

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Polivy 30 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Polivy 140 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Polivy 30 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține polatuzumab vedotin 30 mg.

După reconstituire, fiecare ml conține polatuzumab vedotin 20 mg.

Polivy 140 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține polatuzumab vedotin 140 mg.

După reconstituire, fiecare ml conține polatuzumab vedotin 20 mg.

Polatuzumab vedotin este un conjugat anticorp-medicament compus din agentul antimetabolic monometil auristatin E (MMAE) conjugat covalent cu un anticorp monoclonal direcționat către CD79b (anticorp umanizat recombinant de tip imunoglobulină G1 [IgG1] produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN-ului recombinant).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare flacon de 30 mg de Polivy conține 1,8 mg polisorbata 20.

Fiecare flacon de 140 mg de Polivy conține 8,4 mg polisorbata 20.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Masă compactă liofilizată de culoare albă până la alb-cenușie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Polivy în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină și prednison (R-CHP) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), netratat anterior .

Polivy, în asociere cu bendamustină și rituximab, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) recidivat/refractor, care nu sunt candidați pentru transplantul de celule stem hematopoietice.

4.2 Doze și mod de administrare

Polivy se administrează numai sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății, cu experiență în diagnosticul și tratamentul pacienților oncologici.

Doze

Limfom difuz cu celulă mare B

Pacienți netratați anterior

Doza recomandată de Polivy este de 1,8 mg/kg, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă o dată la 21 de zile în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină și prednison (R-CHP) timp de 6 cicluri. Polivy, rituximab, ciclofosfamidă și doxorubicină pot fi administrate în orice ordine în Ziua 1 după administrarea prednisonului. Prednisonul este administrat în Zilele 1-5 ale fiecărui ciclu. Ciclurile 7 și 8 constau din rituximab în monoterapie.

Consultați rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru medicamentele chimioterapice administrate în asociere cu Polivy pentru pacienții cu DLBCL netratat anterior.

Pacienți recidivanți sau refractari

Doza recomandată de Polivy este de 1,8 mg/kg, administrat sub formă de perfuzie intravenoasă o dată la 21 zile în asociere cu bendamustină și rituximab, timp de 6 cicluri. Polivy, bendamustină și rituximab se pot administra în orice ordine în Ziua 1 a fiecărui ciclu. Atunci când se administrează cu Polivy, doza recomandată de bendamustină este de 90 mg/m²/zi în Ziua 1 și Ziua 2 a fiecărui ciclu, iar doza recomandată de rituximab este de 375 mg/m² în Ziua 1 a fiecărui ciclu. Din cauza experienței clinice limitate la pacienții tratați cu Polivy 1,8 mg/kg, la o doză totală >240 mg, se recomandă să nu se depășească doza de 240 mg/ciclu.

Pacienți netratați anterior și recidivanți sau refractari

Dacă pacientul nu a fost deja premedicat, premedicația cu un antihistaminic și un antipiretic trebuie administrată pacienților înaintea administrării Polivy.

Doze omise sau întârziate

Dacă ați omis o doză planificată de Polivy, aceasta trebuie administrată cât mai repede posibil, iar calendarul administrării trebuie ajustat astfel încât să se mențină un interval de 21 zile între doze.

Modificări ale dozei

Viteza de perfuzie a Polivy trebuie încetinită sau perfuzia trebuie întreruptă dacă pacientul manifestă o reacție la administrarea perfuziei. Polivy trebuie întrerupt imediat și definitiv dacă pacientul manifestă o reacție ce pune în pericol viața.

Există diferite modificări potențiale ale dozei de Polivy la pacienții cu DLBCL netratat anterior și la cei care sunt recidivanți sau refractari.

Pentru modificările dozei în controlul neuropatiei periferice (pct. 4.4), vezi Tabelul 1 de mai jos.

Tabelul 1 Modificări ale dozei de Polivy în cazul neuropatiei periferice (NP)

Indicație	Severitatea NP în Ziua 1 a oricărui ciclu	Modificarea dozei
DLBCL netratat anterior	Gradul 2 ^a	Neuropatie senzorială: • Reduceți doza de Polivy la 1,4 mg/kg. • Dacă Gradul 2 persistă sau reapare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, reduceți Polivy la 1,0 mg/kg. • Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg și Gradul 2 apare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, întrerupeți administrarea Polivy. Neuropatie motorie: • Întrerupeți dozele de Polivy până la ameliorarea la Grad ≤ 1. • Reîncepeți administrarea de Polivy la următorul ciclu cu 1,4 mg/kg. • Dacă doza este deja la 1,4 mg/kg și Gradul 2 apare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, întrerupeți administrarea Polivy până la îmbunătățirea la Grad ≤ 1. Reîncepeți Polivy la 1,0 mg/kg. • Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg și Gradul 2 apare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, întrerupeți administrarea Polivy. În cazul apariției concomitente a neuropatiei senzoriale și motorie, urmați cea mai severă recomandare prezentată mai sus.
	Gradul 3 ^a	Neuropatie senzorială: • Întrerupeți dozele de Polivy până la ameliorarea la Grad ≤ 2. • Reduceți doza de Polivy la 1,4 mg/kg. • Dacă doza este deja la 1,4 mg/kg, reduceți Polivy la 1,0 mg/kg. Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg, întrerupeți administrarea Polivy. Neuropatie motorie: • Întrerupeți dozele de Polivy până la ameliorarea la Grad ≤ 1. • Reîncepeți administrarea de Polivy la următorul ciclu cu 1,4 mg/kg. • Dacă doza este deja la 1,4 mg/kg și Gradul 2-3 apare, întrerupeți administrarea Polivy până la îmbunătățirea la Grad ≤ 1. Reîncepeți Polivy la 1,0 mg/kg. • Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg și Gradul 2-3 apare, întrerupeți administrarea Polivy. În cazul apariției concomitente a neuropatiei senzoriale și motorie, urmați cea mai severă recomandare prezentată mai sus.
	Gradul 4	Întrerupeți administrarea Polivy.

Indicație	Severitatea NP în Ziua 1 a oricărui ciclu	Modificarea dozei
R/R DLBCL	Gradul 2–3	Întrerupeți dozele de Polivy până la ameliorarea la Grad ≤ 1 . Dacă s-a ameliorat la Grad ≤ 1 în Ziua 14 sau înainte de aceasta, reluați Polivy la o doză redusă permanent de 1,4 mg/kg. Dacă a avut loc o reducere anterioară a dozei la 1,4 mg/kg, întrerupeți Polivy. Dacă nu s-a ameliorat la Grad ≤ 1 în Ziua 14 sau înainte de aceasta, întrerupeți Polivy.
	Gradul 4	Întrerupeți administrarea Polivy.

^a R-CHP poate continua să fie administrat.

Pentru modificările dozei în cazul controlului mielosupresiei (pct. 4.4), vezi Tabelul 2 de mai jos.

Tabelul 2 Modificări ale dozei de Polivy, chimioterapie și rituximab în controlul mielosupresiei

Indicație	Severitatea mielosupresiei în Ziua 1 a oricărui ciclu	Modificarea dozei
DLBCL netratat anterior	Gradul 3–4 Neutropenie	Întrerupeți întreg tratamentul până când ANC* se ameliorează la $> 1000/\mu\text{l}$. Dacă ANC se ameliorează la $> 1000/\mu\text{l}$ în Ziua 7 sau înainte de aceasta, reluați întregul tratament fără nicio reducere a dozei. Dacă ANC se ameliorează la $> 1000/\mu\text{l}$ după Ziua 7: • reluați întregul tratament; luați în considerare o reducere a dozei de ciclofosamidă și/sau doxorubicină cu 25-50%. • dacă ciclofosfamida și/sau doxorubicina sunt deja reduse cu 25%, luați în considerare reducerea unuia sau a ambelor medicamente la 50%.
	Gradul 3–4 Trombocitopenie	Întrerupeți întreg tratamentul până când nivelul trombocitelor se ameliorează la $> 75000/\mu\text{l}$. Dacă nivelul trombocitelor se ameliorează la $> 75000/\mu\text{l}$ în Ziua 7 sau înainte de aceasta, reluați întregul tratament fără nicio reducere a dozei. Dacă nivelul trombocitelor se ameliorează la $> 75000/\mu\text{l}$ după Ziua 7: • reluați întregul tratament; luați în considerare o reducere a dozei de ciclofosamidă și/sau doxorubicină cu 25-50%. • dacă ciclofosfamida și/sau doxorubicina sunt deja reduse cu 25%, luați în considerare reducerea unuia sau a ambelor medicamente la 50%.
DLBCL R/R	Gradul 3-4 Neutropenie ¹	Întrerupeți tot tratamentul până când valoarea ANC revine la $> 1000/\mu\text{l}$. Dacă valoarea ANC revine la $> 1000/\mu\text{l}$ în Ziua 7 sau înainte de Ziua 7, reluați tot tratamentul fără nicio reducere suplimentară a dozelor. Dacă valoarea ANC revine la $> 1000/\mu\text{l}$ după Ziua 7: • reluați tot tratamentul cu o reducere a dozei de bendamustină de la $90 \text{ mg}/\text{m}^2$ la $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ sau de la $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ la $50 \text{ mg}/\text{m}^2$.
	Gradul 3-4 Trombocitopenie ¹	Întrerupeți tot tratamentul până când valoarea trombocitelor revine la $> 75000/\mu\text{l}$. Dacă valoarea trombocitelor revine la $> 75000/\mu\text{l}$ în Ziua 7 sau înainte de Ziua 7, reluați tot tratamentul fără nicio reducere a dozelor. Dacă valoarea trombocitelor revine la $> 75000/\mu\text{l}$ după Ziua 7: • reluați tot tratamentul cu o reducere a dozei de bendamustină de la $90 \text{ mg}/\text{m}^2$ la $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ sau de la $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ la $50 \text{ mg}/\text{m}^2$. • dacă a avut loc o reducere anterioară a dozei de bendamustină la $50 \text{ mg}/\text{m}^2$, întrerupeți tot tratamentul.

¹În situația în care cauza primară este datorată limfomului, poate să nu fie necesară reducerea dozei de bendamustină.

*ANC: număr absolut de neutrofile

Pentru modificări ale dozei în cazul controlului reacțiilor legate de perfuzie (pct. 4.4), vezi Tabelul 3 de mai jos.

