опортюнистични инфекции, като пневмония (включително *Pneumocystis jirovecii* и други микотични пневмонии), бактериемия, сепсис, инфекция, причинена от херпес вирус и цитомегаловирус (вж. точка 4.8). Съобщава се за реактивиране на латентни инфекции. Пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно по време на лечение за признаци на бактериални, микотични или вирусни инфекции и да потърсят медицинска консултация, ако се появят признаци и симптоми. Трябва да се обмисли антиинфекциозна профилактика по време на лечението с Polivy. Polivy не бива да се прилага при наличие на активна тежка инфекция. Polivy и всяка съпътстваща химиотерапия трябва да се преустановят при пациенти, които получат сериозни инфекции.

Човешки имунодефицитен вирус (HIV)

Polivy не е оценяван при пациенти с HIV. За съпътстваща употреба с СУРЗА инхибитори, вижте точка 4.5.

Имунизация

Живи или живи атенюирани ваксини не бива да се прилагат едновременно с лечението. Не са провеждани проучвания при пациенти, които наскоро са получавали живи ваксини.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

При лечение с Polivy се съобщава за ПМЛ (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно за нови или влошаващи се неврологични, когнитивни или поведенчески промени, показателни за ПМЛ. Polivy и всяка съпътстваща химиотерапия трябва временно да се преустановят, ако се подозира ПМЛ, и трайно да се преустановят, ако диагнозата се потвърди.

Синдром на туморен разпад (СТР)

Пациентите с висок туморен товар и бързо пролифериращ тумор може да бъдат изложени на повишен риск от СТР. Трябва да се предприемат подходящи мерки/профилактика в съответствие с местните ръководства преди лечение с Polivy. Пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно за СТР по време на лечение с Polivy.

Реакции, свързани с инфузията

Polivy може да доведе до РСИ, включително тежки случаи. Възникнали са РСИ от забавен тип, до 24 часа след приложение на Polivy. Преди приложение на Polivy трябва да се прилагат антихистамин и антипиретик, а по време на инфузията пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани. Ако възникне РСИ, инфузията трябва да се прекъсне и да се започне подходящо медицинско лечение (вж. точка 4.2).

Ембрио-фетална токсичност

Въз основа на механизма на действие и неклиничните проучвания, Polivy може да увреди плода, когато се прилага на бременна жена (вж. точка 5.3). Бременните жени трябва да бъдат информирани за риска за плода.

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечение с Polivy и в продължение най-малко на 9 месеца след последната доза (вж. точка 4.6). Пациентите мъже с партньорки с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечение с Polivy и в продължение най-малко на 6 месеца след последната доза (вж. точка 4.6).

Фертилитет

В неклинични проучвания, полатузумаб ведотин е причинил тестикуларна токсичност и може да увреди мъжката репродуктивна функция и фертилитет (вж. точка 5.3). Поради това, мъжете, лекувани с Polivy, биват съветвани да запазят и съхранят проби сперма преди лечение (вж. точка 4.6).

Старческа възраст

От 435 нелекувани преди това пациенти с ДВЕКЛ, които са лекувани с Polivy в комбинация с R-СНР в проучване GO39942, 227 (52,2%) са на възраст ≥ 65 години. При пациентите ≥ 65 -годишна възраст честотата на сериозни нежелани реакции е 39,2%, а при тези < 65 -годишна възраст – 28,4%. Подобна честота на сериозни нежелани реакции е наблюдавана при пациентите в старческа възраст в рамките на лечение R-СНОР.

От 151 лекувани преди това пациенти с ДВЕКЛ, които са лекувани с Polivy в комбинация с бендамустин и ритуксимаб (BR) в проучването GO29365, 103 (68%) са на възраст ≥ 65 години. При пациентите ≥ 65 -годишна възраст честотата на сериозни нежелани реакции (55%) е подобна на тази при тези < 65 -годишна възраст (56%). В клиничните проучвания на Polivy не са включени достатъчно голям брой пациенти ≥ 65 години, за да може да се определи дали те отговарят по-различно на лечението от по-млади пациенти.

Чернодробна токсичност

Сериозни случаи на чернодробна токсичност, съответстващи на хепатоцелуларно увреждане, включително повишение на трансаминазите и/или билирубина, са наблюдавани при пациенти, лекувани с Polivy (вж. точка 4.8). Съществуващо чернодробно заболяване, повишени чернодробни ензими на изходно ниво и съпътстващи лекарствени продукти може да повишат риска. Нивата на чернодробните ензими и билирубина трябва да се наблюдават (вж. точка 4.2).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани специални проучвания за лекарствените взаимодействия с полатузумаб ведотин при хора.

Лекарствени взаимодействия със съпътстващи лекарства, които са инхибитори, субстрати или индуктори на CYP3A4 и с едновременно прилагани лекарства, които са инхибитори на P-gp

Въз основа на симулации с физиологично базиран фармакокинетичен (PBPK) модел на ММАЕ, освободен от полатузумаб ведотин, мощните инхибитори на CYP3A4 и P-gp (напр.

кетоконазол) може да повишат площта под кривата концентрация-време (AUC) на неконюгиран ММАЕ с 48%. Препоръчва се повишено внимание в случай на съпътстващо лечение с инхибитор на СYP3A4. Пациенти, получаващи съпътстващи мощни инхибитори на СYP3A4 (напр. боцепревир, кларитромицин, кобицистат, индинавир, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, посаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол), трябва да бъдат проследявани по-внимателно за признаци на токсичност.

Не се предвижда неконюгираният ММАЕ да промени AUC на съпътстващи лекарства, които са субстрати на СYP3A4 (напр. мидазолам).

Мощните индуктори на СYP3A4 (напр. рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)) може да намалят експозицията на неконюгиран ММАЕ.

Лекарствени взаимодействия на ритуксимаб, бендамустин, циклофосфамид и доксорубицин в комбинация с полатузумаб ведотин

Фармакокинетиката (ФК) на ритуксимаб, бендамустин, циклофосфамид и доксорубицин не се повлиява от едновременно приложение с полатузумаб ведотин. Въз основа на популяционен ФК анализ, съпътстващият ритуксимаб е свързан с повишаване на плазмената AUC на конюгирания с антияло ММАЕ (асММАЕ) с 24% и с намаляване на плазмената AUC на неконюгирания ММАЕ с 37%. Плазмената AUC на асММАЕ и на неконюгирания ММАЕ за Polivy плюс R-CHP съответства на други проучвания на Polivy. Не е необходимо коригиране на дозата.

Бендамустин не повлиява плазмената AUC на асММАЕ и на неконюгирания ММАЕ.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението с полатузумаб ведотин и в продължение най-малко на 9 месеца след последната доза.

Мъже

Пациентите мъже с партньорки с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечение с полатузумаб ведотин и в продължение най-малко на 6 месеца след последната доза.

Бременност

Липсват данни от употребата на Polivy при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Въз основа на механизма на действие и неклиничните проучвания полатузумаб ведотин може да увреди плода, когато се прилага при бременна жена. При жени с детероден потенциал трябва да направи тест за бременност преди лечение. Polivy не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не употребяват контрацепция, освен ако потенциалната полза за майката не надхвърля потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали полатузумаб ведотин или неговите метаболити се екскретират в кърмата при хора. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Жените трябва да преустановят кърменето по време на лечение с Polivy и за най-малко 3 месеца след последната доза.

Фертилитет

В неклинични проучвания, полатузумаб ведотин причинява тестикуларна токсичност и може да увреди мъжката репродуктивна функция и фертилитет (вж. точка 5.3).

Поради това, на мъже, лекувани с това лекарство, се препоръчва да запазят и съхранят проби сперма преди лечение. На мъже, лекувани с Polivy, се препоръчва да не стават бащи по време на лечение и до 6 месеца след последната доза.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Polivy повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. По време на лечение с Polivy може да възникнат РСИ, ПН, умора и замайване (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на Polivy е оценена при 435 пациенти в проучване GO39942 (POLARIX).

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР), описани в точка 4.8, са установени:

- по време на лечението и при проследяването на нелекуваните преди това пациенти с ДВЕКЛ от основното клинично изпитване GO39942 (POLARIX), които са получавали Polivy плюс R-CHP (n=435) или R-CHOP (n=438). В групата на Polivy плюс R-CHP 91,7% са получили 6 цикъла Polivy спрямо 88,5% от пациентите, които са получили 6 цикъла винкристин в групата на R-CHOP.

