

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Polivy 30 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
Polivy 140 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Polivy 30 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każda fiolka z proszkiem do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 30 mg polatuzumabu wedotyny.
Po rekonstytucji każdy ml zawiera 20 mg polatuzumabu wedotyny.

Polivy 140 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każda fiolka z proszkiem do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 140 mg polatuzumabu wedotyny.

Po rekonstytucji każdy ml zawiera 20 mg polatuzumabu wedotyny.

Polatuzumab wedotyny jest koniugatem przeciwciało-lek, składającym się ze środka antymitotycznego monometyloaurystatyny E (MMAE), skoniugowanej kowalencyjnie z przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko CD79b [rekombinowana humanizowana immunoglobulina G1 (IgG1), wytwarzana w komórkach jajnika chomika chińskiego w technologii rekombinacji DNA].

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Biała do szarawobiałej, liofilizowana masa.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii.

Produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Polivy musi być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z chorobami nowotworowymi.

Dawkowanie

Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Pacjenci nie poddani wcześniejszej terapii

Zalecana dawka produktu leczniczego Polivy to 1,8 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) przez 6 cykli. Produkt leczniczy Polivy, rytuksymab, cyklofosfamid i doksorubicyna mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu po podaniu prednizonu. Prednizon jest podawany w dniach 1.-5. każdego cyklu. Cykle 7 i 8 polegają na podaniu rytuksymabu jako jedyne go leku.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych (ChPL) podawanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Polivy pacjentom z DLBCL nie poddanym wcześniejszej terapii.

Pacjenci z chorobą nawrotową lub oporną

Zalecana dawka produktu leczniczego Polivy to 1,8 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem przez 6 cykli. Produkt leczniczy Polivy, bendamustyna i rytuksymab mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu. W leczeniu skojarzonym z produktem leczniczym Polivy zalecana dawka bendamustyny wynosi 90 mg/m² pc./dobę w 1. i 2. dniu każdego cyklu, a zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m² pc. w 1. dniu każdego cyklu. W związku z ograniczonym doświadczeniem klinicznym, u pacjentów leczonych produktem leczniczym Polivy w dawce 1,8 mg/kg masy ciała (mc.), którzy otrzymali go w dawce całkowitej > 240 mg, zaleca się, aby nie przekraczać dawki 240 mg na cykl.

Pacjenci z chorobą nawrotową lub oporną niepoddani wcześniejszej terapii

Jeśli pacjent nie otrzymał wcześniejszej premedykacji, przed podaniem produktu leczniczego Polivy należy zastosować u pacjenta premedykację lekiem antyhistaminowym i przeciwgorączkowym.

Opóźnienie lub pominięcie przyjęcia dawek leku

Jeśli planowana dawka produktu leczniczego Polivy zostanie pominięta, należy podać ją tak szybko, jak to możliwe, a następnie dostosować harmonogram podawania leku w taki sposób, by utrzymać 21-dniowe odstępy pomiędzy dawkami.

Modyfikacje dawki

Należy zmniejszyć szybkość wlewu lub przerwać wlew produktu leczniczego Polivy, jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją. Podawanie produktu leczniczego Polivy należy natychmiast przerwać i na stałe zakończyć, jeśli u pacjenta wystąpi reakcja zagrażająca życiu.

Istnieją różne możliwości modyfikacji dawki produktu leczniczego Polivy u pacjentów z DLBCL nie poddanych wcześniejszej terapii oraz u pacjentów z chorobą nawrotową lub oporną.

Modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia neuropatii obwodowej (punkt 4.4), patrz Tabela 1 poniżej.

Tabela 1 Modyfikacje dawki produktu leczniczego Polivy w przypadku wystąpienia neuropatii obwodowej (ang. *peripheral neuropathy*, PN)

Wskazanie	Nasilenie PN w 1. dniu dowolnego cyklu	Modyfikacja dawki
Wcześniej nieleczony DLBCL	Stopień 2 ^a	<p>Neuropatia czuciowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Polivy do 1,4 mg/kg mc. • Jeśli zdarzenie stopnia 2. utrzyma się lub wystąpi ponownie w 1. dniu kolejnego cyklu, zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Polivy do 1,0 mg/kg mc. • Jeśli zdarzenie stopnia 2. wystąpi w 1. dniu kolejnego cyklu po zastosowaniu dawki 1,0 mg/kg mc. zakończyć podawanie produktu leczniczego Polivy. <p>Neuropatia ruchowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Polivy do czasu uzyskania poprawy do stopnia ≤ 1. • Wznović podawanie produktu leczniczego Polivy w dawce 1,4 mg/kg mc. od kolejnego cyklu. • Jeśli zdarzenie stopnia 2. wystąpi w 1. dniu kolejnego cyklu po zastosowaniu dawki 1,4 mg/kg mc. wstrzymać podawanie produktu leczniczego Polivy do czasu uzyskania poprawy do stopnia ≤ 1. Wznović podawanie produktu leczniczego Polivy w dawce 1,0 mg/kg mc. • Jeśli zdarzenie stopnia 2. wystąpi w 1. dniu kolejnego cyklu po zastosowaniu dawki 1,0 mg/kg mc. zakończyć podawanie produktu leczniczego Polivy. <p>W przypadku współistniejącej neuropatii czuciowej i ruchowej należy stosować się do najbardziej restrykcyjnych spośród powyższych zaleceń.</p>
	Stopień 3 ^a	<p>Neuropatia czuciowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Polivy do czasu uzyskania poprawy do stopnia ≤ 2. • Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Polivy do 1,4 mg/kg mc. • Jeśli jest już stosowana dawka 1,4 mg/kg mc., zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Polivy do 1,0 mg/kg mc. Jeśli jest już stosowana dawka 1,0 mg/kg mc. zakończyć podawanie produktu leczniczego Polivy. <p>Neuropatia ruchowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Polivy do czasu uzyskania poprawy do stopnia ≤ 1. • Wznović podawanie produktu leczniczego Polivy w dawce 1,4 mg/kg mc. od kolejnego cyklu. • Jeśli zdarzenie stopnia 2.-3. wystąpi po zastosowaniu dawki 1,4 mg/kg mc. wstrzymać podawanie produktu leczniczego Polivy do czasu uzyskania poprawy do stopnia ≤ 1. Wznović podawanie produktu leczniczego Polivy w dawce 1,0 mg/kg mc.

Wskazanie	Nasilenie PN w 1. dniu dowolnego cyklu	Modyfikacja dawki
		<ul style="list-style-type: none"> Jeśli zdarzenie stopnia 2.-3. wystąpi po zastosowaniu dawki 1,0 mg/kg mc. zakończyć podawanie produktu leczniczego Polivy. <p>W przypadku współistniejącej neuropatii czuciowej i ruchowej należy stosować się do najbardziej restrykcyjnych spośród powyższych zaleceń.</p>
	Stopień 4	Zakończyć podawanie produktu leczniczego Polivy.
Nawrotowy/oporny DLBCL	Stopień 2-3	<p>Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Polivy do czasu uzyskania poprawy do stopnia ≤ 1.</p> <p>Jeśli nasilenie PN zmniejszy się do stopnia ≤ 1. w 14. dniu cyklu lub wcześniej, wznowić podawanie produktu leczniczego Polivy w zmniejszonej na stałe dawce 1,4 mg/kg mc.</p> <p>Jeśli dawka leku została wcześniej zmniejszona do 1,4 mg/kg mc., zakończyć leczenie produktem leczniczym Polivy.</p> <p>Jeśli nasilenie PN nie zmniejszy się do stopnia ≤ 1. w 14. dniu cyklu lub wcześniej, zakończyć leczenie produktem leczniczym Polivy.</p>
	Stopień 4	Zakończyć leczenie produktem leczniczym Polivy.

^a Podawanie R-CHP może być kontynuowane.

Modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia mielosupresji (punkt 4.4), patrz Tabela 2 poniżej.

Tabela 2 Modyfikacje dawki produktu leczniczego Polivy, chemioterapii i rytuksymabu w przypadku wystąpienia mielosupresji

Wskazanie	Nasilenie mielosupresji w 1. dniu dowolnego cyklu	Modyfikacja dawki
Wcześniej nieleczony DLBCL	Neutropenia stopnia 3.-4.	<p>Wstrzymać podawanie wszystkich leków do czasu, gdy ANC* osiągnie wartość $> 1000/\mu\text{l}$.</p> <p>Jeśli wartość ANC osiągnie $> 1000/\mu\text{l}$ w 7. dniu cyklu lub wcześniej, należy wznowić podawanie wszystkich leków bez jakiegokolwiek dodatkowego zmniejszania ich dawek.</p> <p>Jeśli wartość ANC osiągnie $> 1000/\mu\text{l}$ po 7. dniu cyklu:</p> <ul style="list-style-type: none"> wznowić podawanie wszystkich leków; rozważyć zmniejszenie dawki cyklofosfamidu i (lub) dokсорubicyny o 25-50%. jeśli dawka cyklofosfamidu i (lub) dokсорubicyny została już wcześniej zmniejszona o 25%, rozważyć zmniejszenie dawki jednego lub obu leków o 50%.
	Małopłytkowość stopnia 3-4	<p>Wstrzymać podawanie wszystkich leków do czasu, gdy liczba płytek krwi osiągnie wartość $> 75\ 000/\mu\text{l}$.</p> <p>Jeśli liczba płytek krwi osiągnie wartości $> 75\ 000/\mu\text{l}$ w 7. dniu cyklu lub wcześniej, wznowić podawanie wszystkich leków bez jakiegokolwiek zmniejszania ich dawki.</p> <p>Jeśli liczba płytek krwi osiągnie wartości $> 75\ 000/\mu\text{l}$ po 7. dniu cyklu:</p> <ul style="list-style-type: none"> wznowić całe leczenie; rozważyć zmniejszenie dawki cyklofosfamidu i (lub) dokсорubicyny o 25-50%. jeśli dawka cyklofosfamidu i (lub) dokсорubicyny została już wcześniej zmniejszona o 25%,

Wskazanie	Nasilenie mielosupresji w 1. dniu dowolnego cyklu	Modyfikacja dawki
		rozważyć zmniejszenie dawki jednego lub obu leków o 50%.
Nawrotowy/oporny DLBCL	Neutropenia ¹ stopnia 3-4	Wstrzymać podawanie wszystkich leków do czasu, gdy ANC osiągnie wartość > 1000/ μ l. Jeśli wartość ANC osiągnie > 1000/ μ l w 7. dniu cyklu lub wcześniej, należy wznowić podawanie wszystkich leków bez jakiegokolwiek dodatkowego zmniejszania ich dawek. Jeśli wartość ANC osiągnie > 1000/ μ l po 7. dniu cyklu: <ul style="list-style-type: none"> wznowić podawanie wszystkich leków zmniejszając dawkę bendamustyny z 90 mg/m² pc. do 70 mg/m² pc. lub z 70 mg/m² pc. do 50 mg/m² pc. jeśli dawka bendamustyny została już wcześniej zmniejszona do 50 mg/m² pc., zakończyć leczenie.
	Małopłytkowość ¹ stopnia 3-4	Wstrzymać podawanie wszystkich leków do czasu, gdy liczba płytek krwi osiągnie wartość > 75 000/ μ l. Jeśli liczba płytek krwi osiągnie wartości > 75 000/ μ l w 7. dniu cyklu lub wcześniej, wznowić podawanie wszystkich leków bez jakiegokolwiek zmniejszania ich dawki. Jeśli liczba płytek krwi osiągnie wartości > 75 000/ μ l po 7. dniu cyklu: <ul style="list-style-type: none"> wznowić całe leczenie zmniejszając dawkę bendamustyny z 90 mg/m² pc. do 70 mg/m² pc. lub z 70 mg/m² pc. do 50 mg/m² pc. jeśli dawka bendamustyny została już wcześniej zmniejszona do 50 mg/m² pc., zakończyć całe leczenie.

¹Jeśli pierwotną przyczyną jest chłoniak, zmniejszenie dawki bendamustyny może nie być konieczne.

*ANC: bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *absolute neutrophil count*)

Modyfikacje dawki w przypadku opanowania reakcji związanych z wlewem (ang. *Infusion-Related Reactions*, IRR) (punkt 4.4), patrz Tabela 3 poniżej.