Tabelul 3: Modificări ale dozei de Polivy în cazul reacțiilor legate de perfuzie (IRR)

Indicație	Severitatea IRR în Ziua 1 a oricărui ciclu	Modificarea dozei
DLBCL netratat anterior și DLBCL R/R	Gradul 1–3 IRR	Întrerupeți perfuzia de Polivy și administrați tratament de susținere. Pentru primul caz de wheezing grad 3, bronhospasm, sau urticarie generalizată, întrerupeți permanent Polivy. În cazul wheezing-ului sau urticariei de grad 2 recurente, sau pentru recurența oricăror simptome de grad 3, întrerupeți permanent Polivy. În caz contrar, la rezolvarea completă a simptomelor, perfuzia poate fi reluată la 50% din rata atinsă înainte de întrerupere. În absența reacțiilor asociate perfuziei, rata perfuziei poate creștea în trepte cu câte 50 mg/oră la fiecare 30 minute. Pentru următorul ciclu, administrați în perfuzie Polivy timp de 90 minute. Dacă nu apar reacții legate de perfuzie, perfuziile ulterioare pot fi administrate timp de 30 minute. Administrați premedicație pentru toate ciclurile.
	Gradul 4 IRR	Întrerupeți perfuzia de Polivy imediat. Administrați tratament de susținere. Întrerupeți permanent Polivy.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de Polivy la pacienții cu vârstă ≥ 65 ani (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Polivy la pacienții cu clearance-ul creatininei (Cl_{cr}) ≥ 30 ml/minut. Nu a fost stabilită o doză recomandată pentru pacienții cu $Cl_{cr} < 30$ ml/minut din cauza datelor limitate.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Trebuie evitată administrarea de Polivy la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (bilirubina mai mare de $1,5 \times$ valoarea superioară de referință [ULN]).

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de Polivy la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina mai mare de ULN și mai mică sau egală cu $1,5 \times$ ULN sau cu aspartat aminotransferaza [AST] $> ULN$).

La populația studiată cu insuficiență hepatică ușoară (definite ca AST sau ALT $> 1,0$ până la $2,5 \times$ ULN sau bilirubina totală $> 1,0$ până la $1,5 \times$ ULN), a fost o creștere de cel mult 40% a expunerii MMAE neconjugat, ceea ce nu a fost considerat clinic semnificativ.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la pacienții cu vârstă sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Polivy este pentru administrare intravenoasă.

Doza inițială de Polivy trebuie administrată ca o perfuzie intravenoasă cu durată de 90 minute. Pacienții trebuie monitorizați pentru IRR/reacții de hipersensibilitate în timpul administrării perfuziei și cel puțin 90 minute după terminarea dozei inițiale.

Dacă prima perfuzie este bine tolerată, următoarea doză de Polivy poate fi administrată ca o perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute și pacienții trebuie să fie monitorizați pe durata perfuziei și cel puțin 30 minute după finalizarea perfuziei.

Polivy trebuie reconstituit și diluat folosind o tehnică aseptică sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății. Trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă printr-o linie de perfuzie dedicată, prevăzută cu un filtru apirogen, steril, montat în linie sau încorporat (dimensiunea porilor de 0,2 sau 0,22 micrometri), cu captare redusă de proteine, și cu un cateter. Polivy nu trebuie administrat prin injecție intravenoasă rapidă sau în bolus.

Pentru instrucțiuni de reconstituire și diluare a medicamentului înaintea administrării, vezi pct. 6.6.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Polivy conține o componentă citotoxică, care este atașată covalent de anticorpus monoclonal. Urmăriți procedurile adecvate de manipulare și eliminare (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Infecții active severe (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

În scopul de a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, denumirea comercială și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate.

Mielosupresie

S-au raportat cazuri grave și severe de neutropenie și neutropenie febrile la pacienții tratați cu Polivy încă din timpul primului ciclu terapeutic. Administrarea profilactică de factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) a fost necesară pe parcursul dezvoltării clinice și trebuie luată în considerare. De asemenea, la administrarea Polivy poate apărea trombocitopenia de gradul 3 sau 4, sau anemia. Hemoleucograma completă trebuie monitorizată înaintea administrării fiecărei doze de Polivy. În cazul pacienților cu neutropenie și/sau trombocitopenie de gradul 3 sau 4 trebuie avută în vedere o monitorizare mai frecventă a analizelor de laborator și/sau întârzierea sau întreruperea administrării de Polivy (vezi pct. 4.2).

Neuropatie periferică (NP)

S-a raportat NP la pacienții tratați cu Polivy încă din timpul primului ciclu terapeutic, iar riscul crește odată cu dozele secvențiale. Pacienții cu NP preexistentă pot resimți o agravare a acestei afecțiuni. NP raportată în cazul tratamentului cu Polivy este predominant NP senzitivă. Cu toate acestea, s-a raportat și NP motorie și senzorio-motorie. Pacienții trebuie monitorizați pentru simptome ale NP precum hipoestezia, hiperestezia, parestezia, disestezia, durerea neuropată, senzațiile de arsură, slăbiciune musculară sau perturbări ale mersului. Pacienții care prezintă NP nouă sau care se agravează pot necesita o întârziere, o reducere a dozei sau o întrerupere a tratamentului cu Polivy (vezi pct. 4.2).

Infecții

Infecțiile grave, care pun în pericol viața sau care sunt letale, inclusiv infecțiile oportuniste, cum ar fi pneumonia (inclusiv *pneumocystis jirovecii* și alte pneumonii fungice), bacteriemia, sepsisul, infecțiile herpetice și infecțiile cu citomegalovirus au fost raportate la pacienții tratați cu Polivy (vezi pct. 4.8). S-au raportat reactivări ale unor infecții latente. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pe durata tratamentului pentru semne ale unor infecții bacteriene, fungice sau virale și trebuie să ceară sfatul medicului dacă apar semne sau simptome. Trebuie luată în considerare profilaxia antiinfecțioasă pe durata tratamentului cu Polivy. Polivy nu trebuie administrat în prezența unei infecții active grave. Polivy și orice chimioterapie concomitentă trebuie întrerupte la pacienții care dezvoltă infecții grave.

Virusul imunodeficienței umane (HIV)

Polivy nu a fost evaluat la pacienții cu HIV. Referitor la administrarea concomitentă de inhibitori CYP3A, a se vedea pct. 4.5.

Imunizarea

Vaccinurile cu virus viu sau viu atenuat nu trebuie administrate concomitent cu tratamentul. Nu au fost efectuate studii la pacienții care au fost imunizați recent cu un vaccin cu virus viu.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP)

S-a raportat LMP în cadrul tratamentului cu Polivy (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru modificări neurologice, cognitive sau comportamentale noi sau care se agravează, care pot sugera apariția LMP. Polivy și orice chimioterapie concomitentă trebuie menținute dacă se suspectează LMP și întrerupte definitiv dacă diagnosticul se confirmă.

Sindromul de liză tumorală (SLT)

Pacienții cu un grad mare de încărcare tumorală și tumori cu un ritm de proliferare rapid pot fi expuși unui risc crescut de SLT. Trebuie luate măsuri corespunzătoare/profilaxie în conformitate cu orientările locale înaintea începerii tratamentului cu Polivy. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru SLT pe durata tratamentului cu Polivy.

Reacții legate de perfuzie

Tratamentul cu Polivy poate cauza IRR, incluzând cazuri grave. Au apărut IRR întârziate, cel mai târziu la 24 de ore după tratamentul cu Polivy. Trebuie administrat un antihistaminic și un antipiretic înainte de administrarea Polivy și monitorizați pacienții cu atenție pe parcursul perfuziei. Dacă apare o IRR, întrerupeți perfuzia și instituți control medical corespunzător (vezi pct. 4.2).

Toxicitate embriofetală

Pe baza mecanismului de acțiune și a studiilor nonclinice, Polivy poate fi dăunător fătului atunci când se administrează unei femei însărcinate (vezi pct. 5.3). Femeile însărcinate trebuie sfătuite cu privire la riscul pentru făt.

Pacientele cu potențial fertil trebuie sfătuite să folosească metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului cu Polivy și timp de cel puțin 9 luni după ultima doză (vezi pct. 4.6). Pacienții cu partenere având potențial fertil trebuie sfătuiți să folosească metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului cu Polivy și timp de cel puțin 6 luni după ultima doză (vezi pct. 4.6).

Fertilitatea

În studiile nonclinice, polatuzumab vedotin a avut ca efect toxicitatea testiculară, și poate afecta funcția reproducătoare și fertilitatea masculină (vezi pct. 5.3). Așadar, bărbații tratați cu acest medicament sunt sfătuiți să-și conserve și să-și păstreze probe de spermă anterior tratamentului (vezi pct. 4.6).

Vârștnici

Dintre cei 435 pacienți cu DLBCL netratați anterior, tratați cu Polivy în asociere cu R-CHP în studiul GO39942, 227 (52,2%) aveau vârsta ≥ 65 de ani. Pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani au avut o incidență a reacțiilor adverse grave de 39,2% și 28,4% la pacienții cu vârsta < 65 de ani. S-a observat o incidență similară a reacțiilor adverse grave la pacienții vârstnici din brațul de tratament cu R-CHOP.

Dintre cei 151 de pacienți cu DLBCL tratați anterior, tratați cu Polivy în asociere cu bendamustină și rituximab (BR), în studiul GO29365, 103 (68%) aveau vârsta ≥ 65 ani. Pacienții cu vârsta ≥ 65 ani au avut o incidență similară de reacții adverse grave (55%) cu pacienții cu vârsta < 65 ani (56%). Studiile clinice cu Polivy nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta ≥ 65 ani, pentru a determina dacă aceștia răspund diferit de pacienții mai tineri.

Toxicitate hepatică

La pacienții tratați cu Polivy au fost observate cazuri grave de toxicitate hepatică compatibile cu leziunile hepatocelulare, inclusiv creșteri ale valorilor transaminazelor și/sau bilirubinei (vezi pct. 4.8). Bolile hepatice preexistente, valorile inițiale crescute ale enzimelor hepatice, și medicamentele administrate concomitent pot crește acest risc. Valorile enzimelor hepatice și bilirubinei trebuie monitorizate (vezi pct. 4.2).

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține polisorbate 20. Fiecare flacon de Polivy 30 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 1,8 mg polisorbate 20. Fiecare flacon de Polivy 140 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 8,4 mg polisorbate 20, care este echivalent cu 1,2 mg/ml. Polisorbate 20 poate determina reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate la om studii clinice dedicate de interacțiune medicament-medicament cu polatuzumab vedotin.

Interacțiuni cu medicamente administrate concomitent care sunt inhibitori, substraturi sau inductori ai CYP3A4 sau medicamente administrate concomitent care sunt inhibitori ai P-gp

Pe baza simulărilor modelelor farmacocinetice fiziologice ale MMAE eliberat din polatuzumab vedotin, inhibitorii puternici ai CYP3A4 și inhibitorii ai P-gp (de exemplu, ketoconazol) pot crește aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a MMAE neconjugat cu 48%. Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente cu inhibitorii ai CYP3A4. Pacienții cărora li se administrează concomitent inhibitorii puternici ai CYP3A4 (de exemplu, boceprevir, claritromicină, cobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicină, voriconazol) trebuie monitorizați cu mai multă atenție pentru semne ale toxicităților.