При нелекувани преди това пациенти с ДВЕКЛ, които получават лечение с Polivy плюс R-CHP:

- Най-често съобщаваните ($\geq 30\%$) НЛР при пациенти, лекувани с Polivy плюс R-CHP за нелекуван преди това ДВЕКЛ, са периферна невропатия (52,9%), гадене (41,6%), неутропения (38,4%) и диария (30,8%).
- Сериозни нежелани реакции се съобщават при 24,1% от пациентите, лекувани с Polivy плюс R-CHP.
- Най-честите сериозни нежелани реакции, съобщавани при $\geq 5\%$ от пациентите, са фебрилна неутропения (10,6%) и пневмония (5,3%).
- НЛР, водеща до преустановяване на терапевтичния режим при $> 1\%$ от пациентите, лекувани с Polivy плюс R-CHP, е пневмония (1,1%).

Безопасността на Polivy е оценена при 151 пациенти в проучване GO29365. НЛР, описани в точка 4.8, са установени:

- по време на лечението и при проследяването на вече лекуваните пациенти с ДВЕКЛ (n=151) в основното клинично изпитване GO29365. Това включва пациенти от встъпителната фаза (n=6), рандомизирани пациенти (n=39) и пациенти от разширената кохорта (n=106), които получават Polivy плюс BR, в сравнение с рандомизирани пациенти (n=39), които получават само BR. Пациентите в рамената на лечение получават лечение с медиана 5 цикъла, а рандомизираните пациенти в рамото на сравнителното лекарство получават лечение с медиана 3 цикъла.

При лекувани преди това пациенти с ДВЕКЛ, получаващи лечение с Polivy плюс BR:

- Най-често съобщаваните ($\geq 30\%$) НЛР (всички степени) при пациенти, лекувани с Polivy плюс BR за лекуван преди това ДВЕКЛ, са неутропения (45,7%), диария (35,8%), гадене (33,1%), тромбоцитопения (32,5%), анемия (31,8%) и периферна невропатия (30,5%).
- Сериозни нежелани реакции се съобщават при 41,7% от пациентите, лекувани с Polivy плюс BR.
- Най-честите сериозни нежелани реакции, съобщени при $> 5\%$ от пациентите, са фебрилна неутропения (10,6%), сепсис (9,9%), пневмония (8,6%) и пирексия (7,9%).

- НЛР, водеща до преустановяване на схемата на лечение при > 5% от пациентите, лекувани с Polivy плюс BR, е тромбоцитопения (7,9%).

Табличен списък на НЛР от клинични изпитвания

НЛР при 586 пациенти, лекувани с Polivy, са представени в Таблица 4. НЛР са изброени по-долу по системо-органен клас (СОК) и категории по честота по MedDRA. Съответната категория по честота за всяка нежелана лекарствена реакция се основава на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$). Във всяка категория по честота, нежеланите реакции са представени по ред на намаляваща сериозност.

Таблица 4 Табличен списък на НЛР при пациенти, лекувани с Polivy в комбинация с BR в клинични изпитвания

Инфекции и инфестации	
Много чести	пневмония ^a , инфекция на горните дихателни пътища
Чести	сепсис ^a , инфекция с херпес вирус ^a , инфекция с цитомегаловирус, инфекция на пикочните пътища ^b
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	фебрилна неутропения, неутропения, тромбоцитопения, анемия, левкопения
Чести	лимфопения, панцитопения
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	хипокалиемия, намален апетит
Чести	хипокалциемия, хипоалбуминемия
Нарушения на нервната система	
Много чести	периферна невропатия
Чести	замайване
Очни нарушения	
Нечести	замъглено зрение ^b
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	кашлица
Чести	пневмонит, диспнея ^b
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	диария, гадене, запек, повръщане, мукозит ^b , коремна болка
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много честия	алопеция ^b
Чести	сърбеж, кожни инфекции ^b , обрив ^b , суха кожа ^b
Мускулно-скелетни нарушения	
Чести	артралгия, миалгия ^b

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	пирексия, умора, астения
Чести	периферен оток ^в , студени тръпки
Изледвания	
Много чести	намаляване на теглото
Чести	повишени трансминази, увеличение на липазата ^б , хипофосфатемия
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Много чести	реакция, свързани с инфузията

^а НЛР, свързана с летален изход

^б НЛР, наблюдавани само при рецидивиращ/рефрактерен ДВЕКЛ

^в НЛР, наблюдавани само при нелекуван преди това ДВЕКЛ

Изброените НЛР са наблюдавани и при нелекуван преди това ДВЕКЛ, и при рецидивиращ или рефрактерен ДВЕКЛ, освен ако не е отбелязано друго.

Редки и много редки НЛР: няма

Описание на избрани нежелани реакции

Миелосупресия

В плацебо-контролираното проучване GO39942 (POLARIX) 0,5% от пациентите в рамото на Polivy плюс R-CHP преустановяват изследваното лечение поради неутропения. Нито един пациент в рамото на R-CHOP не преустановява изследваното лечение поради неутропения. Събитията с тромбоцитопения водят до преустановяване на изследваното лечение при 0,2% от пациентите в рамото на Polivy плюс R-CHP спрямо нито един пациент в рамото на R-CHOP. Нито един пациент не преустановява лечението поради анемия в рамото на Polivy плюс R-CHP или на R-CHOP.

В откритото проучване GO29365 4% от пациентите в рамената на Polivy плюс BR в сравнение с 2,6% от пациентите в рамото на BR преустановяват лечението с Polivy поради неутропения. Събитията с тромбоцитопения водят до преустановяване на лечението при 7,9% от пациентите в рамената на Polivy плюс BR и при 5,1% от пациентите в рамото на BR. Нито един пациент, както в рамената на Polivy плюс BR, така и в рамото на BR, не е преустановил лечението поради анемия. В рамената на Polivy плюс BR неутропения, тромбоцитопения и анемия, степен 3 или по-висока, се съобщават съответно при 40,4%, 25,8% и 12,6% от пациентите.

Периферна невропатия (ПН)

В плацебо-контролираното проучване GO39942 (POLARIX) в рамото на Polivy плюс R-CHP, ПН степен 1, 2 и 3 се съобщава съответно при 39,1%, 12,2% и 1,6% от пациентите. В рамото на R-CHOP събития с ПН степен 1, 2 и 3 се съобщават съответно при 37,2%, 15,5% и 1,1% от пациентите. Събития с ПН степен 4 – 5 не се съобщават нито в рамото на Polivy плюс R-CHP, нито в рамото на R-CHOP. 0,7% от пациентите са преустановили изследваното лечение в рамото на Polivy плюс R-CHP поради ПН в сравнение с 2,3% от пациентите в рамото на R-CHOP. 4,6% от пациентите в рамото на Polivy плюс R-CHP са получили намаление на дозата на изследваното лечение в сравнение с 8,2% в рамото на R-CHOP. В рамото на Polivy плюс R-CHP медианата на времето до поява на първо събитие с ПН е 2,27 месеца в сравнение с 1,87 месеца в рамото на R-CHOP. Събитията с ПН отзвучават при 57,8% от пациентите в рамото на Polivy плюс R-CHP, считано от датата на заключване на клинични данни, в сравнение с 66,9% в рамото на R-CHOP. Медианата на времето до отзвучаване на периферна невропатия в рамото на Polivy плюс R-CHP е 4,04 месеца в сравнение с 4,6 месеца в рамото на R-CHOP.

В откритото проучване GO29365, в рамената на Polivy плюс BR, ПН степен 1 и степен 2 се съобщава съответно при 15,9% и 12,6% от пациентите. В рамото на BR събития с ПН степен 1 и

2 се съобщават съответно при 2,6% и 5,1% от пациентите. Съобщава се едно събитие с ПН степен 3 в рамената на Polivy плюс BR, а в рамото на BR нито един от пациентите не съобщава събития с ПН. Не се съобщават събития с ПН степен 4 – 5 нито в рамената на Polivy плюс BR, нито в рамото на BR. 2,6% от пациентите преустановяват лечението с Polivy поради ПН, а при 2,0% от пациентите дозата Polivy е намалена поради ПН. Нито един от пациентите в рамото на BR не е преустановил лечението и не е намалил дозата поради ПН. В рамената на Polivy плюс BR медианата на времето до поява на първото събитие на ПН е 1,6 месеца, а 39,1% от пациентите със събития с ПН съобщават за отзвучаване на събитието.

Инфекции

В плацебо-контролираното проучване GO39942 (POLARIX) инфекции, включително пневмония и други видове инфекции, се съобщават при 49,7% от пациентите в рамото на Polivy плюс R-CHP и при 42,7% от пациентите в рамото на R-CHOP. Инфекции степен 3 – 4 са възникнали при 14,0% от пациентите в рамото на Polivy плюс R-CHP и при 11,2% от пациентите в рамото на R-CHOP. В рамото на Polivy плюс R-CHP сериозни инфекции се съобщават при 14,0% от пациентите, а летални инфекции се съобщават при 1,1% от пациентите. В рамото на R-CHOP сериозни инфекции се съобщават при 10,3% от пациентите, а летални инфекции се съобщават при 1,4% от пациентите. 7 пациенти (1,6%) в рамото на Polivy плюс R-CHP преустановяват лечението поради инфекция в сравнение с 10 пациенти (2,3%) в рамото на R-CHOP.