Tabela 3 Modyfikacje dawki produktu leczniczego Polivy w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem (ang. *Infusion-Related Reactions, IRR*)

Wskazania	Stopień ciężkości IRR w 1. dniu cyklu	Modyfikacja dawki
Wcześniej nieleczony i nawrotowy/oporny DLBCL	Stopień 1–3 IRR	<p>Należy przerwać wlew produktu leczniczego Polivy i włączyć leczenie objawowe.</p> <p>Należy całkowicie zakończyć leczenie produktem leczniczym Polivy w przypadku wystąpienia po raz pierwszy następujących reakcji 3 stopnia: świszczący oddech, spastyczność oskrzeli lub uogólniona pokrzywka.</p> <p>Należy całkowicie zakończyć leczenie produktem leczniczym Polivy w przypadku powtórnego wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - następujących reakcji 2 stopnia: świszczący oddech lub wysypka; - lub jakiegokolwiek objawu w stopniu 3. <p>Dodatkowo, po całkowitym ustąpieniu objawów, wlew może być wznowiony z szybkością stanowiącą 50% szybkości wlewu przed wystąpieniem objawów. Jeśli nie występują objawy związane z wlewem, szybkość wlewu może być zwiększana o 50 mg/godzinę co 30 minut.</p> <p>W kolejnym cyklu wlew produktu leczniczego Polivy powinien trwać 90 minut. Jeśli nie wystąpią reakcje związane z wlewem, kolejne wlewy mogą być podawane przez 30 minut. Należy zastosować premedykację przed każdym cyklem leczenia.</p>
	Stopień 4 IRR	<p>Należy natychmiast przerwać wlew produktu leczniczego Polivy.</p> <p>Należy zastosować leczenie objawowe.</p> <p>Należy zakończyć całkowicie leczenie produktem leczniczym Polivy.</p>

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku ≥ 65 lat modyfikacja dawki produktu leczniczego Polivy nie jest wymagana (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny (CrCL) ≥ 30 ml/min modyfikacja dawki produktu leczniczego Polivy nie jest wymagana. Z powodu ograniczonych danych nie określono wielkości dawki zalecanej u pacjentów z CrCL < 30 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy unikać stosowania produktu leczniczego Polivy u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby [stężenie bilirubiny większe niż $1,5 \times$ wartość górnej granicy normy (GGN)].

Nie jest wymagana modyfikacja dawki początkowej produktu leczniczego Polivy u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby [stężenie bilirubiny większe niż GGN ale nie większe niż $1,5 \times$ GGN lub aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT) większa niż GGN].

W badanej populacji pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby [definiowaną jako aktywność AspAT lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) > 1,0 do 2,5 × GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej >1,0 do 1,5 × GGN], nastąpiło zwiększenie ekspozycji na nieskoniugowaną MMAE o nie więcej niż 40%, co nie zostało uznane za istotne klinicznie.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania leku. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Polivy jest przeznaczony do podawania dożylnego.

Dawkę początkową produktu leczniczego Polivy należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 90 minut. W trakcie wlewu i przez co najmniej 90 minut po zakończeniu podawania dawki początkowej, pacjentów należy monitorować pod kątem reakcji związanych z infuzją i (lub) reakcji nadwrażliwości.

Jeśli wcześniejsza infuzja była dobrze tolerowana, kolejną dawkę produktu leczniczego Polivy można podać we wlewie trwającym 30 minut, a pacjentów należy monitorować w trakcie wlewu i przez co najmniej 30 minut po zakończeniu wlewu.

Produkt leczniczy Polivy musi być rozpuszczony i rozcieńczony przy zachowaniu zasad aseptyki, pod nadzorem fachowego personelu medycznego. Powinien być podawany w infuzji dożylną przez oddzielną linię infuzyjną wyposażoną w jałowy, niepirogenny, wbudowany lub dołączany filtr o niskim stopniu wiązania z białkami (o średnicy porów 0,2 lub 0,22 mikrometra) i cewnik. Produktu leczniczego Polivy nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub bolusie.

Instrukcje dotyczące rekonstrukcji (rozpuszczania) i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Środki ostrożności, które należy zastosować przed przygotowaniem produktu leczniczego do wlewu i jego podaniem

Produkt leczniczy Polivy zawiera składnik cytotoksyczny, który jest kowalencyjnie połączony z przeciwciałem monoklonalnym. Należy przestrzegać odpowiednich procedur dotyczących prawidłowego postępowania z produktem leczniczym i jego usuwania (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Aktywne, poważne zakażenie (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Mielosupresja

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Polivy już w pierwszym cyklu leczenia zgłaszano występowanie poważnej i ciężkiej neutropenii oraz gorączki neutropenicznej. W programie badań klinicznych wymagane było profilaktyczne podanie czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) i dlatego należy je rozważyć. Po podaniu produktu leczniczego Polivy może

również wystąpić małopłytkowość lub niedokrwistość w 3 lub 4 stopniu nasilenia. Przed każdym podaniem produktu leczniczego Polivy należy monitorować wyniki pełnej morfologii krwi. U pacjentów z neutropenią i (lub) małopłytkowością stopnia 3 lub stopnia 4 należy rozważyć częstsze monitorowanie parametrów laboratoryjnych i (lub) opóźnienie lub zakończenie podawania produktu leczniczego Polivy (patrz punkt 4.2).

Neuropatia obwodowa (PN)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Polivy już w pierwszym cyklu leczenia zgłaszano występowanie neuropatii obwodowej (PN) i ryzyko to wzrasta z podaniem kolejnych dawek. U pacjentów, u których wcześniej wystąpiła PN, może nastąpić pogorszenie tego stanu. PN zgłaszana w związku z leczeniem produktem leczniczym Polivy to głównie PN czuciowa. Zgłaszano również występowanie PN ruchowej i czuciowo-ruchowej. Należy monitorować pacjentów pod kątem takich objawów PN jak niedoczulica, przeczulica, parestezje, upośledzenie czucia, ból neuropatyczny, uczucie pieczenia, osłabienie mięśni lub zaburzenia chodu. U pacjentów, u których PN wystąpi po raz pierwszy lub dojdzie do nasilenia istniejącej PN, może być konieczne opóźnienie podania produktu leczniczego Polivy, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia produktem leczniczym Polivy (patrz punkt 4.2).

Zakażenia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Polivy zgłaszano występowanie ciężkich, zagrażających życiu lub śmiertelnych zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, takich jak zapalenie płuc (w tym wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* i inne grzyby), bakteriami, posocznica, zakażenie wirusem opryszczki i cytomegalowirusem (patrz punkt 4.8). Zgłaszano przypadki reaktywacji infekcji latentnych. Podczas leczenia produktem leczniczym Polivy pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów infekcji bakteryjnych, grzybiczych lub wirusowych, a w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych powinni zgłosić się do lekarza w celu uzyskania pomocy medycznej. Należy rozważyć profilaktykę przeciwinfekcyjną przez cały okres stosowania produktu leczniczego Polivy. Produkt leczniczy Polivy nie powinien być stosowany w przypadku obecności aktywnego, poważnego zakażenia. U pacjentów z ciężkimi zakażeniami należy zakończyć leczenie produktem leczniczym Polivy i jakąkolwiek jednocześnie stosowaną chemioterapię.

Ludzki wirus upośledzenia odporności (HIV)

Działanie produktu leczniczego Polivy nie było oceniane u pacjentów zarażonych HIV. Interakcje z inhibitorami CYP3A patrz punkt 4.5.

Immunizacja

Żywe lub żywe-atenuowane szczepionki nie powinny być podawane w czasie leczenia. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali żywe szczepionki.

Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML)

U pacjentów otrzymujących leczenie produktem leczniczym Polivy zgłaszano występowanie PML (patrz punkt 4.8). Należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem sugerujących PML nowych lub pogarszających się objawów neurologicznych, zmian w stanie poznawczym lub zachowaniu. W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Polivy i jakiegokolwiek jednocześnie stosowanej chemioterapii, a w przypadku potwierdzenia tego rozpoznania należy zakończyć leczenie.

Zespół rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS)

U pacjentów z dużą masą guza lub guzem o szybkiej proliferacji ryzyko wystąpienia TLS jest zwiększone. Przed zastosowaniem produktu leczniczego Polivy należy zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami wdrożyć odpowiednie działania i (lub) profilaktykę. Podczas leczenia produktem leczniczym Polivy należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem TLS.

Reakcje związane z wlewem (IRR)

Produkt leczniczy Polivy może powodować IRR, w tym także ciężkie. Opóźnione IRR stwierdzano nawet po 24 godzinach po podaniu produktu leczniczego Polivy. Przed podaniem produktu leczniczego Polivy należy zastosować lek przeciwhistaminowy i lek przeciwgorączkowy, a przez cały okres trwania wlewu należy dokładnie monitorować pacjentów. W przypadku wystąpienia IRR należy przerwać wlew i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.2).

Toksyczny wpływ na zarodek i płód

Na podstawie mechanizmu działania i wyników badań nieklinicznych można stwierdzić, że produkt leczniczy Polivy stosowany u kobiet w ciąży może mieć szkodliwy wpływ na płód (patrz punkt 5.3). W związku z tym należy poinformować kobiety w ciąży o ryzyku dla płodu.

Pacjentki w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Polivy i przez co najmniej 9 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku (patrz punkt 4.6). Mężczyźni, których partnerki są kobietami w wieku rozrodczym, powinni zostać poinformowani o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Polivy i przez co najmniej 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki leku (patrz punkt 4.6).

Płodność

W badaniach przedklinicznych polatuzumab wedotyny wykazywał toksyczny wpływ na jądra i może zaburzać funkcje reprodukcyjne i płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyznom leczonym produktem leczniczym Polivy zaleca się posiadanie zebranych przed leczeniem zakonserwowanych próbek nasienia (patrz punkt 4.6).

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 435 pacjentów z nieleczonym wcześniej chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B leczonych produktem leczniczym Polivy w skojarzeniu z R-CHP w badaniu GO399942, 227 (52,2%) było w wieku ≥ 65 lat. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat częstość występowania ciężkich działań niepożądanych wynosiła 39,2% oraz 28,4% u pacjentów w wieku < 65 lat. Podobną częstość występowania ciężkich działań niepożądanych obserwowano u pacjentów w podeszłym wieku w grupie otrzymującej R-CHOP.

Spośród 151 pacjentów z leczonym wcześniej chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B leczonych produktem leczniczym Polivy w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) w badaniu GO29365, w wieku ≥ 65 lat było 103 pacjentów (68%). U pacjentów w wieku ≥ 65 lat ciężkie działania niepożądane występowały z podobną częstością (55%) jak u pacjentów w wieku < 65 lat (56%). Do badań klinicznych z produktem leczniczym Polivy nie włączono wystarczającej liczby pacjentów w wieku ≥ 65 lat, aby można było ocenić czy odpowiedź na leczenie w tej grupie różni się od odpowiedzi w grupie młodszych pacjentów.

Toksyczny wpływ na wątrobę

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Polivy występowały ciężkie przypadki toksycznych działań na wątrobę, odpowiadające uszkodzeniu komórek wątrobowych, w tym zwiększeniu aktywności aminotransferaz i (lub) stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.8). Współwystępująca choroba

wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych przed rozpoczęciem leczenia i jednocześnie stosowane produkty lecznicze mogą zwiększać to ryzyko. Należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych i stężenie bilirubiny (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań u ludzi, oceniających interakcje polatuzumabu wedotyny z innymi lekami.

Interakcje z podawanymi jednocześnie lekami będącymi inhibitorami, induktorami lub substratami CYP3A4 oraz inhibitorami glikoproteiny P (P-gp)

Na podstawie symulacji farmakokinetyki opartej na modelach fizjologicznych (ang. *physiological-based pharmacokinetic*, PBPK) dotyczących uwalniania MMAE z polatuzumabu wedotyny stwierdzono, że silne inhibitory CYP3A4 i P-gp (np. ketokonazol) mogą zwiększać o 48% pole pod krzywą (AUC) zależności stężenia nieskoniugowanej MMAE od czasu. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego leczenia z inhibitorem CYP3A4. Pacjenci otrzymujący jednocześnie silne inhibitory CYP3A4 (np. boceprewir, klarytromycynę, kobicystat, indynawir, itrakonazol, nefazodon, nelfinawir, pozakonazol, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, telitromycynę, worykonazol) powinni być ściślej monitorowani pod kątem występowania objawów działań toksycznych.

Nie przewiduje się, że nieskoniugowana MMAE ma wpływ na AUC jednocześnie podawanych leków będących substratami CYP3A4 (np. midazolamu).

Silne induktory CYP3A4 [np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)] mogą zmniejszyć ekspozycję nieskoniugowanej MMAE.