MMAE neconjugat nu se așteaptă să modifice ASC a medicamentelor administrate concomitent care sunt substraturi ale CYP3A4 (de exemplu, midazolam).

Inductorii puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, sunătoare [*Hypericum perforatum*]) pot scădea expunerea MMAE neconjugat.

Interacțiunile medicamentelor rituximab, bendamustină, ciclofosfamidă și doxorubicină în asociere cu polatuzumab vedotin

Farmacocinetica (FK) rituximabului, bendamustinei, ciclofosfamidei, doxorubicinei nu este afectată de administrarea concomitentă cu polatuzumab vedotin. Rituximab administrat concomitent este asociat cu o creștere a ASC plasmatică a MMAE conjugat cu anticorp (acMMAE) cu 24% și o scădere a ASC plasmatică a MMAE neconjugat cu 37%, pe baza analizei farmacocinetice a populației. ASC plasmatică a acMMAE și MMAE neconjugat pentru Polivy plus R-CHP este în concordanță cu cea din alte studii ale Polivy. Nu este necesară ajustarea dozei.

Bendamustina nu afectează ASC plasmatică a acMMAE și MMAE neconjugat.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/Contracepția la bărbați și femei

Femei

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie sfătuite să folosească metode contraceptive eficace pe durata tratamentului cu polatuzumab vedotin și timp de cel puțin 9 luni după ultima doză.

Bărbați

Pacienții cu partenere având potențial fertil trebuie sfătuiți să folosească metode contraceptive eficace pe durata tratamentului cu polatuzumab vedotin și timp de cel puțin 6 luni după ultima doză.

Sarcina

Nu există date privind administrarea de Polivy la femeile însărcinate. Studiile efectuate la animal au arătat toxicitate pentru reproducere (vezi pct. 5.3). Pe baza mecanismului de acțiune și studiilor nonclinice, polatuzumab vedotin poate avea efecte nocive asupra fătului atunci când este administrat la o femeie gravidă. În cazul femeilor cu potențial fertil, trebuie verificat status-ul de sarcină, înainte de tratament. Polivy nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode contraceptive decât dacă beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se știe dacă polatuzumab vedotin sau metaboliții acestuia se elimină în laptele matern uman. Nu poate fi exclus riscul la copiii alăptați. Femeile trebuie să întrerupă alăptarea în timpul tratamentului cu Polivy și cel puțin 3 luni după ultima doză.

Fertilitatea

În studiile nonclinice, polatuzumab vedotin a avut ca efect toxicitatea testiculară, și poate afecta funcția reproducătoare și fertilitatea masculină (vezi pct. 5.3).

Așadar, bărbații tratați cu acest medicament sunt sfătuiți să-și conserve și să-și păstreze probe de spermă anterior tratamentului. Bărbații tratați cu Polivy sunt sfătuiți să nu conceapă un copil pe durata tratamentului și până la 6 luni după ultima doză.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Polivy are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În timpul tratamentului cu Polivy pot apărea IRR, NP, fatigabilitate și amețeli (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Siguranța Polivy a fost evaluată la 435 de pacienți în studiul GO39942 (POLARIX). RA descrise la pct. 4.8 au fost identificate:

- în timpul tratamentului și monitorizării pacienților cu DLBCL netratați anterior din studiul clinic pivot GO39942 (POLARIX), cărora li s-a administrat Polivy plus R-CHP (n=435) sau R-CHOP (n=438). În grupul Polivy plus R-CHP, 91,7% au primit 6 cicluri de Polivy comparativ cu 88,5% dintre pacienții care au primit 6 cicluri de vincristină în grupul R-CHOP.

La pacienții cu DLBCL netratați anterior, tratați cu Polivy plus R-CHP:

- Cele mai frecvente reacții adverse la medicament (RA) raportate ($\geq 30\%$) la pacienții tratați cu Polivy plus R-CHP pentru DLBCL netratată anterior au fost neuropatia periferică (52,9%), greața (41,6%), neutropenia (38,4%) și diareea (30,8%).
- S-au raportat reacții adverse grave la 24,1% dintre pacienții tratați cu Polivy plus R-CHP.
- Cele mai frecvente reacții adverse grave raportate la $\geq 5\%$ dintre pacienți au fost neutropenia febrilă (10,6%) și pneumonia (5,3%).
- RA care au dus la întreruperea schemei de tratament la $> 1\%$ dintre pacienții tratați cu Polivy plus R-CHP a fost pneumonia (1,1%).

Siguranța Polivy a fost evaluată la 151 de pacienți în studiul GO29365. RA descrise la pct. 4.8 au fost identificate:

- în timpul tratamentului și monitorizării pacienților cu DLBCL (n=151) care au urmat anterior tratament, incluși în studiul clinic pivot GO29365. Aceștia includ pacienții din faza de preincludere (n=6), cei randomizați (n=39) și pacienții din extensia cohortei (n=106), cărora li s-a administrat Polivy plus BR, în comparație cu pacienții randomizați (n=39) cărora li s-a administrat numai BR. Pacienții din brațele de tratament au primit un număr median de 5 cicluri terapeutice, în timp ce pacienții randomizați în brațul comparator au primit un număr median de 3 cicluri terapeutice.

La pacienții cu DLBCL tratați anterior, tratați cu Polivy plus BR:

- Cele mai frecvente RA ($\geq 30\%$) raportate (toate gradele) la pacienții cu DLBCL tratați anterior, tratați cu Polivy plus BR au fost neutropenia (45,7%), diareea (35,8%), greața (33,1%) trombocitopenia (32,5%), anemia (31,8%) și neuropatia periferică (30,5%).
- Reacțiile adverse severe au fost raportate la 41,% din pacienții tratați cu Polivy plus BR.
- Cele mai frecvente reacții adverse grave raportate la $> 5\%$ dintre pacienți au fost neutropenie febrilă (10,6%), sepsis (9,9%), pneumonie (8,6%) și pirexie (7,9%).
- RA care au dus la întreruperea regimului terapeutic la $>5\%$ din pacienții tratați cu Polivy plus BR a fost trombocitopenia (7,9%).

Listă tabelară a RA din studiile clinice

RA de la 586 pacienți tratați cu Polivy sunt prezentate în Tabelul 4. RA sunt enumerate mai jos în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și categorii de frecvență. Categoria de frecvență corespunzătoare fiecărei reacții adverse se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$), foarte rare ($<1/10000$). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4 Lista tabulară a RA la pacienții tratați cu Polivy în studiile clinice

Infecții și infestări	
Foarte frecvente	pneumonie ^a , infecție a tractului respirator superior
Frecvente	sepsis ^a , infecție cu virusul herpetic ^a , infecție cu virusul citomegalic, infecție a tractului urinar ^c
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	neutropenie febrilă, neutropenie, trombocitopenie, anemie, leucopenie
Frecvente	limfopenie, pancitopenie
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	hipopotasemie, apetit scăzut
Frecvente	hipocalcemie, hipoalbuminemie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	neuropatie periferică
Frecvente	amețeli
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente	vedere încețoșată ^b
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	tuse
Frecvente	pneumonită, dispnee ^c
Tulburări gastrointestinale	
Foarte frecvente	diaree, greață, constipație, vărsături, mucozită ^c , dureri abdominale
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	alopecie ^c
Frecvente	prurit, infecții ale pielii ^c , erupție cutanată tranzitorie ^c , xerodermie ^c
Tulburări musculo-scheletice	
Frecvente	artralgie, mialgie ^c
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	pirexie, fatigabilitate, astenie
Frecvente	edem periferic ^c , frisoane
Investigații	
Foarte frecvente	scădere în greutate
Frecvente	creșteri ale valorilor transaminazelor, creșterea lipazei ^b , hipofosfatemie

Leziuni, otrăviri și complicații procedurale	
Foarte frecvente	reacție la administrarea perfuziei ^b

^a RA asociate cu evoluție letală

^b RA observate doar în DLBCL recidivat sau refractar.

^c RA observate doar în DLBCL netratat anterior.

RA listate au fost observate atât în DLBCL netratat anterior cât și în DLBCL recidivat sau refractar, exceptând cazul în care este indicat cu note în subsolul paginii.

RA rare și foarte rare: niciuna

Descrierea reacțiilor adverse selectate din studiile clinice

Mielosupresie

În studiul clinic controlat cu placebo, GO39942 (POLARIX), 0,5% dintre pacienții din grupul Polivy plus R-CHP au întrerupt tratamentul de studiu din cauza neutropeniei. Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul de studiu în brațul cu R-CHOP din cauza neutropeniei. Evenimentele de trombocitopenie au dus la întreruperea tratamentului de studiu la 0,2% dintre pacienții din brațul de tratament cu Polivy plus R-CHP în comparație cu, niciun pacient din brațul R-CHOP. Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza anemiei atât în brațul Polivy plus R-CHP, cât și în brațul R-CHOP.

În studiul clinic deschis GO29365, 4% din pacienții din grupurile de tratament cu Polivy plus BR au întrerupt administrarea Polivy din cauza neutropeniei, față de 2,6% din pacienții din grupul tratat cu BR care au întrerupt tratamentul din cauza neutropeniei. Cazurile de trombocitopenie au dus la întreruperea tratamentului la 7,9% din pacienții din grupurile tratate cu Polivy plus BR și 5,1% din pacienții din grupul tratat cu BR. Nu au existat pacienți care să întrerupă tratamentul din cauza anemiei, nici în grupurile tratate cu Polivy plus BR, nici în cel tratat cu BR. În grupurile de tratament cu Polivy plus BR au fost raportate neutropenie de grad 3 sau mai mare, trombocitopenie și anemie la 40,4%, 25,8% și, respectiv 12,6% dintre pacienți.