В откритото проучване GO29365 инфекции, включително пневмония и други видове инфекции, се съобщават при 48,3% от пациентите в рамената на Polivy плюс BR и при 51,3% от пациентите в рамото на BR. В рамената на Polivy плюс BR сериозни инфекции се съобщават при 27,2% от пациентите, а летални инфекции при 6,6% от пациентите. В рамото на BR сериозни инфекции се съобщават при 30,8% от пациентите, а летални инфекции при 10,3% от пациентите. Четирима пациенти (2,6%) в рамената на Polivy плюс BR са преустановили лечението поради инфекция в сравнение с 2 пациенти (5,1%) в рамото на BR.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

В плацебо-контролираното проучване GO39942 (POLARIX) не се съобщават случаи на ПМЛ.

В откритото проучване GO29365 случай на ПМЛ с летален изход възниква при един пациент, лекуван с Polivy плюс бендамустин и обинутузумаб. Този пациент е лекуван с три предходни линии на терапия, които включват анти-CD20 антители.

Чернодробна токсичност

В плацебо-контролираното проучване GO39942 (POLARIX) чернодробна токсичност се съобщава при 10,6% от пациентите в рамото на Polivy плюс R-CHP и при 7,3% от пациентите в рамото на R-CHOP. В рамото на Polivy плюс R-CHP повечето събития са степен 1 – 2 (8,7%); събития степен 3 се съобщават при 1,8% от пациентите. Няма събития степен 4 или 5. Събития със сериозна чернодробна токсичност се съобщават при 1 пациент (0,2%) и са обратими.

В друго проучване се съобщават два случая на сериозна чернодробна токсичност (хепатоцелуларно увреждане и чернодробна стеатоза), които са обратими.

Стомашно-чревна токсичност

В плацебо-контролираното проучване GO39942 (POLARIX) събития със стомашно-чревна токсичност се съобщават при 76,1% от пациентите в рамото на Polivy плюс R-CHP в сравнение със 71,9% от пациентите в рамото на R-CHOP. Повечето събития са степен 1 – 2; събития степен ≥ 3 се съобщават при 9,7% от пациентите в рамото на Polivy плюс R-CHP в сравнение с 8,2% от пациентите в рамото на R-CHOP. Най-честите прояви на стомашно-чревна токсичност са гадене и диария.

В откритото проучване GO29365 събития със стомашно-чревна токсичност се съобщават при 72,8% от пациентите в рамената на Polivy плюс BR в сравнение с 66,7% от пациентите в рамото на BR. Повечето събития са степен 1 – 2, а събития степен 3 – 4 се съобщават при 16,5% от пациентите в рамената на Polivy плюс BR в сравнение с 12,9% от пациентите в рамото на BR. Най-честите събития със стомашно-чревна токсичност са диария и гадене.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В клиничните изпитвания няма опит с предозиране при хора. Най-високата изследвана досега доза е 2,4 mg/kg, приложена като интравенозна инфузия; тя е свързана с по-висока честота и тежест на събития с ПН. При пациентите, които получат предозиране, инфузията трябва незабавно да се прекъсне и те трябва да бъдат проследявани внимателно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства; други антинеопластични средства; моноклонални антитела
АТС код: L01FX14

Механизъм на действие

Полатузумаб ведотин е конюгат CD79b-таргетирано антитяло-лекарство, който преимуществено доставя мощно антимиотично средство (монометил ауристатин Е или ММАЕ) до В-клетките, което води до унищожаване на злокачествените В-клетки. Молекулата на полатузумаб ведотин се състои от ММАЕ, ковалентно свързан с моноклонално антитяло, хуманизиран имуноглобулин G1, чрез разцепващ се линкер. Моноклоналното антитяло се свързва с голям афинитет и селективност с CD79b, компонент на В-клетъчния рецептор върху клетъчната повърхност. Експресията на CD79b е ограничена до нормалните клетки в рамките на В-клетъчната линия (с изключение на плазматичните клетки) и злокачествените В-клетки; той се експресира при > 95% от дифузните В-едроклетъчни лимфоми. След свързване с CD79b полатузумаб ведотин бързо се интернализира и линкерът се разцепва от лизозомните протеази, което позволява вътреклетъчно доставяне на ММАЕ. ММАЕ се свързва с микротубулите и унищожаване на делещите се клетки, като инхибира клетъчното делене и индуцира апоптоза.

Фармакодинамични ефекти

Електрофизиология на сърцето

Въз основа на ЕКГ данни от две отворени проучвания при пациенти с вече лекувани В клетъчни злокачествени заболявания, полатузумаб ведотин при препоръчителната доза не удължава средния QTc интервал в клинично значима степен.

Клинична ефикасност и безопасност

Нелекуван преди това ДВЕКЛ

Ефикасността на Polivy е оценена в международно, многоцентрово, рандомизирано двойносляпо плацебо-контролирано проучване (POLARIX, GO39942) с 879 пациенти с нелекуван преди това ДВЕКЛ.

Подходящите за включване пациенти са на възраст 18 – 80 години и са със скор по IPI 2 – 5, както и функционален статус по ECOG 0 – 2. Хистологията включва ДВЕКЛ (неопределен по друг начин (NOS), активирани В-клетки (ABC), В-клетки от герминативен център (GCB)), ВСВКЛ (NOS, double-hit, triple-hit), както и други подтипове В-едроклетъчен лимфом (положителен за EBV, богат на Т-клетки/богат на хистиоцити). Пациентите нямат известен лимфом в ЦНС или периферна невропатия > степен 1.

Пациентите са рандомизирани 1:1 за получаване на Polivy плюс R-CHP или R-CHOP за шест 21-дневни цикъла, последвани от два допълнителни цикъла ритуксимаб самостоятелно и в двете рамена. Пациентите са стратифицирани по IPI скор (2 спрямо 3 – 5), наличие или отсъствие на обемно заболяване (лезия \geq 7,5 cm), и географски регион.

Polivy се прилага интравенозно в доза 1,8 mg/kg на Ден 1 от Цикли 1 – 6. Прилагането на R-CHP или R-CHOP започва на Ден 1 от Цикли 1 – 6 и се последва от ритуксимаб самостоятелно на Ден 1 от Цикли 7 – 8. Дозите във всяко рамо на лечение се прилагат в съответствие със следното:

- Polivy + R-CHP рамо: Polivy 1,8 mg/kg, ритуксимаб 375 mg/m², циклофосфамид 750 mg/m², доксорубин 50 mg/m² и преднизон 100 mg/ден на Дни 1 – 5 от всеки цикъл, перорално.
- R-CHOP рамо: ритуксимаб 375 mg/m², циклофосфамид 750 mg/m², доксорубин 50 mg/m², винкристин 1,4 mg/m² и преднизон 100 mg/ден на Дни 1 – 5 от всеки цикъл, перорално.

Като цяло двете групи за лечение са добре балансирани по отношение на изходните демографски характеристики и характеристики на заболяването. Медианата на възрастта е 65 години (граница: 19 до 80 години), 53,6% от пациентите са от бялата раса и 53,8% са мъже, 43,8% имат обемно заболяване, 38,0% имат IPI скор 2, 62,0% имат IPI скор 3 – 5, а 88,7% имат заболяване от 3 или 4 стадий.

211 пациенти нямат съобщен резултат за клетки на произход (cell of origin, COO). От оценената за COO популация (n=668) 33,1% имат ABC-подобен ДВЕКЛ, а 52,7% от пациентите имат GCB-подобен ДВЕКЛ, установен чрез профилиране на генната експресия.

Първичната крайна точка на проучването е оценената от изследователя преживяемост без прогресия (Progression Free Survival, PFS). Медианата на продължителността на проследяване е 28,2 месеца. Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 5 и на Фигура 1.