Interakcje między rytuksymabem, bendamustyną, cyklofosfamidem i doksorubicyną podawanymi w skojarzeniu z polatuzumabem wedotyny

Polatuzumab wedotyny podawany w skojarzeniu z rytuksymabem, bendamustyną, cyklofosfamidem i doksorubicyną nie ma wpływu na farmakokinetykę (PK) tych leków. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji stwierdzono, że jednoczesne stosowanie rytuksymabu wiąże się ze zwiększeniem o 24% osoczowego AUC MMAE skoniugowanej z przeciwciałami (ang. *antibody conjugated MMAE*, acMMAE) oraz ze zmniejszeniem o 37% osoczowego AUC nieskoniugowanej MMAE. Osoczowe AUC acMMAE i nieskoniugowanej MMAE dla produktu leczniczego Polivy podawanego w skojarzeniu z R-CHP są zgodne z innymi badaniami dotyczącymi produktu leczniczego Polivy. Dostosowanie dawki nie jest wymagane.

Bendamustyna nie wpływa na osoczowe AUC acMMAE i nieskoniugowanej MMAE.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety

Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia polatuzumabem wedotyny i przez co najmniej 9 miesięcy przyjęciu ostatniej dawki leku.

Mężczyźni

Mężczyzn, których partnerki są w wieku rozrodczym, należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia polatuzumabem wedotyny i przez co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Polivy u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Na podstawie mechanizmu działania i wyników badań nieklinicznych można stwierdzić, że polatuzumab wedotyny stosowany u kobiet w ciąży może mieć szkodliwy wpływ na płód. U kobiet w wieku rozrodczym przed wdrożeniem leczenia produktem leczniczym Polivy należy sprawdzić czy są w ciąży (wykonać próbę ciążową). Produkt leczniczy Polivy nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają możliwe ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy polatuzumab wedotyny lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dzieci karmionych piersią. Kobiety powinny zaprzestać karmienia piersią podczas leczenia produktem leczniczym Polivy oraz przez okres co najmniej 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

W badaniach przedklinicznych polatuzumab wedotyny wykazywał toksyczny wpływ na jądra i może zaburzać funkcje reprodukcyjne i płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyznom leczonym produktem leczniczym Polivy zaleca się posiadanie zebranych przed leczeniem zakonserwowanych próbek nasienia. Mężczyźni leczeni produktem leczniczym Polivy nie powinni płodzić dziecka podczas leczenia produktem leczniczym Polivy i 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Polivy wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas leczenia produktem leczniczym Polivy mogą wystąpić IRR, PN, uczucie zmęczenia i zawroty głowy (patrz punkt 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Polivy oceniano u 435 pacjentów w badaniu GO39942 (POLARIX). Zidentyfikowano działania niepożądane leku (ang. *adverse drug reactions*, ADR) opisane w punkcie 4.8:

- podczas leczenia i obserwacji pacjentów z DLBCL nie poddanych wcześniejszej terapii, uczestniczących w głównym badaniu klinicznym GO39942 (POLARIX), którzy otrzymywali produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z R-CHP (n=435) lub R-CHOP (n=438). W grupie przyjmującej produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z R-CHP 91,7% pacjentów otrzymało 6 cykli produktu leczniczego Polivy w porównaniu z 88,5% pacjentów, którzy otrzymali 6 cykli leczenia winkrystyną w grupie R-CHOP.

U pacjentów z DLBCL nie poddanych wcześniejszej terapii leczonych produktem leczniczym Polivy w skojarzeniu z R-CHP:

- Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z DLBCL niepoddanych wcześniejszej terapii, leczonych produktem leczniczym Polivy w skojarzeniu z R-CHP były neuropatia obwodowa (52,9%), nudności (41,6%), neutropenia (38,4%) i biegunka (30,8%).
- Ciężkie działania niepożądane zgłaszano u 24,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Polivy w skojarzeniu z R-CHP.
- Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u $\geq 5\%$ pacjentów były gorączka neutropeniczna (10,6%) i zapalenie płuc (5,3%).
- ADR prowadzącym do zakończenia leczenia tym schematem u $> 1\%$ pacjentów leczonych produktem leczniczym Polivy w skojarzeniu z R-CHP było zapalenie płuc (1,1%).

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Polivy oceniano u 151 pacjentów w badaniu GO29365.

Zidentyfikowano działania niepożądane opisane w punkcie 4.8:

- u wcześniej leczonych pacjentów z DLBCL (n=151) uczestniczących w głównym badaniu klinicznym GO29365, podczas leczenia i w okresie obserwacji (ang. *follow-up*). Grupa ta obejmuje pacjentów włączonych do fazy „run-in” (n=6), pacjentów zrandomizowanych (n=39) oraz pacjentów z rozszerzonej kohorty (n=106) do grupy otrzymującej produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z BR (n=39), których porównano z grupą pacjentów otrzymujących tylko BR (n=39). Mediana liczby cykli leczenia pacjentów przydzielonych do grup otrzymujących produkt leczniczy Polivy wynosiła 5, a w grupie leczonej BR 3 cykle.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Polivy w skojarzeniu z BR poddanych wcześniejszej terapii:

- Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 30\%$) ADR (wszystkich stopni) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Polivy w skojarzeniu z BR poddanych wcześniejszej terapii były neutropenia (45,7%), biegunka (35,8%), nudności (33,1%), małopłytkowość (32,5%), niedokrwistość (31,8%) i neuropatia obwodowa (30,5%).
- Ciężkie działania niepożądane zgłoszono u 41,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Polivy w skojarzeniu z BR.
- Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u $\geq 5\%$ pacjentów były: gorączka neutropeniczna (10,6%), posocznica (9,9%), zapalenie płuc (8,6%) oraz gorączka (7,9%).
- ADR prowadzącym do zakończenia leczenia tym schematem u $> 5\%$ pacjentów leczonych produktem leczniczym Polivy w skojarzeniu z BR była małopłytkowość (7,9%).

Tabelaryczne zestawienie ADR występujących w badaniach klinicznych

Działania niepożądane występujące u 586 pacjentów leczonych produktem leczniczym Polivy przedstawiono w Tabeli 4. Poniższe ADR zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów (SOC) MedDRA oraz kategorii częstości występowania. Częstości występowania każdego działania niepożądanego zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej z wyżej wymienionych grup częstości, działania niepożądane wymieniono w kolejności zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 4 Tabelaryczna lista ADR występujących u pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Polivy w badaniach klinicznych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	zapalenie płuc ^a , zakażenie górnych dróg oddechowych
Często	posocznica ^a , zakażenie wirusem opryszczki ^a , zakażenie cytomegalowirusem, zakażenie dróg moczowych ^c
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	gorączka neutropeniczna, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia
Często	limfopenia, pancytopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	hipokaliemia, zmniejszone łaknienie
Często	hipokalcemia, hypoalbuminemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	neuropatia obwodowa
Często	zawroty głowy
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	zaburzenia widzenia ^b
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	kaszel
Często	zapalenie płuc, duszność ^c
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, nudności, zaparcia, wymioty, zapalenie błony śluzowej ^c , ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	łysienie ^c
Często	świąd, zakażenia skóry ^c , wysypka ^c , suchość skóry ^c
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	ból stawów, ból mięśni ^c
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	gorączka, uczucie zmęczenia, astenia
Często	obrzęk obwodowy ^c , dreszcze
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	zmniejszenie masy ciała
Często	zwiększona aktywność aminotransferaz, zwiększona aktywność lipazy ^b , hipofosfatemia
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Bardzo często	reakcja związana z infuzją

^a ADR zakończone zgonem

^b ADR obserwowane wyłącznie u pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL.

^c ADR obserwowane wyłącznie u pacjentów z DLBCL nie poddanych wcześniejszej terapii.

Poza przypadkami opisanymi w przypisach wymienione ADR obserwowano zarówno u pacjentów z DLBCL nie poddanych wcześniejszej terapii jak i z nawrotowym lub opornym DLBCL.

ADR występujące rzadko i bardzo rzadko: brak

Opis wybranych działań niepożądanych

Mielosupresja

W badaniu GO39942 (POLARIX) z grupą kontrolną placebo 0,5% pacjentów zakończyło przyjmowanie produktu leczniczego Polivy w skojarzeniu z R-CHP z powodu neutropenii. Wystąpienie neutropenii nie doprowadziło do zakończenia leczenia u ani jednego pacjenta w grupie otrzymującej R-CHOP. Przypadki małopłytkowości prowadzące do zakończenia podawania leków w badaniu wystąpiły u 0,2% pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z R-CHP, natomiast nie wystąpiły u ani jednego pacjenta w grupie otrzymującej R-CHOP. Żaden pacjent nie zakończył przyjmowania leków z powodu niedokrwistości zarówno w grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z R-CHP jak i R-CHOP.

W otwartym badaniu GO29365 w grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z BR 4% pacjentów zakończyło przyjmowanie produktu leczniczego Polivy z powodu neutropenii w porównaniu do 2,6% pacjentów z grupy otrzymującej BR. Wystąpienie małopłytkowości doprowadziło do zakończenia leczenia u 7,9% pacjentów z grup otrzymujących produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z BR i u 5,1% pacjentów z grupy otrzymującej BR. Żaden z pacjentów nie zakończył leczenia z powodu niedokrwistości ani w grupach otrzymujących produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z BR, ani w grupie otrzymującej BR. W grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z BR neutropenię, małopłytkowość i niedokrwistość stopnia 3. lub wyższego zgłaszano odpowiednio u 40,4%, 25,8% i 12,6% pacjentów.

Neuropatia obwodowa (PN)

W badaniu GO39942 (POLARIX) z grupą kontrolną placebo w grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z R-CHP zgłoszono PN stopnia 1., 2. i 3. odpowiednio u 37,2%, 15,5% i 1,1% pacjentów. Nie zgłoszono żadnego przypadku PN stopnia 4.-5. zarówno w grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z R-CHP jak i R-CHOP. Siedem dziesiątych procent (0,7%) pacjentów zakończyło przyjmowanie produktu leczniczego Polivy w skojarzeniu z R-CHP z powodu PN w porównaniu z 2,3% pacjentów w grupie otrzymującej R-CHOP. U 4,6% pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z R-CHP zmniejszono dawkę leków badanych z powodu PN w porównaniu z 8,2% pacjentów w grupie otrzymującej R-CHOP. W grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z R-CHP mediana czasu do wystąpienia pierwszego przypadku PN wynosiła 2,27 miesiąca w porównaniu z 1,87 miesiąca w grupie otrzymującej R-CHOP. W grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z R-CHP przypadki PN ustąpiły u 57,8% pacjentów w dniu odcięcia danych klinicznych w porównaniu z 66,9% w grupie otrzymującej R-CHOP. W grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z R-CHP mediana czasu do ustąpienia objawów neuropatii obwodowej wynosiła 4,04 miesiąca w porównaniu z 4,6 miesiąca w grupie otrzymującej R-CHOP.

W otwartym badaniu GO29365 w grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z BR, PN stopnia 1. i PN stopnia 2. zgłaszano odpowiednio u 15,9%, i 12,6% pacjentów. W grupie leczonej BR zdarzenia PN stopnia 1, i 2, były zgłaszane odpowiednio u 2,6% i 5,1% pacjentów. W grupach otrzymujących produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z BR zgłoszono jedno zdarzenie PN stopnia 3 i nie zgłoszono żadnych zdarzeń PN w grupie leczonej BR. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń PN stopnia 4-5 ani w grupach otrzymujących produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z BR, ani w grupie otrzymującej BR. Z powodu PN leczenie produktem leczniczym Polivy zakończono u 2,6% pacjentów, a u 2,0% pacjentów zmniejszono dawkę produktu leczniczego Polivy. U żadnego pacjenta z grupy otrzymującej BR neuropatia obwodowa nie była przyczyną zakończenia leczenia ani zmniejszenia dawki leków. W grupach otrzymujących produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z BR mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia PN wyniosła 1,6 miesiąca, a u 39,1% pacjentów, u których występowały objawy PN, zgłoszono ich ustąpienie.

Zakażenia

W badaniu GO39942 (POLARIX) z grupą kontrolną placebo zakażenia, w tym zapalenie płuc i inne rodzaje zakażeń, zgłaszano u 49,7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z R-CHP i 42,7% pacjentów otrzymujących R-CHOP. Zakażenia stopnia 3.-4. wystąpiły u 14,0% pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z R-CHP i 11,2% pacjentów w grupie otrzymującej R-CHOP. W grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z R-CHP poważne zakażenia zgłaszano u 14,0% pacjentów, natomiast zakażenia prowadzące do zgonu zgłaszano u 1,1% pacjentów. W grupie otrzymującej R-CHOP, poważne zakażenia zgłaszano u 10,3% pacjentów, natomiast zakażenia prowadzące do zgonu zgłaszano u 1,4% pacjentów. W grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z R-CHP 7 pacjentów (1,6%) zakończyło leczenie z powodu zakażeń w porównaniu z 10 pacjentami (2,3%) w grupie otrzymującej R-CHOP.