Neuropatie periferică (NP)

În studiul clinic controlat cu placebo GO39942 (POLARIX), în brațul de tratament cu Polivy plus R-CHP, s-a raportat NP de gradul 1, 2 și 3 la 39,1%, 12,2% și respectiv, 1,6% din pacienți. În grupul tratat cu R-CHOP, s-au raportat evenimente de NP de gradul 1, 2 și 3 la 37,2%, 15,5% și respectiv, 1,1% din pacienți. Nu au fost raportate cazuri de NP de gradele 4-5 nici în brațul de tratament cu Polivy plus R-CHP, nici în cel de tratament cu R-CHOP. În brațul de tratament cu Polivy plus R-CHP, 0,7% dintre pacienți au întrerupt tratamentul de studiu din cauza NP, comparativ cu 2,3% în brațul tratat cu R-CHOP. Reducerea dozei de tratament de studiu din cauza NP a fost necesară la 4,6% dintre pacienți în brațul de tratament cu Polivy plus R-CHP, comparativ cu 8,2% în brațul tratat cu R-CHOP. Intervalul de timp median până la debutul primului eveniment de NP a fost de 2,27 luni în brațul de tratament cu Polivy plus R-CHP, comparativ cu 1,87 luni în brațul tratat cu R-CHOP. La data limită pentru colectarea rezultatelor clinice, evenimentele NP erau remise la 57,8% dintre pacienți în brațul de tratament cu Polivy plus R-CHP comparativ cu 66,9% dintre pacienții brațului tratat cu R-CHOP. Durata mediană până la rezoluția neuropatiei periferice a fost de 4,04 luni în brațul de tratament cu Polivy plus R-CHP, comparativ cu 4,6 luni în brațul de tratament cu R-CHOP.

În cadrul unui studiu cu design deschis, GO29365, în grupurile tratate cu Polivy plus BR, au fost raportate evenimente de NP de gradul 1 și de gradul 2 la 15,9% și, respectiv, la 12,6% dintre pacienți. În grupul de tratament cu BR, evenimentele de gradul 1 și de gradul 2 au fost raportate la 2,6% și, respectiv, 5,1% dintre pacienți. În grupurile tratate cu Polivy plus BR s-a raportat un eveniment de NP de grad 3 și niciun pacient nu a raportat evenimente de NP din grupul tratat cu BR. Nu s-au raportat cazuri de NP de gradele 4-5 nici în grupurile tratate cu Polivy plus BR, nici în cel tratat doar cu BR. 2,6% din pacienți au întrerupt tratamentul cu Polivy din cauza NP și 2,0% din pacienți au redus doza de Polivy din cauza NP. În grupul tratat cu BR nu au existat pacienți care să întrerupă tratamentul sau să reducă doza din cauza NP. În grupurile tratate cu Polivy plus BR, intervalul median de timp până la debutul primului eveniment de NP a fost la 1,6 luni, și 39,1% din pacienții cu cazuri de NP au raportat soluționarea acestora.

Infecții

Într-un studiu controlat cu placebo, GO39942 (POLARIX), infecțiile, inclusiv pneumonie și alte tipuri de infecții, au fost raportate la 49,7% dintre pacienții brațului de tratament cu Polivy plus R-CHP și de 42,7% dintre pacienții brațului de tratament cu R-CHOP. Infecțiile de gradele 3-4 au fost înregistrate la 14,0% dintre pacienții grupului tratat cu Polivy plus R-CHP și la 11,2% dintre pacienții grupului tratat cu R-CHOP. În brațul de tratament cu Polivy plus R-CHP, infecțiile grave au fost raportate la 14,0% dintre pacienți, iar infecțiile fatale, la 1,1% dintre pacienți. În brațul de tratament cu R-CHOP, infecțiile grave au fost raportate la 10,3% dintre pacienți, iar infecțiile fatale, la 1,4% dintre pacienți. În brațul de tratament cu Polivy plus R-CHP, 7 pacienți (1,6%) au întrerupt tratamentul din cauza infecției, comparativ cu 10 pacienți (2,3%) din brațul de tratament cu R-CHOP.

Într-un studiu deschis, GO29365, infecțiile, inclusiv pneumonia și alte tipuri de infecții, au fost raportate la 48,3% din pacienții din grupurile tratate cu Polivy plus BR și la 51,3% din pacienții din grupul tratat cu BR. În grupurile tratate cu Polivy plus BR, incidența infecțiilor severe a fost de 27,2% din pacienți, iar incidența infecțiilor fatale a fost de 6,6% din pacienți. În grupul tratat cu BR, au fost raportate infecții severe la 30,8% din pacienți, și infecții fatale la 10,3% din pacienți. Patru pacienți (2,6%) din grupurile tratate cu Polivy plus BR a întrerupt tratamentul din cauza infecțiilor, comparativ cu 2 pacienți (5,1%) din grupul tratat cu BR.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP)

În studiul controlat cu placebo GO39942 (POLARIX) nu a fost raportat niciun caz de LMP.

Într-un studiu deschis, GO29365, un caz de LMP, care a fost fatală, a apărut la un pacient tratat cu Polivy plus bendamustină și obinituzumab. Acest pacient avusese trei linii terapeutice anterioare care au inclus anticorpi anti-CD20.

Toxicitate hepatică

Într-un studiu controlat cu placebo, GO39942 (POLARIX), apariția toxicității hepatice a fost raportată la 10,6% dintre pacienții brațului de tratament cu Polivy plus R-CHP și la 7,3% dintre pacienții brațului tratat cu R-CHOP. În brațul de tratament cu Polivy plus R-CHP, cele mai multe evenimente au fost de gradele 1-2 (8,7%); evenimentele de gradul 3 au fost raportate la 1,8% dintre pacienți. Nu s-au raportat evenimente de gradul 4 sau 5. Evenimentele de toxicitate hepatică gravă au fost raportate la 1 pacient (0,2%) și au avut caracter reversibil.

Într-un alt studiu, au fost raportate două cazuri de toxicitate hepatică gravă (leziuni hepatocelulare și steatoză hepatică), acestea fiind reversibile.

Toxicitate gastrointestinală

Într-un studiu controlat cu placebo, GO39942 (POLARIX) au fost raportate evenimente de toxicitate gastrointestinală la 76,1% dintre pacienții brațului tratat cu Polivy plus R-CHP, comparativ cu 71,9% dintre pacienții brațului de tratament cu R-CHOP. Cele mai multe evenimente au fost de gradele 1-2, iar evenimentele de grad ≥ 3 au fost raportate la 9,7% dintre pacienții brațului tratat cu Polivy plus R-CHP, comparativ cu 8,2% dintre pacienții brațului de tratament cu R-CHOP. Cele mai frecvente evenimente de toxicitate gastrointestinală au fost greața și diareea.

Într-un studiu deschis, GO29365, au fost raportate evenimente de toxicitate gastrointestinală la 72,8% din pacienții din grupurile tratate cu Polivy plus BR comparativ cu 66,7% din pacienții din grupul tratat cu BR. Cele mai multe evenimente au fost de gradele 1-2, iar evenimentele de gradele 3-4 au fost raportate la 16,5% din pacienții din grupurile tratate cu Polivy plus BR comparativ cu 12,9% din pacienții din grupul tratat cu BR. Cele mai frecvente evenimente de toxicitate gastrointestinală au fost diareea și greața.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență privind supradozajul în studiile clinice la om. Cea mai ridicată doză testată până acum este de 2,4 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă; a fost asociată cu o frecvență crescută și severitate a evenimentelor de NP. Pacienții cu supradozaj trebuie să întrerupă imediat administrarea perfuziei și trebuie să fie monitorizați cu atenție.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice; alte medicamente antineoplazice; anticorpi monoclonali, codul ATC: L01FX14

Mecanism de acțiune

Polatuzumab vedotin este un conjugat anticorp-medicament ce țintește CD79b și care transmite preferențial un agent antimitotic puternic (monometil auristatin E sau MMAE) către celulele B, ceea ce duce la distrugerea celulelor B maligne. Molecula de polatuzumab vedotin este alcătuită din MMAE legat covalent de un anticorp monoclonal umanizat de tip imunoglobulină G1 printr-un linker de clivare. Anticorpul monoclonal se leagă cu o afinitate și selectivitate ridicată de CD79b, o componentă de la suprafața celulei a receptorului celulelor B. Expresia CD79b este limitată la celulele normale din linia de celule B (cu excepția celulelor plasmactice) și la celulele B maligne; expresia are loc în > 95% din cazurile de limfom difuz cu celule B mari. După legarea de CD79b, polatuzumab vedotin este internalizat rapid, iar linker-ul este clivat de proteazele lizozomale pentru a permite transportul intracelular al MMAE. MMAE se leagă de microtuburi și distruge celulele proliferante prin inhibarea diviziunii celulare și inducerea apoptozei.

Efecte farmacodinamice

Electrofiziologie cardiacă

Polatuzumab vedotin nu a prelungit intervalul mediu QTc în nicio măsură relevantă clinic pe baza datelor obținute la EKG în două studii deschise la pacienții cu tumori maligne cu celule B tratate anterior, în care s-a administrat doza recomandată.

Eficacitate și siguranță clinică

DLBCL netratat anterior

Eficacitatea Polivy a fost evaluată în cadrul unui studiu internațional, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (POLARIX, GO39942), derulat la 879 pacienți cu DLBCL netratat anterior.

Pacienții eligibili au avut vârste cuprinse între 18 și 80 de ani, un scor IPI de 2-5 și status de performanță ECOG 0-2. Histologiile au inclus DLBCL (nespecificat altfel [*not otherwise specified*, NOS], limfom cu celule B activate [*activated B-cell*, ABC], limfom cu celule B ale centrului germinal [*germinal center B-cell*, GCB]), limfoame cu celule B de grad înalt [*high-grade B-cell lymphoma*, HGBL] (NOS, cu mutații în două și în trei gene) și alte subtipuri de limfom cu celule B mari (pozitiv pentru virusul EBV, bogat în limfocite T/histiocite). Pacienții nu prezentau limfom al SNC diagnosticat sau neuropatie periferică de grad >1.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra Polivy plus R-CHP sau R-CHOP timp de șase cicluri a câte 21 de zile, urmate de două cicluri suplimentare de rituximab în monoterapie, în ambele brațe de tratament. Pacienții au fost stratificați în funcție de scorul IPI (2 comparativ cu 3-5), prezența sau absența masei tumorale mari (leziune $\geq 7,5$ cm) și regiunea geografică.

Polivy a fost administrat pe cale intravenoasă, în doză de 1,8 mg/kg în Ziua 1 a ciclurilor 1-6. Regimurile R-CHP sau R-CHOP au fost administrate începând din Ziua 1 în ciclurile 1-6, fiind urmate de rituximab în monoterapie în Ziua 1 a ciclurilor 7-8. Dozele din fiecare braț de tratament s-au administrat conform următoarelor scheme:

- Brațul de tratament cu Polivy + R-CHP: Polivy 1,8 mg/kg, rituximab 375 mg/m², ciclofosfamidă 750 mg/m², doxorubicină 50 mg/m² și prednison 100 mg/zi, în Zilele 1-5 ale fiecărui ciclu, pe cale orală
- Brațul de tratament cu R-CHOP: rituximab 375 mg/m², ciclofosfamidă 750 mg/m², doxorubicină 50 mg/m², vincristină 1,4 mg/m² și prednison 100 mg/zi, în Zilele 1-5 ale fiecărui ciclu, pe cale orală

Cele două grupuri de tratament au fost în general echilibrate din punct de vedere al caracteristicilor demografice și al caracteristicilor bolii, la momentul înrolării. Vârsta mediană a fost de 65 de ani (interval 19-80 ani), 53,6% dintre pacienți au fost de rasă caucaziană și 53,8% au fost de sex masculin; 43,8% au avut masă tumorală mare, 38,0% au avut un scor IPI de 2, 62,0% un scor IPI de 3-5 și 88,7%, boală în stadiul 3 sau 4. Pentru 211 pacienți, rezultatele nu au evidențiat o celulă de origine (*cell of origin*, COO). Dintre pacienții evaluabili din punct de vedere al COO (n=688), 33,1% au avut DLBCL de tip ABC și 52,7% dintre pacienți au avut DLBCL de tip GCB conform profilului de expresie genică.