Таблица 5 Обобщение на ефикасността при пациенти с нелекуван преди това ДВЕКЛ от Проучване GO39942 (POLARIX)

	Polivy + R-CHP N=440	R-CHOP N=439
Първична крайна точка		
Преживяемост без прогресия ^{1,*}		
Брой (%) пациенти със събития	107 (24,3%)	134 (30,5%)
HR (95% CI)	0,73 [0,57, 0,95]	
p-стойност ^{3,**}	0,0177	
Изчислена PFS за 2 години (%)	76,7	70,2
[95% CI]	[72,65, 80,76]	[65,80, 74,61]
Ключови вторични крайни точки		
Преживяемост без събития (EFS _{eff}) ¹		
Брой (%) пациенти със сибития	112 (25,5%)	138 (31,4%)
HR [95% CI]	0,75 [0,58, 0,96]	
p-стойност ^{3,**}	0,0244	
Степен на обективен отговор (ORR) в края на лечението ²		
Респондери (%) (CR, PR)	376 (85,5%)	368 (83,8%)
Разлика в степента на отговор (%) [95% CI]	1,63 [-3,32, 6,57]	
Степен на пълен отговор (%) (CR) ^{2,*}		
Респондери (%)	343 (78,0%)	325 (74,0%)
Разлика в степента на отговор (%) [95% CI]	3,92 [-1,89, 9,70]	
Частичен отговор (%) (PR)	33 (7,5%)	43 (9,8%)
95% CI Clopper-Pearson	[5,22, 10,37]	[7,18, 12,97]

INV: Изследовател; BICR: Заслепен независим централен преглед; CI: Доверителен интервал; HR: Коефициент на риск; PFS: Преживяемост без прогресия; EFS_{eff}: Ефикасност за преживяемост без събития; използва се за отразяване на случаите на преживяемост без събития в резултат на ефикасност и се определя като време от датата на рандомизиране до най-ранното възникване на което и да е от следните: прогресия на заболяването/рецидив, смърт по каквато и да е причина, причината за първична ефикасност, определена от изследователя, различна от прогресия на заболяването/рецидив, която е довела до започване на каквото и да е лечение за лимфом, което не е описано попротокол (non-protocol specified anti-lymphoma treatment, NALT), ако е направена биопсия след приключване на лечението и ако тя е била положителна за остатъчно заболяване независимо от това дали е започнато NALT или не; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

1) Оценена от INV

2) Оценена от BICR

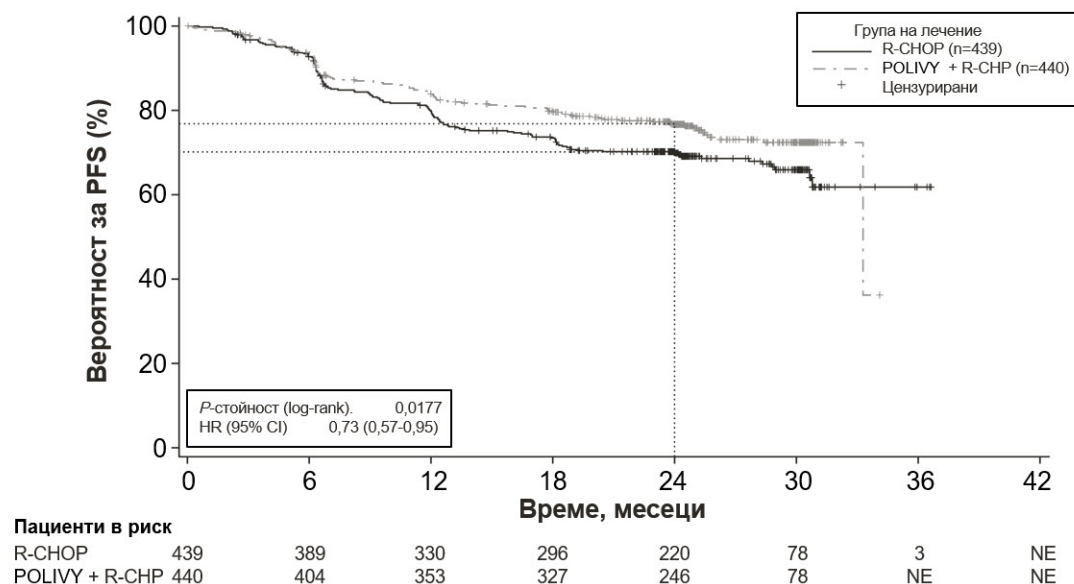
3) Стратифициран Log-Rank тест

* Според Критерии за отговор от Лугано, 2014

** Стратифицирана по IPI (2 спрямо 3 – 5), наличие или отсъствие на обемно заболяване, географски регион

По време на междинния анализ за основната вторична крайна точка обща преживяемост няма достатъчно данни и няма статистически значима разлика [стратифициран коефициент на риск 0,94 (95% CI, 0,65, 1,37); p=0,7524].

Фигура 1 Криви на Kaplan Meier за оценената от INV преживяемост без прогресия (PFS) в Проучване GO39942 (POLARIX)



Рецидивирал или рефрактерен ДВЕКЛ

Ефикасността на Polivy е оценена в международно, многоцентрово, открито проучване (GO29365), което включва рандомизирана кохорта от 80 вече лекувани пациенти с ДВЕКЛ. Пациентите са рандомизирани 1:1 за получаване на Polivy плюс BR или само BR в продължение на шест 21-дневни цикъла. Пациентите са стратифицирани по продължителност на отговора към последното предшестващо лечение на ≤ 12 месеца или > 12 месеца.

Подходящите пациенти не са кандидати за автоложна трансплантация на хематопоеитични стволови клетки (hematopoietic stem cell transplant, HSCT) и имат рецидивиращо или рефрактерно заболяване след получаване на най-малко една предшестваща схема на системна химиотерапия. От проучването са изключени пациенти с предшестваща алогенна HSCT, с лимфом на централната нервна система, с трансформиран индолентен лимфом, степен 3b FL, значимо сърдечно-съдово или белодробно заболяване, активни инфекции, AST или аланин аминотрансфераза (ALT) $> 2,5 \times$ ГГН, или общ билирубин $\geq 1,5 \times$ ГГН, креатинин $> 1,5 \times$ ГГН (или CrCL < 40 ml/min), освен ако те не се дължат на подлежащ лимфом.

Polivy е прилаган интравенозно в доза 1,8 mg/kg на Ден 2 от Цикъл 1 и на Ден 1 от Цикли 2 – 6. Бендамустин е прилаган интравенозно в доза 90 mg/m² всеки ден на Дни 2 и 3 от Цикъл 1 и на Дни 1 и 2 от Цикли 2 – 6. Ритуксимаб е прилаган в доза 375 mg/m² на Ден 1 от Цикли 1 – 6.

От 80-те пациенти, рандомизирани да получават Polivy плюс BR (n=40) или само BR (n=40), повечето са бели (71%) и от мъжки пол (66%). Медианата на възрастта е 69 години (граница: 30 – 86 години). Шестдесет и четирима от 80 пациенти (80%) имат функционален статус (ФС) по ECOG 0 – 1 и 14 от 80 пациенти (18%) имат ФС по ECOG 2. Повечето от пациентите (98%) имат ДВЕКЛ без друго уточнение (NOS). Като цяло 48% от пациентите имат активиран В-клетъчен (ABC) ДВЕКЛ и 40% имат герминативно-центров В-клетъчно подобен (GCB) ДВЕКЛ. Основните причини пациентите да не са кандидати за HSCT включват възраст (40%), недостатъчен отговор към спасителна терапия (26%) и неуспех на предишна трансплантация (20%). Медианата на броя предшестващи терапии е 2 (граница: 1 – 7), като 29% (n=23) са получили една предшестваща терапия, 25% (n=20) са получили 2 предшестващи терапии, а 46% (n=37) са получили 3 или или повече предшестващи терапии. С изключение на един, всички

пациенти в рамките на Polivy+BR в рандомизираната Фаза II, не са получавали предшестваща терапия с бендамустин. 80% от пациентите имат рефрактерно заболяване. При пациенти, които са получили полатузумаб ведотин плюс BR и при които има оценка на броя CD3+ лимфоцити, абсолютният брой CD3+ лимфоцити е > 200 клетки/ μ l при 95%, 79% и 83% от пациентите, оценени съответно преди лечението (n=134), в края на лечението (n=72) и 6 месеца след края на лечението (n=18).

Първичната крайна точка на проучването е степен на пълен отговор (Complete Response, CR) в края на лечението (6 – 8 седмици след Ден 1 от Цикъл 6 или последно лечение в проучването), оценен чрез PET-CT от Независима комисия за преглед на данните (Independent Review Committee, IRC).