W otwartym badaniu GO29365 zakażenia, w tym zapalenie płuc i inne rodzaje zakażeń, były zgłaszane u 48,3% pacjentów w grupach otrzymujących produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z BR oraz u 51,3% pacjentów w grupie otrzymującej BR. W grupach otrzymujących produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z BR poważne zakażenia zgłaszano u 27,2% pacjentów, a zakażenia zakończone zgonem - u 6,6% pacjentów. W grupie otrzymującej BR poważne zakażenia zgłaszano u 30,8% pacjentów, a zakażenia zakończone zgonem - u 10,3% pacjentów. Czterech pacjentów (2,6%) z grup otrzymujących produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z BR zakończyło leczenie z powodu zakażenia, w porównaniu do 2 pacjentów (5,1%) z grupy otrzymującej BR.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

W badaniu GO39942 (POLARIX) z grupą kontrolną placebo nie zgłoszono żadnego przypadku PML.

W otwartym badaniu GO29365 u jednego pacjenta otrzymującego produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z bendamustyną i obinutuzumabem wystąpił jeden przypadek PML, który zakończył się zgonem. Ten pacjent otrzymał wcześniej trzy linie leczenia zawierające przeciwciała anti-CD20.

Toksyczny wpływ na wątrobę

W badaniu GO39942 (POLARIX) z grupą kontrolną placebo toksyczny wpływ na wątrobę zgłaszano u 10,6% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z R-CHP i 7,3% pacjentów w grupie otrzymującej R-CHOP. W grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z R-CHP większość zdarzeń miała nasilenie stopnia 1.-2. (8,7%), zdarzenia stopnia 3. zgłaszano u 1,3% pacjentów. Nie wystąpiły zdarzenia stopnia 4.-5. Toksyczny wpływ na wątrobę w stopniu ciężkim zgłoszono u 1 pacjenta (0,2%) i był to przypadek odwracalny.

W innym badaniu zgłoszono dwa przypadki ciężkich, odwracalnych działań hepatotoksycznych (uszkodzenie komórek wątroby i stłuszczenie wątroby).

Toksyczny wpływ na przewód pokarmowy

W badaniu GO39942 (POLARIX) z grupą kontrolną placebo przypadki toksycznego wpływu na przewód pokarmowy zgłaszano u 76,1% pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z R-CHP w porównaniu z 71,9% pacjentów w grupie otrzymującej R-CHOP. W większości były to zdarzenia stopnia 1.-2., zdarzenia stopnia ≥ 3 . zgłaszano u 9,7% pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z R-CHP w porównaniu z 8,2% pacjentów w grupie R-CHOP. Najczęstszymi zdarzeniami mającymi toksyczny wpływ na przewód pokarmowy były nudności i biegunka.

W otwartym badaniu GO29365 przypadki toksycznego wpływu na przewód pokarmowy zgłoszono u 72,8% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z BR, w porównaniu do 66,7% pacjentów z grupy otrzymującej BR. Większość zdarzeń miała nasilenie stopnia 1-2, a zdarzenia 3-4 stopnia zgłoszono u 16,5% pacjentów z grup otrzymujących produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z BR, w porównaniu do 12,9% pacjentów z grupy otrzymującej BR. Najczęściej występującymi zdarzeniami mającymi toksyczny wpływ na przewód pokarmowy były biegunka i nudności.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczenia z przedawkowaniem w badaniach klinicznych z udziałem ludzi. Największa dotychczas zbadana dawka 2,4 mg/kg mc. podana w infuzji dożylniej, była związana z częstszym występowaniem i wyższym stopniem ciężkości zdarzeń PN. U pacjentów, u których przedawkowano lek, należy natychmiast przerwać wlew i prowadzić ściśle monitorowanie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe; inne leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01FX14

Mechanizm działania

Polatuzumab wedotyny jest koniugatem przeciwciała skierowanego przeciwko CD79b i leku antymitotycznego (monometyloaurystatyna E, MMAE). Koniugat ten dostarcza silny lek antymitotyczny preferencyjnie do limfocytów B, powodując śmierć nowotworowych limfocytów B. Cząsteczka polatuzumabu wedotyny składa się z MMAE połączonej kowalencyjnie z humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym immunoglobuliną G1, za pomocą rozszczepialnego łącznika. Przeciwciało monoklonalne wiąże się z dużym powinowactwem i selektywnością z CD79b, znajdującym się na powierzchni receptora komórki B. Ekspresja CD79b jest ograniczona do komórek prawidłowych w obrębie linii komórek B (z wyjątkiem komórek plazmatycznych) i złośliwych limfocytów B; jego ekspresja występuje w > 95% chłoniaków rozlanych z dużych komórek B. Po związaniu z CD79b polatuzumab wedotyny jest szybko internalizowany, a łącznik zostaje rozszczepiony przez proteazy lizosomalne, co umożliwia dostarczenie MMAE do wnętrza komórki. MMAE wiążąc się z mikrotubulami powoduje śmierć komórek poprzez zahamowanie ich podziału i indukcję apoptozy.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia serca

W dwóch otwartych badaniach klinicznych z udziałem wcześniej leczonych pacjentów z nowotworami B-komórkowymi polatuzumab wedotyny w dawkach rekomendowanych nie wydłużał w EKG średniego odstępu QTc w stopniu istotnym klinicznie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wcześniej nieleczony DLBCL

Skuteczność produktu leczniczego Polivy oceniano u 879 pacjentów z DLBCL nie poddanych wcześniejszej terapii w międzynarodowym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu (POLARIX, GO39942) z randomizacją i grupą kontrolną placebo.

Do badania włączono pacjentów w wieku 18-80 lat, których wynik w skali IPI wynosił 2-5, a stan sprawności według ECOG 0-2. Zmiany histologiczne obejmowały DLBCL [bliżej nieokreślony, (ang. *not otherwise specified*, NOS), typ z aktywowanych komórek B (ang. *activated B-cell*, ABC), typ z komórek B z ośrodka rozmnażania (ang. *germinal center B-cell*, GCB)], HGBL (NOS, „double-hit”, „triple-hit”) oraz inne podtypy chłoniaków z dużych komórek B (EBV+, bogaty w limfocyty T/histocyty). Pacjenci nie mieli znanych chłoniaków w OUN ani neuropatii obwodowej stopnia > 1.

Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z R-CHP lub grupy otrzymującej R-CHOP przez sześć 21-dniowych cykli, po których obie grupy otrzymały 2 dodatkowe cykle leczenia samym rytuksymabem. Pacjenci byli stratyfikowani na podstawie wyniku IPI (2 w por. z 3-5), obecności lub braku choroby rozległej (zmiany $\geq 7,5$ cm) i regionu geograficznego.

Produkt leczniczy Polivy podawano dożylnie w dawce 1,8 mg/kg mc. w 1. dniu cykli 1-6. R-CHP lub R-CHOP podawano począwszy od 1. dnia cykli 1-6, a następnie sam rytuksymab w 1. dniu cykli 7-8. Dawkowanie w każdej grupie odbywało się w następujący sposób:

- grupa otrzymująca produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z R-CHP: produkt leczniczy Polivy w dawce 1,8 mg/kg mc., rytuksymab w dawce 375 mg/m² pc., cyklofosfamid w dawce 750 mg/m² pc., doksorubicyna w dawce 50 mg/m² pc. oraz prednizon w dawce doustnej 100 mg/dobę w dniach 1-5 każdego cyklu.
- grupa otrzymująca R-CHOP: rytuksymab w dawce 375 mg/m² pc., cyklofosfamid w dawce 750 mg/m² pc., doksorubicyna w dawce 50 mg/m² pc., winkrystyna w dawce 1,4 mg/m² pc. oraz prednizon w dawce doustnej 100 mg/dobę w dniach 1-5 każdego cyklu.

Obie grupy były zasadniczo zrównoważone pod względem podstawowej charakterystyki demograficznej i charakterystyki choroby. Mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres 19 do 80 lat), 53,6% pacjentów było rasy białej i 53,8% stanowili mężczyźni, u 43,8% występował guz pokaźnych rozmiarów, 38% osiągnęło wynik 2 w skali IPI, 62,0% osiągnęło wyniki 3-5 w skali IPI i u 88,7% występowała choroba stopnia 3. i 4.

U 211 pacjentów nie odnotowano wyników badania komórki, od której pochodzi nowotwór (ang. *cell of origin*, COO). Na podstawie profilowania ekspresji genów w populacji, którą można było poddać ocenie COO (n=668), u 33,1% pacjentów występował DLBCL typu ABC, natomiast u 52,7% pacjentów występował DLBCL typu GCB.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas wolny od progresji oceniany przez badacza. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 28,2 miesiąca. Wyniki skuteczności podsumowano w Tabeli 5 i na Rycinie 1.

Tabela 5 Podsumowanie skuteczności u pacjentów z DLBCL niepoddanych wcześniejszej terapii na podstawie badania GO39942 (POLARIX)

	Polivy + R-CHP N=440	R-CHOP N=439
<i>Pierwszorzędowy punkt końcowy</i>		
Czas przeżycia wolny od progresji ^{1, *}		
Odsetek (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	107 (24,3%)	134 (30,5%)
HR (95% CI)	0,73 [0,57; 0,95]	
Wartość p ^{3, **}	0,0177	
Szacowany 2-letni PFS (%)	76,7	70,2
[95% CI]	[72,65; 80,76]	[65,80; 74,61]
<i>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe</i>		
Czas przeżycia wolny od zdarzeń (EFS _{eff}) ¹		
Pacjenci ze zdarzeniem (%)	112 (25,5%)	138 (31,4%)
HR [95% CI]	0,75 [0,58; 0,96]	
Wartość p ^{3, **}	0,0244	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i> , ORR) pod koniec leczenia ²		
Pacjenci z odpowiedzią (%) (CR, PR)	376 (85,5%)	368 (83,8%)
Różnica w odsetku odpowiedzi (%) [95% CI]	1,63 [-3,32; 6,57]	
Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> , CR) (%)		
Odsetek ^{2, *}		
Pacjenci z odpowiedzią (%)	343 (78,0%)	325 (74,0%)
Różnica w odsetku odpowiedzi (%) [95% CI]	3,92 [-1,89; 9,70]	
Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i> , PR) (%)	33 (7,5%)	43 (9,8%)
95% CI Cloppera-Pearsona	[5,22; 10,37]	[7,18; 12,97]

INV: Badacz (ang. *investigator*); BIRC: Zślepiiony Niezależny Komitet Oceniający (ang. *Blinded Independent Central Review*); CI: przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR: współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); PFS: czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression-free survival*); EFS_{eff}: skuteczność w czasie wolnym od zdarzeń (ang. *event-free survival efficacy*): stosowana w celu odzwierciedlenia zdarzeń EFS, które wynikają ze skuteczności i zdefiniowana jako czas od daty randomizacji do najwcześniejszego wystąpienia któregośkolwiek z poniższych: progresja choroby/nawrót choroby, zgon z jakiegokolwiek przyczyny, pierwotna przyczyna skuteczności określona przez badacza, inna niż progresja choroby/nawrót choroby, która doprowadziła do rozpoczęcia jakiegokolwiek leczenia przeciwnowotworowego nieokreślonego w protokole (ang. *non-protocol specified anti-lymphoma treatment*, NALT), jeśli biopsja została wykonana po zakończeniu leczenia i uzyskano pozytywny wynik dla choroby resztkowej, niezależnie od tego, czy rozpoczęto NALT, czy nie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