Principalul criteriu de evaluare al studiului a fost supraviețuirea fără progresie determinată de investigator. Durata mediană a urmăririi a fost de 28,2 luni. Rezultatele cu privire la eficacitate sunt rezumate în Tabelul 5 și în Figura 1.

Tabelul 5 Rezumatul datelor de eficacitate la pacienții cu DLBCL netratat anterior din studiul GO39942 (POLARIX)

	Polivy + R-CHP N=440	R-CHOP N=439
Obiectivul primar		
Supraviețuirea fără progresie ^{1,*}		
Numărul (%) de pacienți cu evenimente	107 (24,3%)	134 (30,5%)
RR [Î 95%]	0,73 [0,57, 0,95]	
valoarea p ^{3,**}	0,0177	
SFP estimată la 2-ani	76,7	70,2
[Î 95%]	[72,65, 80,76]	[65,80, 74,61]
Obiectivele finale secundare		
Supraviețuirea fără evenimente (SFE _{eff}) ¹		
Numărul (%) de pacienți cu evenimente	112 (25,5%)	138 (31,4%)
RR [Î 95%]	0,75 [0,58, 0,96]	
valoarea p ^{3,**}	0,0244	
Rata de răspuns obiectiv (RRO) la sfârșitul tratamentului ²		
Pacienți care au răspuns la tratament (%) (RC, RP)	376 (85,5%)	368 (83,8%)
Diferențe ale ratei de răspuns (%) [Î 95%]	1,63 [-3,32, 6,57]	
Răspuns complet (%) (RC) Rate ^{2,*}		
Pacienți care au răspuns la tratament (%)	343 (78,0%)	325 (74,0%)
Diferențe ale ratei de răspuns (%) [Î 95%]	3,92 [-1,89, 9,70]	
Răspuns parțial (%) (RP)	33 (7,5%)	43 (9,8%)
Î 95% Clopper-Pearson	[5,22, 10,37]	[7,18, 12,97]

INV: Investigator; BICR: evaluare centrală independentă în regim orb (*blinded independent central review*); Î: interval de încredere; RR: risc relativ; SFP: supraviețuirea fără progresia bolii; SFE_{eff}: eficacitatea în funcție de supraviețuirea fără evenimente: utilizată pentru a reflecta evenimentele SFE care sunt datorate eficacității și definită prin intervalul de la data randomizării până la prima apariție a oricăruia dintre următoarele evenimente: progresia bolii/recidivă, decesul de orice cauză, principalul motiv de eficacitate determinat de investigator, în afara progresiei bolii/recidivei, care a condus la inițierea oricărui tratament anti-limfom nespecificat în protocol (*non-protocol specified anti-lymphoma treatment, NALT*), dacă s-a prelevat o biopsie după încheierea tratamentului și analiza acesteia a relevat prezența bolii reziduale, indiferent dacă s-a inițiat sau nu NALT; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel

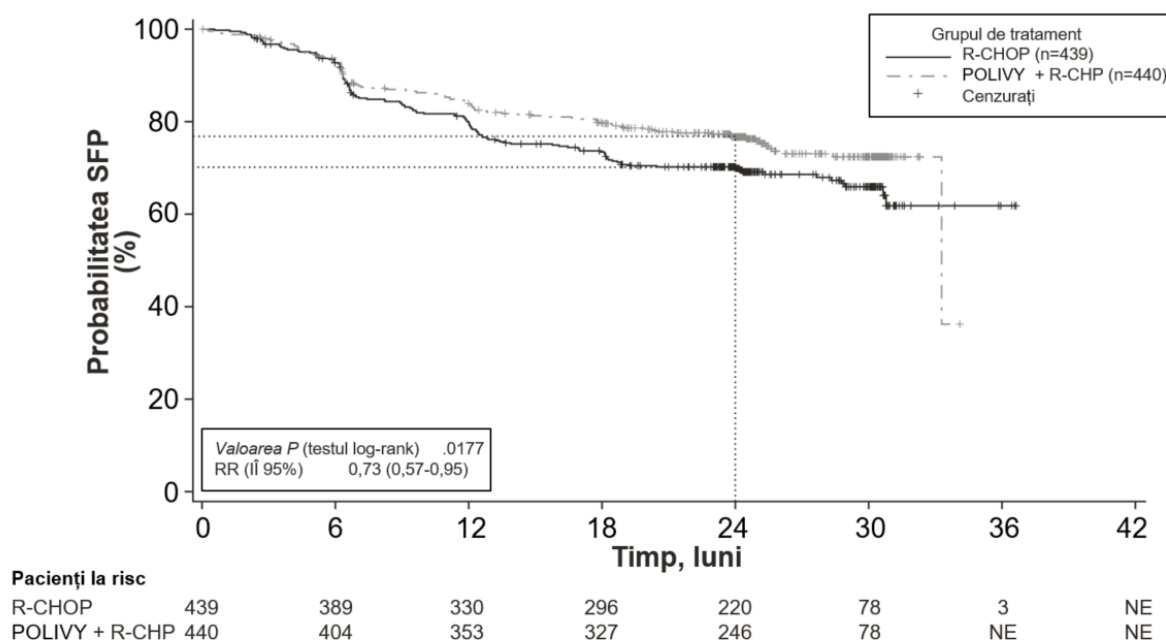
- 1) Evaluată de INV
- 2) Evaluată de BICR
- 3) Test log-rank stratificat

*conform criteriilor de răspuns Lugano din 2014

**stratificați în funcție de scorul IPI (2 comparativ cu 3-5), prezența sau absența masei tumorale mari, regiunea geografică

La analiza intermediară, rezultatele conform criteriului de evaluare secundar, reprezentat de SG, au fost imature și nu au evidențiat o diferență statistică [risc relativ stratificat de 0,94 (Î 95%, 0,65, 1,37); valoare p=0,7524].

Figura 1 Curba Kaplan Meier a supraviețuirii fără progresie (SFP) evaluată de INV în studiul GO39942 (POLARIX)



DLBCL recidivat sau refractar

Eficacitatea Polivy a fost evaluată într-un studiu deschis, multicentric, internațional (GO29365) care a inclus o cohortă randomizată de 80 pacienți cu DLBCL pentru care au urmat anterior tratament. Pacienții au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra Polivy plus BR sau numai BR timp de șase cicluri terapeutice a câte 21 de zile. Pacienții au fost stratificați în funcție de durata răspunsului la ultimul tratament anterior, de ≤ 12 luni sau > 12 luni.

Pacienții eligibili nu erau candidați pentru transplantul autolog de celule stem hematopoietice (TCSH) și aveau boală recidivată sau refractară după administrarea a cel puțin un regim anterior de chimioterapie sistemică. Studiul a exclus pacienții cu TCSH alogenic anterior, limfom al sistemului nervos central, limfom indolent transformat, LF de gradul 3b, boli cardiovasculare sau pulmonare semnificative, infecții active, AST sau alanin aminotransferaza (ALT) $> 2,5 \times \text{ULN}$ sau bilirubină totală $\geq 1,5 \times \text{ULN}$, creatinina $> 1,5 \times \text{ULN}$ (sau $\text{Cl}_{\text{Cr}} < 40$ ml/minut) decât în cazul în care acestea au survenit din cauza limfomului.

Polivy a fost administrat intravenos la o doză de 1,8 mg/kg, în Ziua 2 a Ciclului 1 și Ziua 1 a Ciclurilor 2-6. Bendamustina a fost administrată intravenos la o doză de 90 mg/m² zilnic, în Zilele 2 și 3 ale Ciclului 1 și în Zilele 1 și 2 ale Ciclurilor 2-6. Rituximab a fost administrat la o doză de 375 mg/m² în Ziua 1 a Ciclurilor 1-6.

Dintre cei 80 pacienți care au fost randomizați în vederea administrării de Polivy plus BR (n=40) sau doar BR (n=40), majoritatea erau albi (71%) și de sex masculin (66%). Vârsta mediană a fost de 69 ani (interval: 30-86 ani). 64 din 80 pacienți (80%) aveau un status de performanță (SP) ECOG de 0-1, iar 14 din 80 pacienți (18%) aveau un SP ECOG 2. Majoritatea pacienților (98%) aveau DLBCL nespecificat (NS). În total, 48% din pacienți aveau DLBCL cu celule B activate (ABC), iar 40% aveau DLBCL cu celule B ale centrului germinal (GCB). Motivele principale pentru care pacienții nu au fost eligibili pentru TCSH au inclus vârsta (40%), răspunsul insuficient la tratamentul paliativ (26%) și eșecul transplantului anterior (20%). Numărul median al terapiilor anterioare a fost 2 (interval: 1-7), 29% din pacienți (n=23) au primit o terapie anterioară, 25% (n=20) au primit 2 terapii anterioare, iar 46% (n=37) au primit 3 sau mai multe terapii anterioare. Toți pacienții, cu excepția unuia din brațul de tratament cu polatuzumab+BR din studiul randomizat de fază II, nu au fost tratați anterior cu

bendamustină. 80% din pacienți aveau boală refractară. Pentru pacienții cărora li s-a administrat polatuzumab vedotin plus BR și au avut numărul de limfocite CD3 + evaluat, numărul absolut de limfocite CD3+ a fost > 200 celule/μl în 95%, 79% și 83% dintre pacienții analizați înainte de tratament (n=134), la sfârșitul tratamentului (n=72) și, respectiv, la 6 luni de la sfârșitul tratamentului (n=18).

Obiectivul primar al studiului a fost rata de răspuns complet (RC) la sfârșitul tratamentului (6-8 săptămâni după Ziua 1 a Ciclului 6 sau a ultimului tratament din studiu), așa cum a fost evaluată la PET-CT de către o comisie de analiză independentă (IRC).