Таблица 6 Резюме на ефикасността при вече лекувани пациенти с ДВЕКЛ от проучване GO29365

	Polivy + бендамустин + ритуксимаб N=40	Бендамустин + ритуксимаб N=40
	Медиана на времето на наблюдение 22 месеца	
Първична крайна точка		
Степен на пълен отговор* (оценка на IRC) в края на лечението**		
Респондери (%)	16 (40,0)	7 (17,5)
Разлика в степента на отговор (%) [95% CI]	22,5 [2,6, 40,2]	
p-стойност (СМН хи-квадрат тест***)	0,0261	
Основни вторични и експлораторни крайни точки		
Продължителност на отговора (оценка на INV)		
Брой пациенти, включени в анализа	28	13
Брой (%) пациенти със събитие	17 (60,7)	11 (84,6)
Медиана на DOR (95% CI), месеци	10,3 (5,6, NE)	4,1 (2,6, 12,7)
HR [95% CI]	0,44 [0,20, 0,95]	
p-стойност (Log-Rank тест, стратифициран***)	0,0321	
Обща степен на отговор* (оценка на INV) в края на лечението**		
Респондери (%) (CR, PR)	19 (47,5)	7 (17,5)
Разлика в степента на отговор (%) [95% CI]	30,0 [9,5, 47,4]	
p-стойност (СМН хи-квадрат тест***)	0,0036	
Пълен отговор (%) (CR)	17 (42,5)	6 (15,0)
Разлика в степента на отговор (%) [95% CI]	27,5 [7,7, 44,7]	
p-стойност (СМН хи-квадрат тест***)	0,0061	
Частичен отговор (%) (PR)	2 (5,0)	1 (2,5)
95% CI Clopper-Pearson	[0,6, 16,9]	[0,06, 13,2]
Най-добра обща степен на отговор* (оценка на INV)		
Респондери (%) (CR, PR)	28 (70,0)	13 (32,5)
Разлика в степента на отговор (%) [95% CI]	37,5 [15,6, 54,7]	
Пълен отговор (%) (CR)	23 (57,5)	8 (20,0)
95% CI Clopper-Pearson	[40,9, 73,0]	[9,1, 35,7]
Частичен отговор (%) (PR)	5 (12,5)	5 (12,5)
95% CI Clopper-Pearson	[4,2, 26,8]	[4,2, 26,8]

CI: Доверителен интервал; СМН: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: Пълен отговор; DOR: Продължителност на отговора; HR: Коефициент на риск; INV: Изследовател; IRC: Независима комисия за преглед на данните; NE: Не може да се оцени; PR: Частичен отговор

* Според модифицирани критерии Lugano 2014: CR изисква потвърждение с PET-СТ по отношение на костния мозък. PR с PET-СТ изисква да се отговори и на PET-СТ критериите, и на СТ критериите.

** 6 – 8 седмици след Ден 1 от Цикъл 6 или след последно лечение в проучването

*** Стратификация по продължителност на отговора към предшестващата терапия (≤ 12 месеца спр. > 12 месеца)

Общата преживяемост (Overall Survival, OS) е експлораторна крайна точка, която не е контролирана за грешки от първи род. Медианата на OS в рамото на Polivy плюс BR е 12,4 месеца (95% CI: 9,0, NE) срещу 4,7 месеца (95% CI: 3,7, 8,3) в контролното рамо. Приблизителният некоригиран HR за OS е 0,42. При вземане предвид и на влиянието на ковариатите на изходно ниво, HR за OS е коригиран до 0,59. Ковариатите включват първичен рефрактерен статус, брой предшестващи линии на терапия, IPI (International Prognostic Index, Международен прогностичен индекс) и предшестваща трансплантация на стволови клетки.

Оценената от изследователя преживяемост без прогресия (Progression Free Survival, PFS) е експлораторна крайна точка, която не е контролирана за грешки от първи род. Медианата на PFS в рамото на Polivy плюс BR е 7,6 месеца (95% CI: 6,0, 17,0) срещу 2,0 месеца (95% CI: 1,5, 3,7) в контролното рамо. Приблизителният некоригиран HR за PFS е 0,34.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциал за имуен отговор при пациенти, лекувани с полатузумаб ведотин. В проучвания GO39442 (POLARIX) и GO29365 съответно 1,4% (6/427) и 5,2% (12/233) от пациентите са положителни за антитела срещу полатузумаб ведотин, а нито един не е положителен за неутрализиращи антитела. Поради ограничения брой пациенти, положителни за анти-полатузумаб ведотин антитела, не може да се направят заключения относно потенциалния ефект на имуногенността върху ефикасността или безопасността.

Резултатите от тестовете за имуногенност зависят в голяма степен от няколко фактора, включително чувствителност и специфичност на теста, методология на изследване, работа с пробите, време на събиране на пробите, съпътстващи лекарства и подлежащо заболяване. Поради тези причини сравнението на честотата на антитела към полатузумаб ведотин с честотата на антитела към други продукти може да бъде подвеждащо.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Polivy във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на зрели В-клетъчни неоплазми (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Плазмената експозиция на антияло-конюгиран ММАЕ (асММАЕ) се повишава пропорционално на дозата в дозовия диапазон от 0,1 до 2,4 mg/kg полатузумаб ведотин. След първата доза полатузумаб ведотин от 1,8 mg/kg средната максимална концентрация (C_{max}) на асММАЕ е 803 (\pm 233) ng/ml, а площта под кривата концентрация-време от време нула до безкрайност (AUC_{inf}) е 1 860 (\pm 966) ден•ng/ml. Според популационния ФК анализ, AUC на асММАЕ в Цикъл 3 се увеличава с приблизително с 30% в сравнение с AUC в Цикъл 1 и достига над 90% от AUC в Цикъл 6. Терминалният полуживот в Цикъл 6 е приблизително 12 дни (95% CI 8,1 – 19,5 дни) за асММАЕ. Въз основа на популационен ФК анализ, прогнозираната концентрация на асММАЕ в края на Цикъл 6 е приблизително 80% от теоретичната стойност в стационарно състояние. Експозициите на неконюгиран ММАЕ, цитотоксичният компонент на полатузумаб ведотин, се повишават пропорционално на дозата в дозови граници от 0,1 до 2,4 mg/kg полатузумаб ведотин. Плазмените концентрации на ММАЕ следват кинетика, ограничена от скоростта му на образуване. След първата доза полатузумаб ведотин от 1,8 mg/kg C_{max} е 6,82 (\pm 4,73) ng/ml, времето до максималната плазмена концентрация е приблизително 2,5 дни, а терминалният полуживот е приблизително 4 дни. Плазмените експозиции на неконюгиран ММАЕ са < 3% от експозициите на асММАЕ. Според популационния ФК анализ се наблюдава намаление на плазмената експозиция (AUC) на неконюгиран ММАЕ след многократно приложение през три седмици.

Въз основа на популационни фармакокинетични симулации, post hoc анализ прогнозира, че експозицията на неконюгиран ММАЕ при пациенти с телесно тегло над 100 kg ще се увеличи с не повече от 55%.

Абсорбция

Polivy се прилага под формата на интравенозна инфузия. Не са провеждани проучвания с други пътища на въвеждане.

Разпределение

Популационната оценка на централния обем на разпределение за асММАЕ е 3,15 l, който се приближава до плазмения обем. ММАЕ се свързва в умерена степен (71% – 77%) с човешките плазмени протеини *in vitro*. ММАЕ не се разпределя в значителна степен в човешките червени кръвни клетки *in vitro*; съотношението кръв/плазма е от 0,79 до 0,98.

Данни *in vitro* показват, че ММАЕ е субстрат на Р-гр, но не инхибира Р-гр в клинично значими концентрации.

Биотрансформация

Очаква се полатузумаб ведотин да претърпява катаболизъм при пациентите, което да доведе до образуването на малки пептиди, аминокиселини, неконюгиран ММАЕ и катаболити, свързани с неконюгирания ММАЕ. Нивата на метаболити на ММАЕ не са измервани в човешка плазма.

Проучвания *in vitro* показват, че ММАЕ е субстрат на CYP3A4/5, но не индуцира основните CYP изоензими. ММАЕ е слаб, време-зависим инхибитор на CYP3A4/5, но не инхибира конкурентно CYP3A4/5 в клинично значими концентрации.

ММАЕ не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6.

Елиминиране

Според популационен ФК анализ, конюгатът (асММАЕ) се елиминира предимно чрез неспецифичен линеен клирънс от 0,9 l/ден. Проучвания *in vivo* при плъхове, третирани с полатузумаб ведотин (радиоизотопно маркиран ММАЕ), показват, че по-голямата част от радиоактивността се екскретира във фекалиите, а по-малка част се екскретира в урината.

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания за изследване на фармакокинетиката на полатузумаб ведотин в педиатричната популация (< 18 години).

Старческа възраст

Според популационен ФК анализ при пациенти на възраст 19 – 89 години, възрастта няма ефект върху фармакокинетиката на асММАЕ и на неконюгирания ММАЕ. Според популационни ФК анализи не се наблюдава значима разлика във фармакокинетиката на асММАЕ и на неконюгирания ММАЕ при пациенти на възраст < 65 години (n=394) и пациенти на възраст ≥ 65 години (n=495).

Бъбречно увреждане

Според популационни ФК анализи при пациенти с леко (CrCL 60 – 89 ml/min, n=361) или умерено (CrCL 30 – 59 ml/min, n=163) бъбречно увреждане, експозициите на асММАЕ и на неконюгирания ММАЕ са подобни на тези при пациентите с нормална бъбречна функция (CrCL \geq 90 ml/min, n=356). Няма достатъчно данни за оценка на въздействието на тежко бъбречно увреждане (CrCL 15 – 29 ml/min, n=4) върху ФК. Липсват данни при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност и/или пациенти, които са на диализа.