1) oceniany przez badacza

2) oceniany przez BIRC

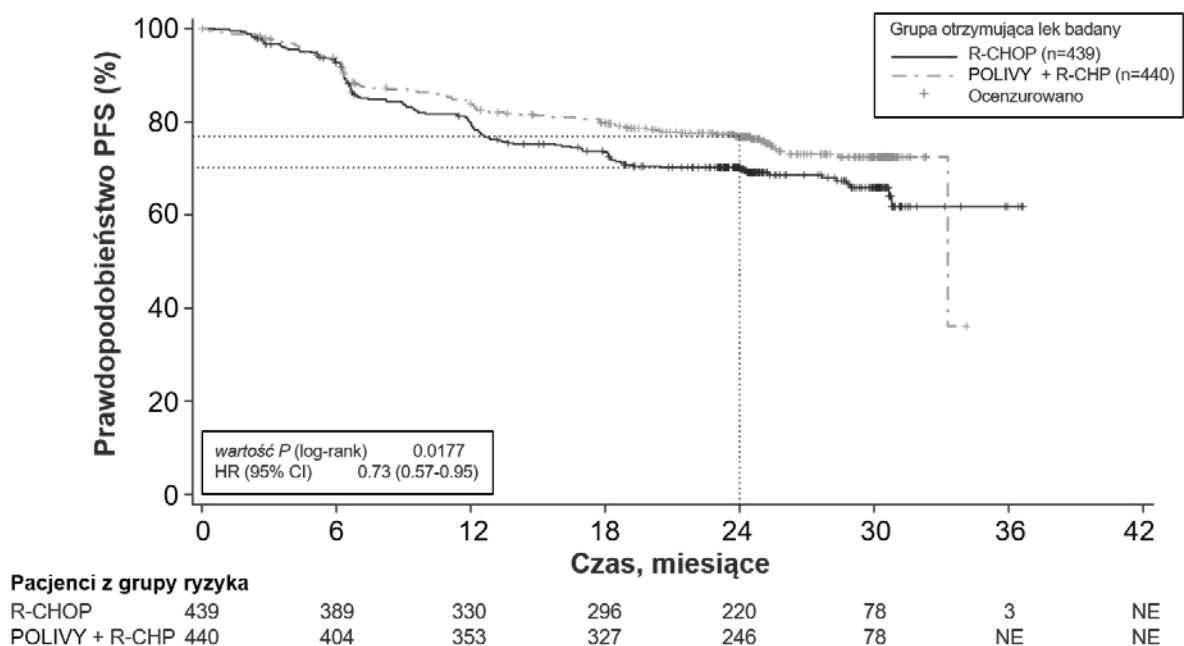
3) według testu log-rank, stratyfikowany

* zgodnie z Kryteriami Odpowiedzi Lugano 2014

** stratyfikowany przez IPI (2 w por. z 3-5), obecność lub brak choroby pokaźnych rozmiarów, geograficznie

W analizie okresowej dane o głównym drugorzędowym punkcie końcowym, jakim jest OS, były niedokończone i nie różniły się statystycznie [stratyfikowany współczynnik ryzyka 0,94 (95% CI, 0,65; 1,37); p=0,7524].

Rycina 1 Krzywa Kaplana Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) ocenianego przez badacza w badaniu GO39942 (POLARIX)



Nawrotowy lub oporny DLBCL

Skuteczność produktu leczniczego Polivy oceniano w międzynarodowym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu (GO29365), obejmującym kohortę 80 pacjentów wcześniej leczonych z powodu DLBCL. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grup terapeutycznych, otrzymujących produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) lub tylko BR przez sześć 21-dniowych cykli. Stratyfikacja pacjentów uwzględniała czas trwania odpowiedzi na ostatnią wcześniejszą terapię: ≤ 12 lub > 12 miesięcy.

Do badania włączono pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jeden schemat układowej chemioterapii i u których stwierdzono oporność na zastosowane leczenie lub chorobę nawrotową i którzy nie kwalifikowali się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplant*, HSCT). Kryteriami wyłączenia z badania był wcześniejszy allogeniczny HSCT, chłoniak ośrodkowego układu nerwowego, chłoniak indolentny z cechami transformacji, chłoniak grudekowy (ang. *follicular lymphoma*, FL) stopnia 3b, istotna klinicznie choroba układu sercowo-naczyniowego lub oddechowego, czynne infekcje, aktywność AspAT lub AlAT $> 2,5 \times$ GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej $\geq 1,5 \times$ GGN, stężenie kreatyniny $> 1,5 \times$ GGN (lub CrCl < 40 ml/min) niezależnie od choroby podstawowej (chłoniaka).

Produkt leczniczy Polivy podawano dożylnie w dawce 1,8 mg/kg mc. w 2. dniu cyklu 1 i w 1. dniu cykli 2-6. Bendamustynę podawano dożylnie w dawce 90 mg/m² pc. na dobę w 2. i 3. dniu cyklu 1 oraz w 1. i 2. dniu cykli 2-6. Rytuksymab podawano w dawce 375 mg/m² pc. w 1. dniu cykli 1-6.

Wśród 80 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z BR (n = 40) lub tylko BR (n = 40), większość stanowiły osoby rasy białej (71%) i mężczyźni (66%). Mediana wieku wynosiła 69 lat (zakres: 30-86 lat). U 64 z 80 pacjentów (80%) stan sprawności (ang. *performance status*, PS) wg ECOG wynosił 0-1, a u 14 z 80 pacjentów (18%) PS wg ECOG wynosił 2. Większość pacjentów (98%) miało DLBCL bliżej nieokreślony (NOS). Łącznie 48% pacjentów miało DLBCL z aktywowanych komórek B (ABC), a 40% DLBCL z komórek B ośrodka rozmnażania (GCB). Główne przyczyny, dla których pacjenci nie kwalifikowali się do HSCT obejmowały wiek (40%), niewystarczającą odpowiedź na terapię ratunkową (26%) i wcześniejsze niepowodzenie transplantacji (20%). Mediana liczby wcześniejszych terapii wyniosła 2 (zakres: 1-7), przy czym 29% (n=23) pacjentów otrzymało wcześniej jedną terapię, 25% (n=20)

otrzymało 2 wcześniejsze terapie, a 46% (n=37) otrzymało 3 lub więcej wcześniejszych terapii. Wszyscy pacjenci, z wyjątkiem jednego pacjenta z grupy otrzymującej polatuzumab w skojarzeniu z BR w randomizowanym badaniu fazy II, nie byli wcześniej leczeni bendamustyną. U 80% pacjentów występowała choroba oporna na leczenie. U pacjentów, którzy otrzymywali polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z BR i mieli podwyższoną liczbę limfocytów CD3+, bezwzględna liczba limfocytów CD3+ wynosiła > 200 komórek/ μ l odpowiednio u 95%, 79% oraz 83% pacjentów analizowanych przed rozpoczęciem leczenia (n=134), pod koniec leczenia (n=72) oraz 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (n=18).

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) po zakończeniu leczenia (6-8 tygodni po 1. dniu cyklu 6. lub ostatnim podaniu leczenia w ramach badania), oceniany za pomocą PET-CT przez niezależny komitet oceniający (ang. *Independent Review Committee*, IRC).

Tabela 6 Ocena skuteczności w badaniu GO29365 u wcześniej leczonych pacjentów z DLBCL

	Polivy + bendamustyna + rytuksymab N = 40	Bendamustyna + rytuksymab N = 40
	Mediana czasu obserwacji: 22 miesiące	
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
Odsetek odpowiedzi całkowitych * (w ocenie IRC) po zakończeniu leczenia **		
Pacjenci z odpowiedzią (%)	16 (40,0)	7 (17,5)
Różnica w odsetku odpowiedzi (%) [95% CI]	22,5 [2,6; 40,2]	
Wartość p (test chi-kwadrat CMH ***)	0,0261	
Główne drugorzędowe i eksploracyjne punkty końcowe		
Czas trwania odpowiedzi (w ocenie badacza)		
Liczba pacjentów objętych analizą	28	13
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniem	17 (60,7)	11 (84,6)
Mediana DOR (95% CI), miesiące	10,3 (5,6; NE)	4,1 (2,6; 12,7)
HR [95% CI]	0,44 [0,20; 0,95]	
Wartość p (logarytmiczny test rang, ze stratyfikacją ***)	0,0321	
Całkowity odsetek odpowiedzi * (w ocenie badacza) po zakończeniu leczenia **		
Pacjenci z odpowiedzią (%) (CR, PR)	19 (47,5)	7 (17,5)
Różnica w odsetku odpowiedzi (%) [95% CI]	30,0 [9,5; 47,4]	
Wartość p (test chi-kwadrat CMH ***)	0,0036	
Odpowiedź całkowita (%) (CR)	17 (42,5)	6 (15,0)
Różnica w odsetku odpowiedzi (%) [95% CI]	27,5 [7,7; 44,7]	
Wartość p (test chi-kwadrat CMH ***)	0,0061	
Odpowiedź częściowa (%) (PR)	2 (5,0)	1 (2,5)
95% CI Cloppera-Pearsona	[0,6; 16,9]	[0,06; 13,2]
Najlepszy całkowity odsetek odpowiedzi * (w ocenie badacza)		
Pacjenci z odpowiedzią (%) (CR, PR)	28 (70,0)	13 (32,5)
Różnica w odsetku odpowiedzi (%) [95% CI]	37,5 [15,6; 54,7]	
Odpowiedź całkowita (%) (CR)	23 (57,5)	8 (20,0)

	Polivy + bendamustyna + rytuksymab N = 40	Bendamustyna + rytuksymab N = 40
	Mediana czasu obserwacji: 22 miesiące	
95% CI Cloppera-Pearsona	[40,9; 73,0]	[9,1; 35,7]
Odpowiedź częściowa (%) (PR)	5 (12,5)	5 (12,5)
95% CI Cloppera-Pearsona	[4,2; 26,8]	[4,2; 26,8]

CI: przedział ufności; CMH: Cochran-Mantel-Haenszela; CR: całkowita odpowiedź; DOR: czas trwania odpowiedzi; HR: współczynnik ryzyka; INV: badacz; IRC: niezależny komitet oceniający; NE: niemożliwe do oceny; PR: częściowa odpowiedź

*Według zmodyfikowanych kryteriów z Lugano 2014: CR uzyskane w badaniu PET-CT wymaga potwierdzenia w badaniu szpiku. PR uzyskane w badaniu PET-CT wymaga spełnienia zarówno kryteriów PET-CT, jak i kryteriów CT.

**6-8 tygodni po 1. dniu cyklu 6. lub ostatnim podaniu leczenia w badaniu

*** Stratyfikacja uwzględniająca czas trwania odpowiedzi na wcześniejszą terapię (≤ 12 miesięcy lub > 12 miesięcy)

Eksploracyjnym punktem końcowym, niekontrolowanym prawdopodobieństwem popełnienia błędu pierwszego rodzaju było przeżycie całkowite (OS). Mediana OS w grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z BR wyniosła 12,4 miesiąca (95% CI: 9,0; NE) w porównaniu do 4,7 miesiąca (95% CI: 3,7; 8,3) w grupie kontrolnej. Szacowany dla OS nieskorygowany współczynnik HR wyniósł 0,42. Po uwzględnieniu wyjściowych kowariancji HR dla OS skorygowano do 0,59. Uwzględniono kowariancje: obecność pierwotnej oporności, liczbę wcześniejszych linii terapii, IPI i wcześniejszy przeszczep szpiku.

Eksploracyjnym punktem końcowym, niekontrolowanym prawdopodobieństwem popełnienia błędu pierwszego rodzaju był czas przeżycia wolny od progresji (PFS) oceniany przez badacza. Mediana PFS w grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z BR wyniosła 7,6 miesiąca (95% CI: 6,0; 17,0), w porównaniu do 2 miesięcy (95% CI: 1,5; 3,7) w grupie kontrolnej. Szacowany dla PFS nieskorygowany współczynnik HR wyniósł 0,34.

Immunogenność

U pacjentów leczonych polatuzumabem wedotyny, podobnie jak w przypadku stosowania wszystkich białek terapeutycznych, istnieje możliwość wystąpienia odpowiedzi immunologicznej. W badaniach GO39942 (POLARIX) i GO29365, u odpowiednio 1,4% (6/427) i 5,2% (12/233) pacjentów uzyskano dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko polatuzumabowi wedotyny i u żadnego pacjenta nie wystąpił dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko polatuzumabowi wedotyny. Ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko polatuzumabowi wedotyny, nie można wyciągnąć wniosków dotyczących potencjalnego wpływu immunogenności na skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania leku.