Tabelul 6 Sumarul eficacității la pacienții cu DLBCL din studiul GO29365 pentru care au urmat anterior tratament

	Polivy + bendamustină + rituximab N=40	Bendamustină + rituximab N=40
	Durata mediană de observație 22 luni	
Obiectivul primar		
Rata de răspuns complet* (analiză independentă) la sfârșitul tratamentului**		
Pacienți care au răspuns la tratament (%)	16 (40,0)	7 (17,5)
Diferențe ale ratei de răspuns (%) [ÎÎ 95%]	22,5 [2,6, 40,2]	
valoarea p (test CMH chi pătrat***)	0,0261	
Obiectivele finale secundare și exploratorii		
Durata de răspuns (evaluată de INV)		
Numărul pacienților incluși în analiză	28	13
Număr (%) de pacienți cu un eveniment	17 (60,7)	11 (84,6)
DR mediană (ÎÎ 95%), luni	10,3 (5,6, NE)	4,1 (2,6, 12,7)
RR [ÎÎ 95%]	0,44 [0,20, 0,95]	
valoarea p (test Log-Rank, stratificat***)	0,0321	
Rata de răspuns general* (evaluată de INV) la sfârșitul tratamentului**		
Pacienți care au răspuns la tratament (%) (RC, RP)	19 (47,5)	7 (17,5)
Diferențe ale ratei de răspuns (%) [ÎÎ 95%]	30,0 [9,5, 47,4]	
valoarea p (test CMH chi pătrat***)	0,0036	
Răspuns complet (%) (RC)	17 (42,5)	6 (15,0)
Diferențe ale ratei de răspuns (%) [ÎÎ 95%]	27,5 [7,7, 44,7]	
valoarea p (test CMH chi pătrat***)	0,0061	
Răspuns parțial (%) (RP)	2 (5,0)	1 (2,5)
ÎÎ 95% Clopper-Pearson	[0,6, 16,9]	[0,06, 13,2]
Cea mai bună rată de răspuns general* (evaluată de INV)		
Pacienți care au răspuns la tratament (%) (RC, RP)	28 (70,0)	13 (32,5)
Diferențe ale ratei de răspuns (%) [ÎÎ 95%]	37,5 [15,6, 54,7]	
Răspuns complet (%) (RC)	23 (57,5)	8 (20,0)
ÎÎ 95% Clopper-Pearson	[40,9, 73,0]	[9,1, 35,7]
Răspuns parțial (%) (RP)	5 (12,5)	5 (12,5)
ÎÎ 95% Clopper-Pearson	[4,2, 26,8]	[4,2, 26,8]

ÎÎ: Interval de încredere; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; RC: Răspuns complet; DR: Durata răspunsului RR: Risc relativ; INV: Investigator; IRC: Comisie de analiză independentă; NE: Neevaluabil; RP: Răspuns parțial

*Conform criteriilor modificate ale clasificării Lugano 2014: Este necesară confirmarea RC prin PET-CT de măduvă osoasă. RP la PET-CT trebuie să îndeplinească atât criteriile PET-CT, cât și cele CT.

**6-8 săptămâni după Ziua 1 a Ciclului 6 sau a ultimului tratament din studiu

***Stratificare în funcție de durata răspunsului la terapia anterioară (≤ 12 luni versus > 12 luni)

Supraviețuirea generală (SG) a fost un obiectiv primar explorator care nu a fost o eroare de tip 1 controlată. SG mediană în brațul Polivy plus BR a fost de 12,4 luni (ÎÎ 95%: 9,0, NE) versus 4,7 luni

(Î 95%: 3,7; 8,3) în brațul de control. Valoarea neajustată estimată a RR pentru SG a fost de 0,42. Atunci când se ține cont de influența covariabilelor inițiale, RR pentru SG a fost ajustată la 0,59. Covariabilele includ statusul primar refractor, numărul de linii anterioare de tratament, IPI (Indexul Internațional de Prognostic), și transplantul cu celule stem anterior.

Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), evaluată de investigator a fost un obiectiv primar explorator care nu a fost o eroare de tip 1 controlată. SG mediană în brațul Polivy plus BR a fost de 7,6 luni (Î 95%: 6,0; 17,0) versus 2,0 luni (Î 95%: 1,5; 3,7) în brațul de control. Valoarea neajustată estimată a RR pentru SG a fost de 0,34.

Imunogenitate

Ca în cazul tuturor proteinelor terapeutice, există potențialul unui răspuns imun la pacienții tratați cu polatuzumab vedotin. În studiile GO39442 (POLARIX) și GO29365, 1,4% (6/427) și 5,2% (12/233) din pacienți au fost testați pozitiv pentru anticorpi anti-polatuzumab vedotin, respectiv, dintre care niciunul nu a fost pozitiv pentru anticorpi neutralizanți. Din cauza numărului limitat de pacienți testați pozitiv pentru anticorpi anti-polatuzumab vedotin, nu pot fi formulate concluzii referitoare la un potențial efect al imunogenității asupra eficacității sau siguranței.

Rezultatele testelor de imunogenitate sunt puternic dependente de mai mulți factori, inclusiv sensibilitatea și specificitatea testelor, metodologia acestora, manipularea probelor, calendarul recoltării probelor, medicamentele administrate concomitent și bolile preexistente. Din aceste motive, comparația incidenței anticorpilor la polatuzumab vedotin cu incidența anticorpilor la alte medicamente poate fi înșelătoare.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Polivy la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul neoplasmelor cu celule B mature (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Expunerea plasmatică la MMAE conjugat cu anticorp (acMMAE) a crescut proporțional cu doza în cadrul intervalului de doze de polatuzumab vedotin cuprins între 0,1 și 2,4 mg/kg. După prima doză de polatuzumab vedotin de 1,8 mg/kg, concentrația maximă medie a acMMAE (C_{max}) a fost de 803 (± 233) ng/ml, iar aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp de la T0 la infinit (AUC_{inf}) a fost de 1860 (± 966) zi•ng/ml. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, ASC a acMMAE în Ciclul 3 a crescut cu aproximativ 30% față de ASC din Ciclul 1, și a atins peste 90% din valoarea ASC a Ciclului 6. Timpul de înjumătățire terminal al acMMAE în Ciclul 6 a fost de aproximativ 12 zile (II 95% în 8,1-19,5 zile). Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, concentrația anticipată a acMMAE la sfârșitul ciclului 6 este de aproximativ 80% din valoarea teoretică la starea de echilibru. Expunerile la MMAE neconjugat, componenta citotoxică a polatuzumab vedotin, au crescut proporțional cu doza în cadrul intervalului de doze de polatuzumab vedotin cuprins între 0,1 și 2,4 mg/kg. Concentrațiile plasmatice ale MMAE au urmat o cinetică limitată de rata de formare. După prima doză de polatuzumab vedotin de 1,8 mg/kg, C_{max} a fost de 6,82 ($\pm 4,73$) ng/ml, durata până la atingerea concentrației plasmatice maxime este de aproximativ 2,5 zile, iar timpul de înjumătățire terminal este de aproximativ 4 zile. Expunerile plasmatice la MMAE neconjugat sunt <3% din expunerile acMMAE. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, există o scădere a expunerii plasmatice (ASC) la MMAE neconjugat după dozajul repetat o dată la trei săptămâni.

Pe baza simulărilor farmacocinetice populaționale, o analiză post-hoc a prevăzut creșterea cu cel mult 55% a expunerii la MMAE neconjugat la pacienții cu o greutate corporală de peste 100 kg.

Absorbție

Polivy se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă. Nu au fost efectuate studii cu o altă cale de administrare.

Distribuție

Estimarea volumului de distribuție a acMMAE în compartimentul central la pacient a fost de 3,15 litri, aproximând volumul plasmatic. *In vitro*, MMAE se leagă într-o proporție moderată (71%-77%) de proteinele plasmatic umane. MMAE nu se împarte în mod semnificativ în hematii umane *in vitro*; raportul dintre cantitatea în sânge și cantitatea în plasmă este de 0,79 la 0,98.

Datele *in vitro* indică faptul că MMAE este un substrat al P-gp, dar nu inhibă P-gp în concentrații relevante din punct de vedere clinic.

Metabolizare

Se așteaptă ca polatuzumab vedotin să fie transformat prin catabolism la pacienți, ducând la producția de peptide mici, aminoacizi, MMAE neconjugat și produși catabolici derivați din MMAE neconjugat. Valorile metabolitelor MMAE nu au fost măsurate în plasma umană.

Studiile *in vitro* indică faptul că MMAE este un substrat al CYP3A4/5, dar nu determină inducția enzimelor CYP majore. MMAE este un slab inhibitor dependent de timp al CYP3A4/5, dar nu inhibă CYP3A4/5 în mod competitiv în concentrații relevante din punct de vedere clinic.

MMAE nu inhibă CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP2D6.

Eliminare

Pe baza analizei farmacocinetice a populației, conjugatul (acMMAE) se elimină în principal prin clearance liniar nespecific cu o valoare de 0,9 litri/zi. Studiile *in vivo* la șobolan cărora le-au fost administrate doze de polatuzumab vedotin (radiomarcaj pe MMAE) demonstrează că majoritatea radioactivității este eliminată în fecale, iar minoritatea radioactivității este excretată în urină.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii pentru a investiga farmacocinetica polatuzumab vedotin la copii și adolescenți (<18 ani).

Vârstnici

Vârsta nu a avut efect asupra farmacocineticii acMMAE și MMAE neconjugat pe baza analizelor farmacocinetice a populației la pacienți cu vârsta cuprinsă între 19 și 89 ani. Nu au fost observate diferențe semnificative în ceea ce privește farmacocinetica acMMAE și a MMAE neconjugat între pacienții cu vârsta < 65 ani (n=394) și pacienții cu vârsta ≥ 65 ani (n=495), pe baza analizelor farmacocinetice a populației.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară (Cl_{cr} 60-89 ml/minut, n=361) sau moderată (Cl_{cr} 30-59 ml/minut, n=163), expunerile la acMMAE și MMAE neconjugat sunt similare cu cele ale pacienților cu funcție renală normală (Cl_{cr} ≥ 90 ml/minut, n=356), pe baza analizelor farmacocinetice populaționale. Nu există suficiente date pentru a evalua impactul insuficienței renale severe (Cl_{cr} 15-29 ml/minut, n=4) asupra farmacocineticii. Nu există date disponibile la pacienții cu boală renală terminală și/sau care sunt sub dializă.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară [AST sau ALT > 1,0 până la $2,5 \times \text{ULN}$ sau bilirubina totală > 1,0 până la $1,5 \times \text{ULN}$, n=133], expunerea la acMMAE este similară, în timp ce ASC a MMAE neconjugat sunt cu 40% mai ridicate față de cele ale pacienților cu funcție hepatică normală (n=737), pe baza analizelor farmacocinetice a populației.