Чернодробно увреждане

Според популационни ФК анализи при пациенти с леко чернодробно увреждане (AST или ALT $>$ 1,0 до $2,5 \times$ ГГН или общ билирубин $>$ 1,0 до $1,5 \times$ ГГН, n=133) експозициите на асММАЕ са подобни, докато AUC на неконюгирания ММАЕ са с не повече от 40% по-високи в сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция (n=737).

Няма достатъчно данни за оценка на въздействието на умерено чернодробно увреждане (общ билирубин $>$ $1,5 - 3 \times$ ГГН, n=11) върху ФК. Налични са ограничени данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане или чернодробна трансплантация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Системна токсичност

При плъхове и дългоопашати макаци основните прояви на системна токсичност, свързана с приложението на ММАЕ и полатузумаб ведотин, включват обратима костно-мозъчна токсичност и асоциирани ефекти върху периферните кръвни клетки.

Генотоксичност

Не са провеждани специални проучвания за мутагенност с полатузумаб ведотин. ММАЕ не е мутагенен при бактериалния тест за обратни мутации (тест на Ames) или в теста за прави мутации на миши лимфом L5178Y.

ММАЕ е генотоксичен при микронуклеарния тест в костен мозък при плъхове вероятно посредством анеугенен механизъм. Този механизъм съответства на фармакологичния ефект на ММАЕ като средство, увреждащо микротубулите.

Канцерогенност

Не са провеждани специални проучвания за канцерогенност с полатузумаб ведотин и/или ММАЕ.

Увреждане на фертилитета

Не са провеждани специални проучвания за фертилитета при животни с полатузумаб ведотин. Резултатите от 4-седмично проучване за токсичност при плъхове обаче показват потенциал на полатузумаб ведотин за увреждане на мъжката репродуктивна функция и фертилитет. Дегенерацията на семиниферните тубули в тестисите е необратима след 6-седмичен период без лечение и корелира с намаленото тегло на тестисите и с макроскопските находки от аутопсията на малки и/или меки тестиси при мъжки плъхове, на които са прилагани ≥ 2 mg/kg.

Репродуктивна токсичност

Не са провеждани специални проучвания за тератогенност при животни с полатузумаб ведотин. Третирането на бременни плъхове с ММАЕ в доза 0,2 mg/kg обаче предизвиква смърт на ембриона и фетални малформации (включително протрузия на езика, малротация на крайниците, гастросхиза и агнатия). Системната експозиция (AUC) при плъхове при доза 0,2 mg/kg ММАЕ е приблизително 50% от AUC при пациенти, които получават препоръчителната доза от 1,8 mg/kg Polivy през 21 дни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Янтарна киселина
Натриев хидроксид (за регулиране на рН)
Захароза
Полисорбат 20 (Е 432)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва или разрежда с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

30 месеца

Реконституиран разтвор

От микробиологична гледна точка, реконституираният разтвор трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа в хладилни условия (2°C – 8°C), освен ако реконституирането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия. Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване в продължение на 72 часа в хладилни условия (2°C – 8°C) и до 24 часа на стайна температура (9°C – 25°C).

Разреден разтвор

От микробиологична гледна точка, готовият инфузионен разтвор трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа в хладилни условия (2°C – 8°C), освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия. Доказана е химична и физична стабилност на приготвения инфузионен разтвор за периодите, указани в Таблица 7. Разреденият разтвор трябва да бъде изхвърлен, ако времето на съхранение надхвърля границите, указани в Таблица 7.

Таблица 7 Периоди, за които е доказана химична и физична стабилност на готовия инфузионен разтвор

Разредител, използван за приготвяне на инфузионния разтвор	Условия на съхранение на инфузионния разтвор¹
Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)	До 72 часа в хладилни условия (2°C – 8°C) или до 4 часа на стайна температура (9°C – 25°C)
Натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%)	До 72 часа в хладилни условия (2°C – 8°C) или до 8 часа на стайна температура (9°C – 25°C)
5% глюкоза	До 72 часа в хладилни условия (2°C – 8°C) или до 8 часа на стайна температура (9°C – 25°C)

¹ За да се гарантира стабилността на продукта, не надвишавайте определените периоди на съхранение.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Polivy 30 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор:

Флакон от 6 ml (безцветно стъкло тип I), затворен със запушалка (с ламинат от флуоро-смола), с алуминиева обкатка с пластмасово отчупващо се капаче, съдържащ 30 mg полатузумаб ведотин. Опаковка по един флакон.

Polivy 140 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор:

Флакон от 20 ml (безцветно стъкло тип I), затворен със запушалка (с ламинат от флуоро-смола), с алуминиева обкатка с пластмасово отчупващо се капаче, съдържащ 140 mg полатузумаб ведотин. Опаковка по един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Общи предпазни мерки

Polivy съдържа цитотоксична съставка. Да се прилага под наблюдението на лекар с опит в употребата на цитотоксични средства. Трябва да се прилагат процедури за правилна работа и изхвърляне на антинеопластични и цитотоксични лекарства.

Реконституираният продукт не съдържа консерванти и е предназначен само за еднократна употреба. Трябва да се спазва подходяща асептична техника през цялото време на работа с този лекарствен продукт.

Преди приложение Polivy трябва да се реконституира със стерилна вода за инжекции и да се разрежи в сак за интравенозна инфузия, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор или 5% глюкоза.

Реконституираният разтвор и инфузионният разтвор не трябва да се замразяват или да се излагат на пряка слънчева светлина.

Указания за реконституиране

- Polivy 30 mg: Като използвате стерилна спринцовка, бавно инжектирайте 1,8 ml стерилна вода за инжекции във флакон с 30 mg Polivy, за да получите единична доза разтвор, съдържащ 20 mg/ml полатузумаб ведотин. Насочете струята към стената на флакона, а не директно към лиофилизираната маса.
- Polivy 140 mg: Като използвате стерилна спринцовка, бавно инжектирайте 7,2 ml стерилна вода за инжекции във флакон със 140 mg Polivy, за да получите единична доза разтвор, съдържащ 20 mg/ml полатузумаб ведотин. Насочете струята към стената на флакона, а не директно към лиофилизираната маса.
- Внимателно въртете флакона до пълно разтваряне. Да не се разклаща.
- Проверете реконституирания разтвор за промяна на цвета и наличие на видими частици. Реконституираният разтвор трябва да бъде безцветен до светлокафяв, бистър до леко опалесцентен и да не съдържа видими частици. Не използвайте реконституирания разтвор, ако той е с променен цвят, ако е мътен или съдържа видими частици.

Указания за разреждане

1. Polivy трябва да се разрежда до крайна концентрация 0,72 – 2,7 mg/ml в сак за интравенозна инфузия с минимален обем 50 ml, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml инжекционен разтвор, натриев хлорид 4,5 mg/ml инжекционен разтвор или 5% глюкоза.
2. Определете необходимия обем реконституиран разтвор 20 mg/ml въз основа на нужната доза (вижте по-долу)

$$\text{обща доза (ml) Polivy, която да се разрежда допълнително} = \frac{\text{доза (mg/kg) Polivy X тегло на пациента (kg)}}{\text{концентрация на реконституирания разтвор (20 mg/ml)}}$$

3. Като използвате стерилна спринцовка, изтеглете необходимия обем реконституиран разтвор от флакона Polivy и разрежете в сака за интравенозна инфузия. Изхвърлете неизползваната част, останала във флакона.
4. Внимателно размесете инфузионния сак, като бавно го обръщате. Да не се разклаща.
5. Проверете инфузионния сак за наличие на частици и, ако има такива, го изхвърлете.

Избягвайте транспортиране на готовия инфузионен разтвор, тъй като въздействието от разклащането може да доведе до агрегация. Ако готовата инфузия ще се транспортира, отстранете въздуха от инфузионния сак и ограничете транспортирането до 30 минути на стайна температура (9°C – 25°C) или 24 часа в хладилни условия (2°C – 8°C). Ако въздухът е отстранен, необходим е набор за инфузия с вентилиращ шип, за да се осигури точно дозиране по време на инфузията. Общото време на съхранение и транспортиране на разрежения продукт не бива да надхвърля периода на съхранение, указан в Таблица 6 (вж. точка 6.3).

Polivy трябва да се прилага през отделна инфузионна система, снабдена със стерилен, апирогенен, вграден или добавен филтър с ниско свързване на протеини (с размер на порите 0,2 или 0,22 микрометра), и катетър.

Polivy е съвместим със сакове за интравенозна инфузия, при които материалите, които влизат в контакт с продукта, са поливинилхлорид (PVC) или полиолефини като полиетилен (PE) и полипропилен. Освен това не са наблюдавани несъвместимости със системи за инфузия или помощни изделия за инфузия от PVC, PE, полиуретан, полибутадиен, акрилонитрил-бутадиен-стирен, поликарбонат, полиетеруретан, флуориниран етилен-пропилен или политетрафлуороетилен, както и с филтърни мембрани от полиетер сулфон или полисулфон, влизащи в контакт с продукта.