Wyniki testów immunogenności są w dużym stopniu zależne od kilku czynników, takich jak czułość i swoistość testu, metodologia badania, sposób postępowania z próbkami, czas pobrania próbek, jednocześnie przyjmowane leki i choroba podstawowa. Z tych powodów porównanie występowania przeciwciał przeciwko polatuzumabowi wedotyny z występowaniem przeciwciał przeciwko innym produktom może być mylące.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Polivy we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów z dojrzałymi limfocytów B (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ekspozycja na MMAE skoniugowaną z przeciwciałem (acMMAE) w osoczu zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 0,1 do 2,4 mg/kg mc. polatuzumabu wedotyny. Po pierwszej dawce 1,8 mg/kg mc. polatuzumabu wedotyny, średnie maksymalne stężenie acMMAE

(C_{max}) wyniosło 803 (\pm 233) ng/ml, a pole pod krzywą zależności stężenia od czasu liczone od czasu zero do nieskończoności (AUC_{inf}), wyniosło 1860 (\pm 966) $dobę \cdot ng/ml$. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji stwierdzono, że AUC acMMAE w cyklu 3. zwiększyło się o około 30% w porównaniu z AUC w cyklu 1. i osiągnęło ponad 90% AUC w cyklu 6. Końcowy okres półtrwania acMMAE w cyklu 6. wyniósł około 12 dni (95% CI 8,1-19,5 dni). Na podstawie wyników analizy farmakokinetycznej populacji, przewidywane stężenie acMMAE na koniec 6. cyklu stanowi w przybliżeniu 80% wartości teoretycznego stężenia w stanie stacjonarnym.

Ekspozycja na nieskoniugowaną MMAE, będącą cytotoksycznym składnikiem polatuzumabu wedotyny, zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 0,1 do 2,4 mg/kg mc. polatuzumabu wedotyny. Stężenie MMAE w osoczu zależne było od kinetyki leku, ograniczonej tempem jego pojawiania się w osoczu. Po podaniu pierwszej dawki 1,8 mg/kg mc. polatuzumabu wedotyny C_{max} wyniosło 6,82 (\pm 4,73) ng/ml, czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wyniósł około 2,5 dnia, a końcowy okres półtrwania około 4 dni. Ekspozycja na nieskoniugowaną MMAE w osoczu wynosiła < 3% ekspozycji na acMMAE. Analiza farmakokinetyki populacji wskazuje, że ekspozycja na nieskoniugowaną MMAE w osoczu (AUC) zmniejsza się po wielokrotnym podawaniu leku w odstępach co trzy tygodnie.

Na podstawie symulacji farmakokinetyki populacji, analiza post-hoc przewiduje u pacjentów o masie ciała powyżej 100 kg, zwiększenie ekspozycji na nieskoniugowaną MMAE o nie więcej niż 55%.

Wchłanianie

Produkt leczniczy Polivy jest podawany w infuzji dożylniej. Nie przeprowadzono badań nad innymi drogami podania leku.

Dystrybucja

Oszacowana w populacji objętość dystrybucji acMMAE w kompartmentcie centralnym wyniosła 3,15 l, czyli miała wartość zbliżoną do objętości osocza. W warunkach *in vitro* MMAE wiąże się z białkami osocza ludzkiego w stopniu umiarkowanym (71%-77%). MMAE nie umiejscawia się znacząco w erytrocytach krwi człowieka *in vitro*; stosunek jej zawartości we krwi do zawartości w osoczu wynosi 0,79 do 0,98.

Dane z badań *in vitro* wskazują, że MMAE jest substratem glikoproteiny P (P-gp), ale nie hamuje P-gp w klinicznie istotnych stężeniach.

Metabolizm

Należy spodziewać się, że polatuzumab wedotyny jest katabolizowany u pacjentów do małych peptydów, aminokwasów, nieskoniugowanej MMAE i jej katabolitów. Stężenie metabolitów MMAE w osoczu u ludzi nie było mierzone.

Badania *in vitro* wskazują, że MMAE jest substratem dla CYP3A4/5, ale nie indukuje głównych enzymów CYP. MMAE jest słabym, zależnym od czasu, inhibitorem CYP3A4/5, ale nie hamuje konkurencyjnie CYP3A4/5 w klinicznie istotnych stężeniach.

MMAE nie hamuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 lub CYP2D6.

Eliminacja

Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji stwierdzono, że koniugat (acMMAE) jest wydalany głównie w mechanizmie nieswoistego klirensu liniowego z szybkością 0,9 l/dobę. Badania *in vivo* prowadzone na szczurach, którym podawano polatuzumab wedotyny (znakowany radioaktywnie na MMAE) wykazują, że większość substancji radioaktywnych jest usuwana z kałem, a mniejsza część – z moczem.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki polatuzumabu wedotyny u dzieci i młodzieży (w wieku < 18 lat).

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie analiz farmakokinetyki populacji pacjentów w wieku 19-89 lat stwierdzono, że wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę acMMAE i nieskoniugowanej MMAE. Nie obserwowano znamiennej różnicy w farmakokinetyce acMMAE i nieskoniugowanej MMAE u pacjentów w wieku < 65 lat (n = 394) i u pacjentów w wieku \geq 65 lat (n = 495) na podstawie analizy PK populacji.

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie analiz farmakokinetyki w populacji stwierdzono, że u pacjentów z łagodnymi (CrCL 60-89 ml/min, n=361) lub umiarkowanymi (CrCL 30- 59 ml/min, n=163) zaburzeniami czynności nerek, ekspozycja na acMMAE i ekspozycja na nieskoniugowaną MMAE jest podobna jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CrCL \geq 90 ml/min, n=356). Brak wystarczających danych umożliwiających ocenę wpływu ciężkiego zaburzenia nerek (CrCL 15-29 ml/min, n=4) na farmakokinetykę leku. Dane od pacjentów ze schyłkową chorobą nerek i (lub) pacjentów dializowanych nie są dostępne.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie analiz farmakokinetyki populacji stwierdzono, że u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (AspaT lub AlAT > 1,0 do $2,5 \times$ GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej > 1,0 do $1,5 \times$ GGN, n=133) ekspozycja na acMMAE jest podobna, natomiast AUC nieskoniugowanej MMAE jest nie więcej niż 40% większe w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (n=737).

Brak wystarczających danych, aby ocenić wpływ umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej > $1,5-3 \times$ GGN, n=11) na farmakokinetykę leku. Dane od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub po transplantacji wątroby są ograniczone.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność układowa

Zarówno u szczurów jak i małp cynomolgus, toksyczność układowa związana z podawaniem MMAE i polatuzumabu wedotyny, polegała głównie na odwracalnym uszkodzeniu szpiku i wynikających z tego zmianach dotyczących komórek krwi obwodowej.

Genotoksyczność

Nie przeprowadzono badań dotyczących mutagennego działania polatuzumabu wedotyny. MMAE nie miała działania mutagennego w teście mutacji powrotnej w komórkach bakteryjnych (test Ames) lub teście mutacji postępowej na komórkach chłoniaka myszy L5178Y.

Test mikrojądrowy szpiku kostnego szczurów wykazał, że MMAE miała działanie genotoksyczne prawdopodobnie w mechanizmie aneugenicznym. Mechanizm ten jest spójny z farmakologicznym działaniem MMAE jako środka rozrywającego mikrotubule.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości polatuzumabu wedotyny i (lub) MMAE.

Wpływ na płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu polatuzumabu wedotyny na płodność zwierząt. Wyniki 4-tygodniowego badania toksyczności prowadzonego na szczurach wskazują jednak na potencjalne zaburzenie funkcji rozrodczych i płodności samców przez polatuzumab wedotyny. Zwyródnienie kanalików nasiennych w jądrach było nieodwracalne przez 6 tygodni po zakończeniu leczenia i korelowało ze zmniejszoną masą jąder, które w badaniu nekropsyjnym jąder samców, którym podawano dawkę ≥ 2 mg/kg mc., były małe i (lub) miękkie.

Toksyczny wpływ na rozród

Nie przeprowadzono badań dotyczących teratogennego działania polatuzumabu wedotyny u zwierząt. Podanie ciężarnym samicom szczura MMAE w dawce 0,2 mg/kg mc. powodowało jednak śmierć zarodka i wady u płodu (w tym wystający język, malrotację kończyn, wrodzony defekt ściany jamy brzusznej i wrodzony brak żuchwy).

Ekspozycja układowa (AUC) u szczurów po podaniu dawki 0,2 mg/kg mc. MMAE, stanowi około 50% AUC u pacjentów, którzy otrzymywali zalecaną dawkę 1,8 mg/kg mc. produktu leczniczego Polivy co 21 dni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas bursztynowy
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Sacharoza
Polisorbat 20 (E 432)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać ani nie rozcieńczać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiołka

30 miesięcy

Roztwór po rekonstytucji (rozpuszczeniu produktu)

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór, otrzymany po rozpuszczeniu produktu w fiołce, należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie natychmiast zużyty, za czas i warunki jego przechowywania przed podaniem odpowiada użytkownik. Zwykle nie powinien być przechowywany dłużej niż przez 24 godziny w lodówce (2°C - 8°C), chyba że rozpuszczenie produktu miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Roztwór otrzymany po rozpuszczeniu produktu wykazuje chemiczną i fizyczną stabilność do 72 godzin w lodówce (2°C - 8°C) i do 24 godzin w temperaturze pokojowej (9°C - 25°C).

Rozcieńczony roztwór

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji, należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie natychmiast zużyty, za czas i warunki jego przechowywania przed podaniem odpowiada użytkownik. Zwykle nie powinien być przechowywany dłużej niż przez 24 godziny w lodówce (2°C - 8°C), chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych

warunkach aseptycznych. Przygotowany roztwór do infuzji wykazuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres podany w Tabeli 7. Rozcieńczony roztwór produktu leczniczego Polivy należy wyrzucić, jeśli czas przechowywania przekracza wartości graniczne podane w Tabeli 7.

Tabela 7 Warunki, w jakich przygotowany do infuzji roztwór wykazuje stabilność chemiczną i fizyczną

Rozcieńczalnik użyty do przygotowania roztworu do infuzji	Warunki przechowywania roztworu do infuzji¹
Sodu chlorek 9 mg/ml (0,9%)	Do 72 godzin w lodówce (2°C - 8°C) lub do 4 godzin w temperaturze pokojowej (9°C - 25°C)
Sodu chlorek 4,5 mg/ml (0,45%)	Do 72 godzin w lodówce (2°C - 8°C) lub do 8 godzin w temperaturze pokojowej (9°C - 25°C)
5% Glukoza	Do 72 godzin w lodówce (2°C - 8°C) lub do 8 godzin w temperaturze pokojowej (9°C - 25°C)

¹ Aby zapewnić stabilność produktu nie należy przekraczać podanych czasów przechowywania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Polivy 30 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji:

Fiolka 6 ml (bezbarwne szkło typu 1) zamknięta korkiem (laminat z fluorożywicy), z aluminiową uszczelką i plastikowym kapsłem typu flip-off, zawierająca 30 mg polatuzumabu wedotyny. Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Polivy 140 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji:

Fiolka 20 ml (bezbarwne szkło typu 1) zamknięta korkiem (laminat z fluorożywicy), z aluminiową uszczelką i plastikowym kapsłem typu flip-off, zawierająca 140 mg polatuzumabu wedotyny. Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ogólne środki ostrożności

Produkt leczniczy Polivy zawiera składnik cytotoksyczny. Produkt powinien być stosowany pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych. Należy zastosować procedury dotyczące właściwego postępowania z lekami przeciwnowotworowymi i cytotoksycznymi, i ich usuwania.

Po rozpuszczeniu produkt nie zawiera substancji konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do podania pojedynczej dawki. Należy zawsze przestrzegać zasad aseptyki podczas postępowania z tym produktem leczniczym.

Produkt leczniczy Polivy musi być rozpuszczony w jałowej wodzie do wstrzykiwań i przed podaniem rozcieńczony w worku infuzyjnym, zawierającym roztwór sodu chlorku do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór sodu chlorku do wstrzykiwań o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%), lub 5% roztwór glukozy.

Roztworu otrzymanego po rozpuszczeniu produktu i roztworu do infuzji nie należy zamrażać, ani narażać na bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Instrukcja rekonstrukcji (rozpuszczenia) produktu

- Polivy 30 mg: Za pomocą sterylnej strzykawki powoli wstrzyknąć 1,8 ml jałowej wody do wstrzykiwań do fiolki zawierającej 30 mg produktu leczniczego Polivy, aby otrzymać roztwór z pojedynczą dawką leku, zawierający 20 mg/ml polatuzumabu wedotyny. Strumień należy skierować na ściankę fiolki, a nie bezpośrednio na liofilizowaną masę.
- Polivy 140 mg: Za pomocą sterylnej strzykawki powoli wstrzyknąć 7,2 ml jałowej wody do wstrzykiwań do fiolki zawierającej 140 mg produktu leczniczego Polivy, aby otrzymać roztwór z pojedynczą dawką leku, zawierający 20 mg/ml polatuzumabu wedotyny. Strumień należy skierować na ściankę fiolki, a nie bezpośrednio na liofilizowaną masę.
- Delikatnie obracać fiolkę aż do całkowitego rozpuszczenia jej zawartości. Nie wstrząsać.
- Obejrzeć otrzymany roztwór pod kątem przebarwień i obecności cząstek - powinien być bezbarwny do lekko brązowego, klarowny do lekko opalizującego i nie powinien zawierać widocznych cząstek. Nie używać roztworu otrzymanego po rozpuszczeniu produktu, jeśli jest przebarwiony, mętny lub zawiera widoczne cząstki.