Nu există suficiente date pentru a evalua impactul insuficienței hepatice moderate (bilirubina totală > $1,5\text{--}3 \times \text{ULN}$, n=11) asupra farmacocineticii. Există date disponibile limitate la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau transplant de ficat.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea sistemică

Atât la șobolani, cât și la maimuțele cynomolgus, toxicitățile sistemice predominante asociate cu administrarea de MMAE și polatuzumab vedotin au inclus toxicitatea reversibilă a măduvei osoase și efecte asociate la nivelul celulelor sanguine periferice.

Genotoxicitatea

Nu au fost efectuate studii dedicate de mutagenitate cu polatuzumab vedotin. MMAE nu a fost mutagen în testul bacterian de mutație inversă (testul Ames) sau în testul mutației progresive pe celule de limfom de șoarece L5178Y.

MMAE a fost genotoxic în studiul asupra micronucleilor din măduva osoasă la șobolan probabil printr-un mecanism aneugenic. Acest mecanism este compatibil cu efectul farmacologic al MMAE ca agent perturbator al microtuburilor.

Carcinogenitate

Nu au fost efectuate studii dedicate de carcinogenitate cu polatuzumab vedotin și/sau MMAE.

Afectarea fertilității

Nu au fost efectuate studii dedicate de fertilitate cu polatuzumab vedotin la animal. Cu toate acestea, rezultatele toxicității la șobolan într-un studiu desfășurat pe durata a patru săptămâni indică potențialul polatuzumab vedotin de a afecta funcția reproducătoare și fertilitatea masculină. Degenerarea tuburilor seminifere testiculare nu a fost reversibilă după o perioadă de 6 săptămâni fără tratament și s-a corelat cu greutatea redusă a testiculelor și cu datele macroscopice la necropsia de recuperare a testiculelor mici și/sau moi la masculii cărora li s-a administrat o doză $\geq 2 \text{ mg/kg}$.

Toxicitate reproductivă

Nu au fost efectuate studii dedicate de teratogenitate cu polatuzumab vedotin la animale. Cu toate acestea, tratamentul femelelor gestante de șobolan cu MMAE în doză de 0,2 mg/kg a cauzat embrioletalitate și malformații fetale (inclusiv limbă ieșită în afară, malrotația membrelor, gastroschizis și agnație). Expunerea sistemică (ASC) la șobolani la o doză de MMAE de 0,2 mg/kg reprezintă aproximativ 50% din ASC la pacienții cărora li s-a administrat doza recomandată de Polivy de 1,8 mg/kg o dată la 21 zile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid succinic
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Zaharoză
Polisorbat 20 (E 432)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat sau diluat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

30 luni

Soluția reconstituită

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, timpul și condițiile de păstrare după deschiderea flaconului și înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore la frigider (2°C-8°C), cu excepția cazului în care reconstituirea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate. Stabilitatea chimică și fizică a soluției reconstituite după deschiderea flaconului a fost demonstrată timp de până la 72 ore la frigider (2°C-8°C) și până la 24 ore la temperatura camerei (la 9°C-25°C).

Soluția diluată

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă preparată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, timpul și condițiile de păstrare după deschiderea flaconului și înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore la frigider (2°C-8°C), cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate. Stabilitatea chimică și fizică a soluției perfuzabile preparate a fost demonstrată pentru duratele enumerate în Tabelul 7. Soluția diluată trebuie eliminată dacă timpul de păstrare depășește limitele specificate în Tabelul 7.

Tabelul 7 Duratele pentru care s-a demonstrat stabilitatea chimică și fizică a soluției perfuzabile preparate

Diluant utilizat pentru prepararea soluției perfuzabile	Condiții de păstrare a soluției perfuzabile¹
Clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)	Până la 72 ore la frigider (2°C - 8°C) sau până la 4 ore la temperatura camerei (9°C - 25°C)
Clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%)	Până la 72 ore la frigider (2°C - 8°C) sau până la 8 ore la temperatura camerei (9°C - 25°C)
Glucoză 5%	Până la 72 ore la frigider (2°C - 8°C) sau până la 8 ore la temperatura camerei (9°C - 25°C)

¹ Pentru asigurarea stabilității produsului, nu depășiți duratele de păstrare specificate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea și diluarea medicamentului, a se vedea pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Polivy 30 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă:

Flacon (din sticlă de tip 1, incoloră) de 6 ml, închis cu un dop (din laminat de fluoro-rășină), cu un sigiliu de aluminiu cu un capac detașabil din plastic, conținând 30 mg polatuzumab vedotin. Cutie cu un flacon.

Polivy 140 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă:

Flacon (din sticlă de tip 1, incoloră) de 20 ml, închis cu un dop (din laminat de fluoro-rășină), cu un sigiliu de aluminiu cu un capac detașabil din plastic, conținând 140 mg polatuzumab vedotin. Cutie cu un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții generale

Polivy conține o componentă citotoxică. A se administra sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor citotoxice. Trebuie utilizate procedurile de manipulare și eliminare corespunzătoare a medicamentelor antineoplazice și citotoxice.

Medicamentul reconstituit nu conține conservanți și este indicat pentru o singură doză. Trebuie respectate tehnicile aseptice corespunzătoare pe toată durata manipulării acestui medicament.

Polivy trebuie reconstituit folosind apă sterilă pentru preparate injectabile și diluat într-o pungă de perfuzie intravenoasă conținând soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), soluție injectabilă, sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) sau glucoză 5%, înaintea administrării.

Soluția reconstituită și soluția perfuzabilă nu trebuie congelate sau expuse direct la lumina soarelui.

Instrucțiuni de reconstituire

- Polivy 30 mg: Folosind o seringă sterilă, injectați lent 1,8 ml apă sterilă pentru preparate injectabile în flaconul de Polivy de 30 mg pentru a obține o soluție monodoză cu un conținut de polatuzumab vedotin de 20 mg/ml. Turnați apa spre peretele flaconului și nu direct pe turta liofilizată.
- Polivy 140 mg: Folosind o seringă sterilă, injectați lent 7,2 ml apă sterilă pentru preparate injectabile în flaconul de Polivy de 140 mg pentru a obține o soluție monodoză cu un conținut de polatuzumab vedotin de 20 mg/ml. Turnați apa spre peretele flaconului și nu direct pe turta liofilizată.
- Învârtiți ușor flaconul până când s-a dizolvat complet. Nu agitați.
- Verificați soluția reconstituită pentru decelarea oricăror decolorări sau particule. Soluția reconstituită trebuie să fie incoloră până la ușor brună, limpede până la ușor opalescentă, și fără particule vizibile. Soluția reconstituită nu trebuie utilizată dacă este decolorată, tulbure, sau dacă conține particule vizibile.

Instrucțiuni de diluare

1. Polivy trebuie diluat la o concentrație finală de 0,72-2,7 mg/ml într-o pungă de perfuzie intravenoasă, cu un volum minim de 50 ml, conținând soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml, sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml sau glucoză 5%.
2. Stabiliți volumul de soluție reconstituită de 20 mg/ml necesară pe baza dozei necesare (vezi mai jos):
$$\text{Doza totală de Polivy (ml) ce trebuie diluată} = \frac{\text{Doza de Polivy (mg/kg)} \times \text{greutatea pacientului (kg)}}{\text{Concentrația reconstituită în flacon (20 mg/ml)}}$$
3. Extrageți volumul necesar de soluție reconstituită din flaconul de Polivy folosind o seringă sterilă și diluați soluția în punga de perfuzie intravenoasă. Eliminați orice reziduu neutilizat rămas în flacon.
4. Amestecați ușor punga de perfuzie intravenoasă întorcând-o încet. Nu agitați.
5. Verificați punga de perfuzie intravenoasă și aruncați soluția dacă sunt prezente particule.

Evitați transportarea soluției perfuzabile preparate întrucât stresul de agitație poate duce la agregare. Dacă perfuzia preparată va fi transportată, scoateți aerul din punga de perfuzie și limitați transportarea la 30 minute la temperatura camerei (9°C - 25°C) sau la 24 ore la frigider (2°C - 8°C). Dacă aerul este eliminat, este necesară o trusă de perfuzie cu un vârf perforator ventilant pentru a asigura dozarea precisă pe durata administrării perfuziei. Durata totală a păstrării plus timpii de transportare a produsului diluat nu trebuie să depășească durata de păstrare specificată în Tabelul 7 (vezi pct. 6.3).

Polivy trebuie administrat folosind o linie de perfuzie dedicată, prevăzută cu un filtru apirogen, steril, montat în linie sau încorporat (dimensiunea porilor de 0,2 sau 0,22 micrometri), cu captare redusă de proteine, și cu un cateter.

Polivy este compatibil cu pungile de perfuzie intravenoasă din materiale care iau contact cu produsul, respectiv policlorură de vinil (PVC) sau poliolefină, cum ar fi polietilena (PE) și polipropilena. În plus, nu s-au observat incompatibilități cu trusele de perfuzie sau articolele auxiliare perfuziilor din materiale care iau contact cu produsul, respectiv PVC, PE, poliuretan, polibutadienă, acrilonitril-butadien-stiren, policarbonat, polieteruretan, etilen-propilenă fluorurată sau politetrafluoretilenă și cu membranele filtrelor alcătuite din polieter sulfonă sau polisulfonă.

Eliminare

Polivy este indicat pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 Ianuarie 2020

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 03 Decembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII ȘI RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Elveția

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Polivy 140 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
polatuzumab vedotin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon conține polatuzumab vedotin 140 mg.
După reconstituire, fiecare ml soluție conține polatuzumab vedotin 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

acid succinic, hidroxid de sodiu, zaharoză, polisorbit 20.
A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

Citotoxic
A nu se agita

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1388/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Polivy 140 mg pulbere pentru concentrat
polatuzumab vedotin
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

i.v. după reconstituire și diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

140 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Citotoxic

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Polivy 30 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
polatuzumab vedotin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon conține polatuzumab vedotin 30 mg.
După reconstituire, fiecare ml soluție conține polatuzumab vedotin 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

acid succinic, hidroxid de sodiu, zaharoză, polisorbit 20.
A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

Citotoxic
A nu se agita

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1388/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Polivy 30 mg pulbere pentru concentrat
polatuzumab vedotin
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

i.v. după reconstituire și diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

30 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Citotoxic

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Polivy 30 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă Polivy 140 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă polatuzumab vedotin

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Polivy și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Polivy
3. Cum vi se administrează Polivy
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Polivy
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Polivy și pentru ce se utilizează

Ce este Polivy

Polivy este un medicament pentru cancer care conține substanța activă „polatuzumab vedotin”.

Acesta este întotdeauna utilizat împreună cu alte medicamente pentru cancer – vezi mai jos „Cu ce alte medicamente se administrează Polivy”.

Pentru ce se utilizează Polivy

Polivy este administrat pentru tratarea „limfomului difuz cu celulă mare B” care nu a mai fost tratat anterior.