Изхвърляне

Poivy е само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 януари 2020 г.
Дата на последно подновяване: 3 декември 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Швейцария

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Polivy 140 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
полатузумаб ведотин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 140 mg полатузумаб ведотин.
След разтваряне всеки ml съдържа 20 mg полатузумаб ведотин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

янтарна киселина, натриев хидроксид, захароза, полисорбат 20.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично
Да не се разклаща

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1388/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Polivy 140 mg прах за концентрат
полатузумаб ведотин
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

i.v. след разтваряне и разреждане

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

140 mg

6. ДРУГО

Цитотоксично

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Polivy 30 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
полатузумаб ведотин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 30 mg полатузумаб ведотин.
След разтваряне всеки ml съдържа 20 mg полатузумаб ведотин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

янтарна киселина, натриев хидроксид, захароза, полисорбат 20.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично
Да не се разклаща

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1388/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Polivy 30 mg прах за концентрат
полатузумаб ведотин
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

i.v. след разтваряне и разреждане

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

30 mg

6. ДРУГО

Цитотоксично

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Polivy 30 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор **Polivy 140 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор** полатузумаб ведотин (polatuzumab vedotin)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви се приложи това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Polivy и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Polivy
3. Как се прилага Polivy
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Polivy
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Polivy и за какво се използва

Какво представлява Polivy

Polivy е противораково лекарство, което съдържа активното вещество „полатузумаб ведотин“.

Той винаги се използва заедно с други лекарства против рак – вижте „С кои други лекарства се прилага Polivy“ по-долу.

За какво се използва Polivy

Polivy се прилага за лечение на дифузен В-едроклетъчен лимфом, който досега не е бил лекуван.

Polivy също така се прилага за лечение на дифузен В-едроклетъчен лимфом, който е рецидивирал или не се е подобрил:

- след най-малко една предходна терапия, и
- когато Вие не можете да получите трансплантация на стволови клетки.

Дифузният В-едроклетъчен лимфом представлява рак с произход от В-лимфоцити, още наречени В-клетки. Те са вид кръвни клетки.

Как действа Polivy

Polivy съдържа съставка, наречена моноклонално антитяло, и вещество, което може да убива ракови клетки, наречена ММАЕ.

- Моноклоналното антитяло, част от лекарството, се свързва с мишена върху В-клетките.
- Когато се свърже с В-клетките, лекарството освобождава ММАЕ в В-клетките и ги убива.

С кои други лекарства се прилага Polivy

Polivy се прилага в комбинация с други противоракови лекарства, наречени:

- ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон при дифузен В-едроклетъчен лимфом, който досега не е бил лекуван.
- ритуксимаб и бендамустин при дифузен В-едроклетъчен лимфом, който се е появил отново или не се е подобрил след поне едно предишно лечение, и когато не сте подходящи за трансплантация на стволови клетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Polivy

Не трябва да Ви се прилага Polivy

- ако сте алергични към полатузумаб ведотин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако в момента имате активна тежка инфекция.

Ако някое от гореизброените се отнася за Вас, не трябва да Ви се прилага Polivy. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Polivy.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра преди да Ви се приложи Polivy, ако нещо от следните се отнася до Вас (или не сте сигурни):

- някога сте имали проблеми с мозъка или нервите като:
 - проблеми с паметта
 - затруднение при движение или усещания в тялото, като боцкане, парене, болка и дискомфорт дори при леко докосване
 - проблеми със зрението
- някога сте имали проблеми с черния дроб
- мислите, че имате инфекция или имате продължителни или повтарящи се инфекции като херпес (вижте „Инфекции” в точка 4)
- трябва да Ви се постави ваксина или знаете, че ще Ви се наложи в скоро време

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Polivy.

Обърнете внимание на следните нежелани реакции

Polivy може да предизвика някои сериозни нежелани реакции, за които трябва веднага да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра. Те включват:

Миелосупресия

Миелосупресията е състояние, при което образуването на кръвни клетки е намалено, което води до по-малък брой червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити. Вашият лекар ще направи кръвни изследвания, за да провери кръвната Ви картина.

Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако:

- получите студени тръпки или треперене
- имате повишена температура
- имате главоболие
- се чувствате уморени
- се чувствате замаяни
- изглеждате бледи
- имате необичайно кървене, кръвонасядане под кожата, кървите по-продължително от обичайното след вземане на кръв или имате кървене от венците.

Периферна невропатия

Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате проблеми с промяна в чувствителността на кожата, особено на дланите или стъпалата, като:

- скованост
- изтръпване
- усещане за парене
- болка
- дискомфорт или слабост
- затруднено ходене.

Ако сте имали някои от тези симптоми преди лечението с Polivy, кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някакви промени в тях.

Ако имате симптоми на периферна невропатия, Вашият лекар може да намали дозата Ви.

Инфекции

Признаците и симптомите на инфекции варират между хората, кажете незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите симптоми на инфекция като:

- повишена температура
- кашлица
- болка в гърдите
- умора
- болезнен обрив
- болки в гърлото
- пареща болка при уриниране
- усещане за слабост или общо неразположение.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

ПМЛ е много рядка и животозастрашаваща инфекция на мозъка, която е възникнала при един пациент, лекуван с Polivy заедно с бендамустин и друго лекарство, наречено обинутузумаб.

Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате:

- загуба на паметта
- затруднен говор
- затруднение при ходене
- проблеми със зрението.

Ако сте имали някои от тези симптоми преди лечението с Polivy, кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някакви промени в тях. Може да се нуждаете от лечение.

Синдром на туморен разпад

Някои хора може да получат необичайни нива на някои вещества (като калий и пикочна киселина) в кръвта, предизвикани от бързия разпад на ракови клетки по време на лечението. Това се нарича синдром на туморен разпад. Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра ще направят кръвни изследвания, за да проверят за наличие на това състояние.

Реакции, свързани с инфузията

Могат да възникнат реакции, свързани с инфузията, алергични или анафилактични (по-тежки алергични) реакции. Вашият лекар или медицинска сестра ще проверява за нежелани реакции по време на инфузията и за 30 до 90 минути след това. Ако получите някаква сериозна реакция, Вашият лекар може да спре лечението с Polivy.

Увреждане на черния дроб

Това лекарство може да причини възпаление или увреждане на клетките в черния дроб, което да засегне нормалната му функция. Увредените чернодробни клетки може да отделят големи количества от някои вещества (чернодробни ензими и билирубин) в кръвообращението, което може да се открие при кръвни изследвания.

В повечето случаи няма да имате никакви симптоми, но кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите:

- пожълтяване на кожата и на бялото на очите (жълтеница).

Вашият лекар ще провери кръвта, за да изследва чернодробната функция преди лечението и редовно по време на лечението.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се прилага при деца или младежи на възраст под 18 години. Това е така, защото липсва информация относно употребата му в тази възрастова група.

Други лекарства и Polivy

Други лекарства и ваксини

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, получени без рецепта и билкови лекарства.

Също така, кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако Ви предстои поставяне на ваксина или ако знаете, че може да Ви се наложи поставяне на ваксина в близко бъдеще.

Контрацепция (жени и мъже)

Ако сте жена с детероден потенциал, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечение и в продължение на 9 месеца след последната доза Polivy.

Мъжете трябва да използват контрацепция по време на лечение и в продължение на 6 месеца след последната доза Polivy.

Бременност

Важно е да кажете на Вашия лекар преди и по време на лечението, ако смятате, че сте бременна или планирате бременност. Това се налага, защото Polivy може да засегне здравето на Вашето бебе.

Не използвайте това лекарство, ако сте бременна, освен ако Вие и Вашият лекар не решите, че ползата за Вас надхвърля възможния риск за плода.

Кърмене

Не кърмете, докато получавате Polivy и в продължение най-малко на 3 месеца след последната доза, защото малко количество от Polivy може да премине в кърмата Ви.

Фертилитет

Препоръчва се мъжете да запазят и съхранят проби сперма преди лечението с това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Polivy повлиява в малка степен способността за шофиране, каране на велосипед или работа с инструменти или машини. Ако получите реакция, свързана с инфузията или увреждане на нервните, ако се чувствате уморени, слаби или замаяни (вж. точка 4), не шофирайте, не карайте велосипед и не работете с инструменти или машини, докато реакцията отmine.

Вижте точка 4 за повече информация за нежелани реакции.

Polivy съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се прилага Polivy

Polivy се прилага под наблюдението на лекар с опит в приложението на такива лечения.

Той се прилага във вена като капково вливане в продължение на 90 минути.