Instrukcja rozcieńczenia produktu

1. Produkt leczniczy Polivy musi być rozcieńczony do uzyskania stężenia 0,72-2,7 mg/ml w worku infuzyjnym o minimalnej objętości 50 ml, zawierającym roztwór 9 mg/ml sodu chlorku do wstrzykiwań lub roztwór 4,5 mg/ml sodu chlorku do wstrzykiwań, lub 5% roztwór glukozy.
2. Określić potrzebną objętość roztworu o stężeniu 20 mg/ml otrzymanego po rozpuszczeniu produktu, na podstawie wymaganej dawki (patrz niżej):

Całkowita objętość rozpuszczonego produktu Polivy (ml) do dalszego rozcieńczenia =

$\frac{\text{Dawka produktu Polivy (mg/kg mc.)} \times \text{masa ciała pacjenta (kg)}}{\text{Stężenie roztworu w fiolece, otrzymanego po rozpuszczeniu produktu (20 mg/ml)}}$

3. Za pomocą sterylnej strzykawki pobrać z fiolki z produktem leczniczym Polivy wymaganą objętość roztworu, otrzymanego po rozpuszczeniu produktu i rozcieńczyć go w worku infuzyjnym. Wszelkie niezużyte pozostałości leku w strzykawce należy wyrzucić.
4. Delikatnie wymieszać zawartość worka infuzyjnego wolno obracając worek dnem do góry. Nie wstrząsać.
5. Obejrzeć worek infuzyjny pod kątem obecności cząstek i wyrzucić go jeśli cząstki będą obecne.

Unikać przewożenia przygotowanego roztworu do infuzji, ponieważ wzburzenie roztworu może spowodować zlepianie się leku. Jeśli przygotowany roztwór do infuzji będzie transportowany, usunąć powietrze z worka infuzyjnego i ograniczyć transport do 30 minut w temperaturze pokojowej (9°C - 25°C) lub 24 godzin w lodówce (2°C - 8°C). Jeśli powietrze zostanie usunięte, należy użyć zestawu do infuzji wyposażonego w kolec z odpowietrznikiem, aby zapewnić precyzyjne podanie dawki leku podczas infuzji. Całkowity czas przechowywania wraz z transportem rozcieńczonego produktu nie powinien przekroczyć czasu przechowywania określonego w Tabeli 7 (patrz punkt 6.3).

Produkt leczniczy Polivy musi być podawany w infuzji dożylną przez oddzielną linię infuzyjną wyposażoną w jałowy, niepirogenny, wbudowany lub dołączany filtr o niskim stopniu wiązania z białkami (o średnicy porów 0,2 lub 0,22 mikrometra) i cewnik.

Produkt leczniczy Polivy jest zgodny farmaceutycznie z workami infuzyjnymi wykonanymi z takich materiałów mających kontakt z produktem, jak polichlorek winylu (PVC) lub poliolefiny, np. polietylen (PE) i polipropylen. Ponadto, nie obserwowano niezgodności farmaceutycznych z zestawami do infuzji lub elementami pomocniczymi do infuzji, które w części mającej kontakt z produktem wykonane zostały z takich materiałów jak PVC, PE, poliuretan, polibutadien, akrylonitrylo-butadienostyren, poliwęglan, polieterouretan, kopolimer fluorowy etylen/propylen lub politetrafluoroetylen, oraz z membranami filtrów składających się z polieterosulfonu lub polisulfonu.

Usuwanie

Fiolka zawierająca produkt leczniczy Polivy jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 stycznia 2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 grudnia 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Szwajcaria

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Polivy 140 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
polatuzumab wedotyny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ <SUBSTANCJI CZYNNYCH>

Każda fiolka zawiera 140 mg polatuzumabu wedotyny.
Po rekonstytucji każdy ml zawiera 20 mg polatuzumabu wedotyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

kwas bursztynowy, sodu wodorotlenek, sacharoza, polisorbat 20.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA <DRUGI> PODANIA

Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Cytotoksyczny
Nie wstrząsać

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1388/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Polivy 140 mg proszek do sporządzania koncentratu
polatuzumab wedotyny
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

140 mg

6. INNE

Cytotoksyczny

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Polivy 30 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
polatuzumab wedotyny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ <SUBSTANCJI CZYNNYCH>

Każda fiolka zawiera 30 mg polatuzumabu wedotyny.
Po rekonstytucji każdy ml zawiera 20 mg polatuzumabu wedotyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

kwask bursztynowy, sodu wodorotlenek, sacharoza, polisorbat 20.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA <DROGI> PODANIA

Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Cytotoksyczny
Nie wstrząsać

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1388/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Polivy 30 mg proszek do sporządzania koncentratu
polatuzumab wedotyny
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

30 mg

6. INNE

Cytotoksyczny

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Polivy 30 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji Polivy 140 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji polatuzumab wedotyny

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Polivy i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Polivy
3. Jak stosować lek Polivy
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Polivy
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Polivy i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Polivy

Polivy jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną polatuzumab wedotyny.

Ten lek jest zawsze stosowany razem z innymi lekami przeznaczonymi do leczenia nowotworu – patrz poniżej „Jakie inne leki są podawane z lekiem Polivy”.

W jakim celu stosuje się lek Polivy

Lek Polivy jest podawany w leczeniu „chłoniaka rozlanego z dużych komórek B”, który nie był wcześniej leczony.

Lek Polivy jest także podawany w leczeniu „chłoniaka rozlanego z dużych komórek B” w przypadku nawrotu choroby lub braku poprawy:

- po przynajmniej jednym wcześniej zastosowanym leczeniu oraz
- gdy pacjent nie może otrzymać przeszczepu komórek macierzystych.

„Chłoniak rozlany z dużych komórek B” jest nowotworem pochodzącym z komórek krwi tzw. „limfocytów B” zwanych też komórkami B.

Jak działa lek Polivy

Lek Polivy zawiera czynnik zwany „przeciwciałem monoklonalnym” i substancję, która może spowodować śmierć komórek nowotworowych, zwaną „MMAE”.

- „Przeciwciało monoklonalne” znajdujące się w leku wiąże się z komórkami B.
- Po przyłączeniu do komórek B lek uwalnia „MMAE” do komórek B i zabija je.

Jakie inne leki są podawane z lekiem Polivy

Lek Polivy jest podawany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi:

- rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem w leczeniu „chłoniaka rozlanego z dużych komórek B”, który nie był wcześniej leczony.
- rytuksymabem i bendamustyną w leczeniu „chłoniaka rozlanego z dużych komórek B” w przypadku nawrotu choroby lub braku poprawy, po przynajmniej jednym zastosowanym wcześniej leczeniu - oraz gdy pacjent nie może otrzymać przeszczepu komórek macierzystych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Polivy

Kiedy nie stosować leku Polivy

- jeśli pacjent ma uczulenie na polatuzumab wedotyny lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta aktualnie występuje aktywne, poważne zakażenie.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy podawać leku Polivy. W razie wątpliwości, należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Polivy.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Polivy, należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli którakolwiek z poniższych sytuacji odnosi się do pacjenta (lub jeśli pacjent nie jest pewien):

- jeśli u pacjenta kiedykolwiek występowały zaburzenia mózgu lub układu nerwowego takie jak:
 - zaburzenia pamięci,
 - trudności z poruszaniem się lub odczuwaniem bodźców takich jak uczucie mrowienia i kłucia, pieczenia, bólu i dyskomfortu nawet przy lekkim dotyku,
 - problemy ze wzrokiem,
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek występowała choroba wątroby,
- jeśli pacjent uważa, że może u niego występować zakażenie lub występuje u niego długotrwałe zakażenie, bądź zakażenia nawracające takie jak opryszczka (patrz punkt „Zakażenia” w punkcie 4),
- jeśli pacjent ma zostać zaszczepiony lub wie, że może być szczepiony w najbliższej przyszłości.

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta (lub pacjent nie jest pewien), należy porozmawiać o tym z lekarzem lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Polivy.

Należy zwrócić uwagę na następujące działania niepożądane

Lek Polivy może powodować ciężkie działania niepożądane, o których należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce. Należą do nich:

Mielosupresja

Mielosupresja to stan, w którym wytwarzanie komórek krwi jest zmniejszone, co powoduje zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, białych krwinek i płytek krwi. Lekarz prowadzący wykona badanie krwi, aby sprawdzić liczbę krwinek u pacjenta.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpią:

- uczucie chłodu lub dreszcze,
- gorączka,

- bóle głowy,
- uczucie zmęczenia,
- zawroty głowy,
- bladość skóry,
- nieprawidłowe krwawienie, powstawanie siniaków pod skórą, dłuższe niż zazwyczaj utrzymywanie się krwawienia po pobraniu krwi lub krwawienie z dziąseł.

Neuropatia obwodowa

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek problemy związane ze zmianą wrażliwości skóry, zwłaszcza dłoni lub stóp, takie jak:

- drętwienie,
- mrowienie,
- uczucie pieczenia,
- ból,
- uczucie dyskomfortu lub osłabienie,
- trudności z chodzeniem.

Jeśli którykolwiek z tych objawów występował u pacjenta przed leczeniem lekiem Polivy i w trakcie leczenia uległ zmianie, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy neuropatii obwodowej, lekarz może zmniejszyć dawkę leku.

Zakażenia

Objawy zakażeń różnią się u pacjentów; należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy zakażenia, jak:

- gorączka,
- kaszel,
- ból w klatce piersiowej,
- uczucie zmęczenia,
- bolesna wysypka,
- ból gardła,
- piekący ból podczas oddawania moczu,
- osłabienie lub złe samopoczucie ogólne.

Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML)

PML to bardzo rzadkie, zagrażające życiu zakażenie mózgu, które wystąpiło u jednego pacjenta leczonego lekiem Polivy razem z bendamustyną i innym lekiem o nazwie obinutuzumab.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpią:

- zanik pamięci,
- trudności z mówieniem,
- trudności z chodzeniem,
- zaburzenia widzenia.

Jeśli którykolwiek z tych objawów występował u pacjenta przed leczeniem lekiem Polivy i w trakcie leczenia uległ zmianie, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi. Może być konieczne leczenie pacjenta.

Zespół rozpadu guza

U niektórych osób mogą wystąpić nieprawidłowe stężenia we krwi pewnych substancji (takich jak potas lub kwas moczowy) spowodowane szybkim rozpadem komórek nowotworowych podczas

leczenia. Taki stan nazywamy zespołem rozpadu guza. Lekarz zleci badanie krwi, aby ocenić stan zdrowia pacjenta.

Reakcje związane z wlewem

W czasie wlewu mogą wystąpić reakcje związane z wlewem, alergiczne lub anafilaktyczne (ciężkie reakcje alergiczne). W czasie trwania wlewu oraz przez 30 do 90 minut po wlewie lekarz prowadzący lub pielęgniarka będą sprawdzali czy nie występują jakiegokolwiek działania niepożądane leku. Jeżeli wystąpią jakiegokolwiek ciężkie reakcje, lekarz może wstrzymać podawanie leku Polivy.

Uszkodzenie wątroby

Ten lek może spowodować zapalenie lub uszkodzenie komórek wątroby, co zaburza prawidłową czynność wątroby. Z uszkodzonych komórek wątrobowych mogą uwalniać się do krwi duże ilości pewnych substancji (enzymów wątrobowych i bilirubiny), co wykrywane jest w badaniach krwi.

W większości przypadków u pacjenta nie występują żadne objawy, ale należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpi:

- zażółcenie skóry i białek oczu (żółtaczką).

Przed leczeniem i regularnie w czasie trwania leczenia lekarz będzie zlecał badania krwi pacjenta, aby ocenić czynność wątroby.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy stosować u dzieci lub młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Wynika to z braku informacji o stosowaniu tego leku u pacjentów w tej grupie wiekowej.

Lek Polivy a inne leki

Inne leki i szczepionki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to także leków dostępnych bez recepty i leków ziołowych.

Należy również powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent ma zostać zaszczepiony lub wie, że może być szczepiony w najbliższej przyszłości.

Antykoncepcja (kobiety i mężczyźni)

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 9 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Polivy.

Mężczyźni muszą stosować antykoncepcję podczas leczenia i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Polivy.

Ciąża

Ważne jest, aby przed leczeniem i w trakcie leczenia powiedzieć lekarzowi, że pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko. Jest to ważne, ponieważ lek Polivy może wpłynąć na stan zdrowia dziecka.

Nie należy stosować tego leku jeśli pacjentka jest w ciąży, chyba że lekarz wraz z pacjentką podejmą decyzję, że korzyści dla pacjentki przewyższają możliwe ryzyko dla nienarodzonego dziecka.

Karmienie piersią

Nie karmić piersią podczas leczenia lekiem Polivy i przez okres co najmniej 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki, ponieważ nawet niewielkie ilości leku Polivy mogą przenikać do mleka matki.

Płodność

Mężczyznom zaleca się posiadanie zakonserwowanych próbek nasienia pobranych przed leczeniem tym lekiem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Polivy ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze lub obsługiwanie narzędzi lub maszyn.

- Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje związane z wlewem bądź uszkodzenie nerwów lub jeśli pacjent będzie odczuwał zmęczenie, osłabienie lub zawroty głowy (patrz punkt 4), nie należy prowadzić pojazdów, jeździć rowerem ani obsługiwać narzędzi lub maszyn do czasu ustąpienia tych objawów.

Aby uzyskać więcej informacji na temat działań niepożądanych – patrz punkt 4.

Zawartość sodu w leku Polivy

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Polivy

Lek Polivy jest podawany pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w podawaniu takich leków.

Lek jest podawany dożylnie we wlewie (kroplówce) przez 90 minut.

Jaka ilość leku Polivy będzie podana

Dawka tego leku zależy od masy ciała pacjenta.

- Zwykle dawka początkowa wynosi 1,8 mg na każdy kilogram masy ciała.
- Jeśli u pacjenta wystąpi neuropatia obwodowa, lekarz może zmniejszyć dawkę leku.

Jak często podawany jest lek Polivy?

- Każdy cykl trwa 21 dni.
- Pacjent otrzyma 6 cykli leczenia lekiem Polivy w skojarzeniu z dwoma innymi lekami, rytuksymabem i bendamustyną.

Z jakimi innymi lekami podawany jest lek Polivy?

- z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem w leczeniu „chłoniaka rozlanego z dużych komórek B”, który nie był wcześniej leczony lub
- z rytuksymabem i bendamustyną w leczeniu „chłoniaka rozlanego z dużych komórek B” w przypadku nawrotu choroby lub braku poprawy, po przynajmniej jednym wcześniej zastosowanym leczeniu - oraz gdy pacjent nie może otrzymać przeszczepu komórek macierzystych.

Pominięcie dawki leku Polivy

- Jeśli pacjent opuści wizytę z podaniem dawki leku, należy natychmiast udać się na kolejną wizytę.
- Aby leczenie było w pełni skuteczne bardzo ważne jest, by nie pomijać dawki leku.

Przerwanie stosowania leku Polivy

Nie przerywać leczenia lekiem Polivy bez omówienia tego z lekarzem, ponieważ przerwanie leczenia może pogorszyć stan zdrowia pacjenta.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Po zastosowaniu tego leku zgłaszano poniższe działania niepożądane.

Ciężkie działania niepożądane

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent zauważy u siebie którykolwiek z wymienionych niżej ciężkich działań niepożądanych – może być konieczne pilne leczenie pacjenta. Mogą to być nowe objawy lub zmiana obecnie występujących objawów.

- reakcje związane z wlewem – lekarz będzie sprawdzał ich występowanie przez 30-90 minut po podaniu wlewu,
- gorączka lub dreszcze,
- wysypka/pokrzywka,
- poważne zakażenia,
- zapalenie (zakażenie) płuc,
- zakażenie wirusem opryszczki,
- zakażenia wirusowe,
- zakażenia górnych dróg oddechowych,
- zakażenia skóry,
- zakażenia dróg moczowych,
- nienaturalne krwawienie lub zasinienie pod skórą,
- utrata pamięci, trudności w mówieniu, trudności w chodzeniu lub problemy ze wzrokiem,
- zażółcenie skóry lub białek oczu,
- brak tchu i trudności z oddychaniem.

Inne działania niepożądane

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent zauważy którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

- zapalenie (zakażenie) płuc,
- katar, kichanie, ból gardła i kaszel (zakażenie górnych dróg oddechowych),
- drętwienie, mrowienie, uczucie pieczenia, ból, dyskomfort lub osłabienie i (lub) trudności z chodzeniem (neuropatia obwodowa),
- gorączka,
- kaszel,
- wymioty,

- biegunka lub zaparcie,
- bolesność lub stan zapalny jamy ustnej i (lub) jelit (zapalenie błony śluzowej),
- nudności,
- ból brzucha,
- uczucie zmęczenia,
- brak łaknienia,
- zmniejszenie masy ciała,
- reakcje związane z wlewem,
- przeziębienie,
- wypadanie włosów,
- zmiany w wynikach badań krwi:
 - niski poziom wszystkich typów białych krwinek (łącznie),
 - niski poziom neutrofilii (rodzaju białych krwinek) z gorączką lub bez gorączki,
 - niski poziom płytek krwi (rodzaju krwinek, które pomagają w krzepnięciu krwi),
 - niski poziom czerwonych krwinek (niedokrwistość),
 - niski poziom potasu we krwi (hipokaliemia).

Często: mogą wystąpić u 1 na 10 osób

- poważne zakażenie (posocznica),
- zakażenie dróg moczowych,
- zakażenia wirusowe,
- zakażenie wirusem opryszczki,
- zakażenia skóry,
- zapalenie płuc,
- brak tchu i trudności z oddychaniem,
- zawroty głowy,
- zatrzymanie płynów wywołujące opuchliznę dolnych części nóg lub rąk (obrzęk obwodowy),
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych,
- ból stawów,
- świąd,
- dreszcze,
- wysypka,
- suchość skóry,
- ból mięśni,
- zmiany w wynikach badań krwi:
 - zmniejszona liczba wszystkich komórek krwi (pancytopenia),
 - niski poziom limfocytów (rodzaju białych krwinek),
 - niski poziom fosforanów we krwi (hipofosfatemia),
 - niski poziom wapnia we krwi (hipokalcemia),
 - niski poziom albumin we krwi (hipoalbuminemia),
 - wysoki poziom we krwi enzymu lipazy.

Niezbyt często: mogą wystąpić u 1 na 100 osób

- niewyraźne widzenie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Polivy

Lek Polivy będzie przechowywany przez fachowy personel medyczny w szpitalu lub przychodni. Poniżej podano warunki przechowywania leku:

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po słowach: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
- Nie zamrażać.
- Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Polivy

- Substancją czynną leku jest polatuzumab wedotyny.
- Polivy 30 mg: Każda fiolka zawiera 30 miligramów (mg) polatuzumabu wedotyny.
- Polivy 140 mg: Każda fiolka zawiera 140 miligramów (mg) polatuzumabu wedotyny.
- Po rekonstytucji każdy mililitr (ml) zawiera 20 mg polatuzumabu wedotyny.
- Pozostałe składniki to: kwas bursztynowy, sodu wodorotlenek, sacharoza, polisorbitat 20. Patrz punkt „Zawartość sodu w leku Polivy”.

Jak wygląda lek Polivy i co zawiera opakowanie

Lek Polivy proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji to biała do lekko szarawobiałej masa zamknięta w szklanej fiolce.

Każde opakowanie leku Polivy zawiera jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche 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 Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu/>

Informacja przeznaczona dla fachowego personelu medycznego:

Należy przestrzegać odpowiednich procedur dotyczących prawidłowego postępowania z przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi i ich usuwania.

Instrukcja rekonstrukcji (rozpuszczenia) produktu

- Polivy 30 mg: Za pomocą sterylnej strzykawki powoli wstrzyknąć 1,8 ml jałowej wody do wstrzykiwań do fiolki zawierającej 30 mg produktu Polivy, aby otrzymać roztwór z pojedynczą dawką leku zawierający 20 mg/ml polatuzumabu wedotyny. Strumień należy skierować na ściankę fiolki a nie bezpośrednio na liofilizowaną masę.
- Polivy 140 mg: Za pomocą sterylnej strzykawki powoli wstrzyknąć 7,2 ml jałowej wody do wstrzykiwań do fiolki zawierającej 140 mg produktu Polivy, aby otrzymać roztwór z pojedynczą dawką leku zawierający 20 mg/ml polatuzumabu wedotyny. Strumień należy skierować na ściankę fiolki a nie bezpośrednio na liofilizowaną masę.
- Delikatnie obracać fiolkę aż do całkowitego rozpuszczenia jej zawartości. Nie wstrząsać.
- Obejrzeć otrzymany roztwór pod kątem przebarwień i obecności cząstek - powinien być bezbarwny do lekko brązowego, klarowny do lekko opalizującego i nie powinien zawierać widocznych cząstek. Nie używać roztworu otrzymanego po rozpuszczeniu produktu, jeśli jest przebarwiony, mętny lub zawiera widoczne cząstki.

Instrukcja rozcieńczenia produktu

1. Produkt Polivy musi być rozcieńczony do uzyskania stężenia 0,72-2,7 mg/ml w worku infuzyjnym o minimalnej objętości 50 ml, zawierającym roztwór 9 mg/ml sodu chlorku do wstrzykiwań lub roztwór 4,5 mg/ml sodu chlorku do wstrzykiwań, lub 5% roztwór glukozy.
2. Określić potrzebną objętość roztworu o stężeniu 20 mg/ml otrzymanego po rozpuszczeniu produktu, na podstawie wymaganej dawki (patrz niżej):

Całkowita objętość rozpuszczonego produktu Polivy (ml) do dalszego rozcieńczenia =

$\frac{\text{Dawka produktu Polivy (mg/kg mc.)} \times \text{masa ciała pacjenta (kg)}}{\text{Stężenie roztworu w fiolce, otrzymanego po rozpuszczeniu produktu (20 mg/ml)}}$

3. Za pomocą sterylnej strzykawki pobrać z fiolki z produktem Polivy wymaganą objętość roztworu, otrzymanego po rozpuszczeniu produktu i rozcieńczyć go w worku infuzyjnym. Wszelkie niezaużyte pozostałości leku w strzykawce należy wyrzucić.
4. Delikatnie wymieszać zawartość worka infuzyjnego wolno obracając worek dnem do góry. Nie wstrząsać.
5. Obejrzeć worek infuzyjny pod kątem obecności cząstek i wyrzucić go jeśli cząstki będą obecne.

Roztwór po rekonstrukcji (rozpuszczeniu produktu)

Z mikrobiologicznego punktu widzenia otrzymany po rozpuszczeniu produktu w fiolce roztwór, należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie natychmiast zużyty, za czas i warunki jego przechowywania przed podaniem odpowiada użytkownik i zwykle nie powinien być przechowywany dłużej niż przez 24 godziny w lodówce (2°C - 8°C), chyba że rozpuszczenie leku miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Roztwór otrzymany po rozpuszczeniu produktu wykazuje chemiczną i fizyczną stabilność do 72 godzin w lodówce (2°C - 8°C) i do 24 godzin w temperaturze pokojowej (9°C - 25°C).

Rozcieńczony roztwór

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie natychmiast zużyty, za czas i warunki jego przechowywania przed podaniem odpowiada użytkownik i zwykle nie powinien być przechowywany dłużej niż przez 24 godziny w lodówce (2°C - 8°C), chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Przygotowany roztwór do infuzji wykazuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres podany w Tabeli 1. Rozcieńczony roztwór produktu Polivy należy wyrzucić, jeśli czas przechowywania przekracza wartości graniczne podane w Tabeli 1.

Tabela 1 **Warunki, w jakich przygotowany do infuzji roztwór wykazuje stabilność chemiczną i fizyczną**

Rozcieńczalnik użyty do przygotowania roztworu do infuzji	Warunki przechowywania roztworu do infuzji¹
Sodu chlorek 9 mg/ml (0,9%)	Do 72 godzin w lodówce (2°C - 8°C) lub do 4 godzin w temperaturze pokojowej (9°C - 25°C)
Sodu chlorek 4,5 mg/ml (0,45%)	Do 72 godzin w lodówce (2°C - 8°C) lub do 8 godzin w temperaturze pokojowej (9°C - 25°C)
5% Glukoza	Do 72 godzin w lodówce (2°C - 8°C) lub do 8 godzin w temperaturze pokojowej (9°C - 25°C)

¹ Aby zapewnić stabilność produktu nie należy przekraczać podanych czasów przechowywania.