Какво количество Polivy се прилага

Дозата на това лекарство зависи от телесното Ви тегло.

- Обичайната начална доза е 1,8 mg за всеки килограм от телесното Ви тегло.
- Ако имате периферна невропатия, Вашият лекар може да понижи дозата Ви.

Колко често се прилага Polivy

- Всеки цикъл продължава 21 дни.
- Ще Ви бъдат приложени 6 цикъла на лечение с Polivy в комбинация с други лекарства.

С какви други лекарства се прилага Polivy

- ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин и преднизон при дифузен В-едроклетъчен лимфом, който досега не е бил лекуван, или
- ритуксимаб и бендамустин при дифузен В-едроклетъчен лимфом, който се е появил отново или не се е подобрил след поне едно предишно лечение, и когато не сте подходящи за трансплантация на стволови клетки.

Ако сте пропуснали доза Polivy

- Ако пропуснете часа си, определете си веднага друг.
- За да бъде лечението напълно ефективно, много е важно да не пропускате доза.

Ако сте спрели приема на Polivy

Не спирайте лечението с Polivy, освен ако не сте го обсъдили с Вашия лекар. Това се налага, защото спирането на лечението може да влоши състоянието Ви.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Следните нежелани реакции се съобщават при това лекарство:

Сериозни нежелани реакции

Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции – може да се нуждаете от спешно лечение. Това може да бъдат нови симптоми или промяна на настоящите Ви симптоми.

- реакции, свързана с инфузията – Вашият лекар ще Ви прегледа за такива реакции 30 – 90 минути след инфузията
- повишена температура и студени тръпки
- обрив/уртикария
- тежки инфекции
- пневмония (инфекция на белите дробове)
- херпесна инфекция
- вирусни инфекции
- инфекция на горните дихателни пътища
- кожна инфекция
- инфекция на пикочните пътища
- необичайно кървене или кръвонасядане под кожата
- загуба на паметта, затруднен говор, затруднение при ходене или проблеми със зрението
- пожълтяване на кожата и на бялото на очите
- задух или затруднено дишане

Други нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от следните нежелани реакции:

Много чести: може да засегнат над 1 на 10 души

- пневмония (инфекция на белите дробове)
- хрема, кихане, болки в гърлото и кашлица (инфекция на горните дихателни пътища)
- изтръпване, мравучкане, усещане за парене, болка, дискомфорт или слабост и/или трудност при ходене (периферна невропатия)
- повишена температура
- кашлица
- повръщане
- диария или запек
- болки или възпаление на устата и/или червата (мукозит)
- гадене
- коремна болка
- чувство на умора
- липса на апетит

- загуба на тегло
- реакции, свързани с инфузията
- простуда
- косопад
- промени в кръвните изследвания:
 - ниски нива на всички видове бели кръвни клетки (общо)
 - ниски нива на неутрофили (вид бели кръвни клетки) със или без повишена температура
 - ниски нива на тромбоцити (вид кръвни клетки, които спомагат за съсирването на кръвта)
 - ниски нива на червени кръвни клетки (анемия)
 - ниски нива на калий в кръвта (хипокалиемия)

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- тежка инфекция (сепсис)
- инфекция на пикочните пътища
- вирусни инфекции
- инфекция с херпес вирус
- инфекции на кожата
- възпаление на белите дробове
- задух и проблеми с дишането
- замаяност
- задръжка на течности, водеща до подуване на долната част на краката и ръцете (периферен оток)
- високи нива на трансминази в кръвта
- болка в ставите
- сърбеж
- студени тръпки
- обрив
- суха кожа
- болка в мускулите
- промени в кръвните тестове:
 - намален брой на всички видове кръвни клетки (панцитопения)
 - ниски нива на лимфоцити (вид бели кръвни клетки)
 - ниско ниво на фосфат в кръвта (хипофосфатемия)
 - ниско ниво на калций в кръвта (хипокалциемия)
 - ниско ниво на албумин в кръвта (хипоалбуминемия)
 - високо ниво на ензима липаза в кръвта

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- замъглено зрение

Кажете незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някоя от нежеланите реакции, изброени по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Polivy

Polivy ще се съхранява от медицинските специалисти в болницата или клиниката.

Подробностите за съхранението са както следва:

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху флакона след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).
- Да не се замразява.
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Polivy

- Активното вещество е полатузумаб ведотин.
- Polivy 30 mg: Всеки флакон съдържа 30 милиграма (mg) полатузумаб ведотин.
- Polivy 140 mg: Всеки флакон съдържа 140 милиграма (mg) полатузумаб ведотин.
- След разтваряне всеки милилитър (ml) съдържа 20 mg полатузумаб ведотин.
- Другите съставки са: янтарна киселина, натриев хидроксид, захароза, полисорбат 20. Вижте точка 4.4 „Polivy съдържа натрий“.

Как изглежда Polivy и какво съдържа опаковката

Polivy прах за концентрат за инфузионен разтвор представлява бяла до леко сивкаво-бяла компактна маса в стъклен флакон.

Всяка опаковка Polivy се състои от един флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

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

Roche (Hellas) A.E.
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

Roche Προдукти (Ireland) Ltd.
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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(Irreferi għall-Irlanda)

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ }

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Трябва да се прилагат процедури за правилна работа и изхвърляне на антинеопластични и цитотоксични лекарства.

Указания за реконституиране

- Polivy 30 mg: Като използвате стерилна спринцовка, бавно инжектирайте 1,8 ml стерилна вода за инжекции във флакон с 30 mg Polivy, за да получите единична доза разтвор, съдържащ 20 mg/ml полатузумаб ведотин. Насочете струята към стената на флакона, а не директно към лиофилизираната маса.
- Polivy 140 mg: Като използвате стерилна спринцовка, бавно инжектирайте 7,2 ml стерилна вода за инжекции във флакон със 140 mg Polivy, за да получите единична доза разтвор, съдържащ 20 mg/ml полатузумаб ведотин. Насочете струята към стената на флакона, а не директно към лиофилизираната маса.
- Внимателно въртете флакона до пълно разтваряне. Да не се разклаща.
- Проверете реконституирания разтвор за промяна на цвета и наличие на видими частици. Реконституираният разтвор трябва да бъде безцветен до светлокафяв, бистър до леко опалесцентен и да не съдържа видими частици. Не използвайте реконституирания разтвор, ако той е с променен цвят, ако е мътен или съдържа видими частици.

Указания за разреждане

1. Polivy трябва да се разрези до крайна концентрация 0,72 – 2,7 mg/ml в сак за интравенозна инфузия с минимален обем 50 ml, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml инжекционен разтвор, натриев хлорид 4,5 mg/ml инжекционен разтвор или 5% глюкоза.
2. Определете необходимия обем реконституиран разтвор 20 mg/ml въз основа на нужната доза (вижте по-долу):

$$\text{обща доза (ml) Polivy, която да се разрези допълнително} = \frac{\text{доза (mg/kg) Polivy} \times \text{тегло на пациента (kg)}}{\text{концентрация на реконституирания разтвор (20 mg/ml)}}$$

3. Като използвате стерилна спринцовка, изтеглете необходимия обем реконституиран разтвор от флакона Polivy и разрежете в сака за интравенозна инфузия. Изхвърлете неизползваната част, останала във флакона.
4. Внимателно размесете инфузионния сак, като бавно го обръщате. Да не се разклаща.
5. Проверете инфузионния сак за наличие на частици и, ако има такива, го изхвърлете.

Реконституиран разтвор

От микробиологична гледна точка, реконституираният разтвор трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа в хладилни условия (2°C – 8°C), освен ако реконституирането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия. Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване в продължение на 72 часа в хладилни условия (2°C – 8°C) и до 24 часа на стайна температура (9°C – 25°C).

Разреден разтвор

От микробиологична гледна точка, готовият инфузионен разтвор трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа в хладилни условия (2°C – 8°C), освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия. Доказана е химична и физична стабилност на готовия инфузионен разтвор за периодите, указани в Таблица 1. Разреденият разтвор трябва да бъде изхвърлен, ако времето на съхранение надхвърля границите, указани в Таблица 1.

Таблица 1 Периоди, за които е доказана химична и физична стабилност на готовия инфузионен разтвор

Разредител, използван за приготвяне на инфузионния разтвор	Условия на съхранение на инфузионния разтвор¹
Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)	До 72 часа в хладилни условия (2°C – 8°C) или до 4 часа на стайна температура (9°C – 25°C)
Натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%)	До 72 часа в хладилни условия (2°C – 8°C) или до 8 часа на стайна температура (9°C – 25°C)
5% глюкоза	До 72 часа в хладилни условия (2°C – 8°C) или до 8 часа на стайна температура (9°C – 25°C)

¹ За да се гарантира стабилността на продукта, не надвишавайте определените периоди на съхранение.