Polivy este, de asemenea, administrat pentru tratarea „limfomului difuz cu celulă mare B” care a recidivat sau care nu s-a îmbunătățit:

- după cel puțin o terapie anterioară, și
- în situația în care nu puteți primi un transplant de celule stem.

„Limfomul difuz cu celulă mare B” este un cancer cu originea în „limfocitele B”, numite de asemenea, celule B. Acestea sunt un tip de celule sanguine.

Cum acționează Polivy

Polivy conține o substanță denumită “anticorp monoclonal” și o substanță care poate distruge celulele canceroase, denumită MMAE.

- „Anticorpul monoclonal”, parte a medicamentului se atașează la o țintă de pe suprafața celulelor B.
- Odată atașat de celulele B, medicamentul eliberează „MMAE” în celulele B și le omoară.

Cu ce alte medicamente se administrează Polivy

Polivy este administrat în asociere cu alte medicamente anticancer:

- rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină și prednison pentru „limfomul difuz cu celulă B mare” care nu a mai fost tratat niciodată.
- rituximab și bendamustină pentru „limfomul difuz cu celulă B mare” care a recidivat sau care nu s-a îmbunătățit după cel puțin o terapie anterioară – și în situația în care nu puteți primi un transplant de celule stem.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Polivy

Nu trebuie să utilizați Polivy:

- dacă sunteți alergic la polatuzumab vedotin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți în prezent o infecție severă activă.

Dacă vi se aplică oricare din cele de mai sus, nu trebuie să vi se administreze Polivy. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte să vi se administreze Polivy.

Precauții și atenționări

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte să vi se administreze Polivy dacă oricare dintre cele de mai jos se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur):

- ați avut vreodată probleme cerebrale sau nervoase cum ar fi:
 - probleme de memorie
 - dificultăți de mișcare sau senzații în corp cum ar fi furnicături și înțepături, arsură, durere și disconfort chiar și la o atingere ușoară
 - probleme de vedere
- ați avut vreodată probleme hepatice
- credeți că aveți o infecție sau ați avut infecții de lungă durată sau repetate, cum ar fi herpesul (vezi „Infecții” la pct. 4)
- trebuie să faceți un vaccin sau știți că veți avea nevoie de vaccinare în viitorul apropiat.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte de a vi se administra Polivy.

Acordați atenție următoarelor reacții adverse

Polivy poate cauza câteva reacții adverse grave pe care trebuie să le semnalati imediat medicului sau asistentei medicale. Acestea includ:

Mielosupresie

Mielosupresia este o afecțiune în care producția de celule sanguine scade, ducând la valori mai mici ale hematiilor, leucocitelor și trombocitelor. Medicul dumneavoastră vă va face analize de sânge pentru a vă verifica hemoleucograma.

Anunțați imediat medicul sau asistenta medicală dacă:

- aveți frisoane sau tremurați
- aveți febră
- aveți dureri de cap
- vă simțiți obosit
- vă simțiți amețit
- arătați palid

- aveți sângerări sau vânătăi neobișnuite sub piele, sângerări mai mult timp decât de obicei după ce vi s-a luat sânge, sau aveți sângerări gingivale.

Neuropatie periferică

Anunțați imediat medicul sau asistenta medicală dacă aveți orice probleme legate de o schimbare a sensibilității pielii, mai ales la nivelul mâinilor sau tălpilor, de exemplu:

- amorțeli
- pișcături
- o senzație de arsură
- durere
- disconfort sau slăbiciune
- dificultate la mers.

Dacă ați avut oricare dintre aceste simptome înaintea tratamentului cu Polivy, anunțați imediat medicul dacă observați vreo modificare.

Dacă prezentați simptome de neuropatie periferică, medicul dumneavoastră vă poate reduce doza.

Infecții

Semnele și simptomele infecțiilor variază de la o persoană la alta, anunțați imediat medicul sau asistenta medicală dacă dezvoltăți simptome ale unei infecții, de exemplu:

- febră
- tuse
- dureri în piept
- oboseală
- iritații dureroase
- dureri în gât
- senzație de arsură la urinare
- senzație de slăbiciune sau indispoziție generală.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP)

LMP este o infecție foarte rară a creierului care poate pune viața în pericol, care a apărut la un pacient tratat cu Polivy împreună cu bendamustină și un alt medicament denumit obinituzumab.

Anunțați imediat medicul sau asistenta medicală dacă aveți:

- pierdere de memorie
- probleme de vorbire
- dificultate la mers
- probleme de vedere

Dacă ați avut oricare dintre aceste simptome înainte de tratamentul cu Polivy, spuneți imediat medicului dumneavoastră în cazul în care observați orice modificare a acestora. Este posibil să aveți nevoie de tratament medical.

Sindromul de liză tumorală

Unele persoane pot dezvolta valori neobișnuite ale unor substanțe (cum ar fi potasiul și acidul uric) din sânge cauzate de descompunerea rapidă a celulelor canceroase în timpul tratamentului. Acesta se numește “sindromul de liză tumorală”. Medicul, farmacistul sau asistenta dvs. medicală vă va face analize de sânge pentru a depista boala.

Reacții legate de perfuzie

Pot apărea reacții legate de perfuzie, alergice sau anafilactice (mai severe reacțiile alergice). Medicul sau asistenta dvs. medicală vă va verifica pentru reacțiile adverse în timpul perfuziei și timp de 30 până la 90 minute după aceea. Dacă prezentați orice reacție adversă gravă, medicul dumneavoastră poate opri tratamentul cu Polivy.

Afectare a ficatului

Acest medicament poate cauza inflamarea sau lezarea celulelor ficatului, ceea ce afectează funcționarea normală a ficatului. Celulele hepatice lezate pot pierde cantități mai mari ale anumitor substanțe (enzime ale ficatului și bilirubină) în sânge, care pot fi detectate în analizele de sânge.

În cele mai multe cazuri, nu veți avea niciun simptom, dar anunțați imediat medicul sau asistenta medicală dacă observați:

- îngălbenirea pielii și a albului ochilor (icter).

Medicul vă va lua analize de sânge pentru a vă testa funcția hepatică înaintea tratamentului și în mod periodic pe durata acestuia.

Utilizarea la copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie administrat copiilor sau tinerilor cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informații cu privire la modul în care acționează la această categorie de vârstă.

Polivy împreună cu alte medicamente

Alte medicamente și vaccinuri

Spuneți-i medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente eliberate fără prescripție medicală și medicamente din plante.

De asemenea, spuneți-i medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă trebuie să faceți un vaccin sau știți că veți avea nevoie de vaccinare în viitorul apropiat.

Contracepția (femei și bărbați)

Dacă sunteți o femeie aflată în perioada fertilă, trebuie să folosiți metode contraceptive pe durata tratamentului și timp de 9 luni după ultima doză de Polivy.

Bărbații trebuie să folosească metode contraceptive pe durata tratamentului – și timp de 6 luni după ultima doză de Polivy.

Sarcina

Este important să spuneți medicului dumneavoastră înainte și în timpul tratamentului dacă sunteți gravidă, dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să aveți un copil. Acest lucru este din cauză că Polivy poate afecta sănătatea bebelușului dumneavoastră.

Nu trebuie să utilizați acest medicament dacă sunteți însărcinată, decât dacă dumneavoastră și medicul dumneavoastră decideți că beneficiul pentru dumneavoastră depășește riscul posibil pentru copilul nenăscut.

Alăptarea

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Polivy și cel puțin 3 luni după ultima doză, deoarece cantități mici de Polivy pot trece în laptele matern.

Fertilitatea

Bărbații sunt sfătuiți să-și conserve și să-și păstreze probe de spermă anterior tratamentului cu acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Polivy are o influență minoră asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule, de a merge pe bicicletă sau de a folosi alte unelte sau utilaje.

- Dacă aveți reacții la administrarea perfuziei sau leziuni nervoase, sau dacă vă simțiți obosit, slăbit sau amețit (vezi pct. 4) nu conduceți vehicule, nu mergeți pe bicicletă și nu folosiți unelte sau utilaje până când nu încetează reacția.

Vezi pct. 4 pentru mai multe informații despre reacțiile adverse.

Polivy conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Polivy conține polisorbate

Polivy 30 mg conține 1,8 mg polisorbate 20 per fiecare flacon. Polivy 140 mg conține 8,4 mg polisorbate 20 per fiecare flacon, care este echivalent cu 1,2 mg/ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergie cunoscută.

3. Cum vi se administrează Polivy

Polivy se administrează sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea acestui tip de tratament.

Se administrează prin picurare în venă, pe durata a 90 de minute.

Care este doza de Polivy administrată

Doza acestui medicament depinde de greutatea dumneavoastră corporală.

- Doza inițială obișnuită este de 1,8 mg pentru fiecare kilogram al greutății dumneavoastră corporale.
- Dacă prezentați neuropatie periferică, medicul dumneavoastră vă poate reduce doza.

Cât de frecvent se administrează Polivy?

- Fiecare ciclu durează 21 zile.
- Veți primi 6 cicluri terapeutice cu Polivy în combinație cu alte medicamente.

Cu ce alte medicamente se administrează Polivy?

- rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină și prednison pentru „limfomul difuz cu celulă B mare” care nu a mai fost tratat niciodată.
- rituximab și bendamustină pentru „limfomul difuz cu celulă B mare” care a recidivat sau care nu s-a îmbunătățit după cel puțin o terapie anterioară – și în situația în care nu puteți primi un transplant de celule stem.

Dacă uitați să utilizați Polivy

- Dacă omiteți o programare, faceți o altă programare cât mai curând posibil.
- Pentru ca tratamentul să fie complet eficient, este foarte important să nu omiteți nicio doză.

Dacă încetați să utilizați Polivy

Nu întrerupeți tratamentul cu Polivy fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Acest lucru este important deoarece întreruperea tratamentului poate agrava boala dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Au fost raportate următoarele reacții adverse la acest medicament:

Reacții adverse grave

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale imediat dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse – puteți avea nevoie de tratament medical urgent. Acestea pot fi simptome noi sau o modificare a simptomelor dumneavoastră actuale.

- reacții adverse la administrarea perfuziei – medicul vă va monitoriza în această privință timp de 30-90 minute după perfuzie
- febră și frisoane
- erupție trecătoare pe piele/urticarie
- infecții grave
- pneumonie (infecție a plămânilor)
- infecție herpetică
- infecții virale
- infecție la nivelul căilor respiratorii superioare
- infecție a pielii
- infecție la nivelul tractului urinar
- sângerare neobișnuită sau vânătăi neobișnuite sub piele
- pierderea memoriei, dificultăți de vorbire, mers sau probleme cu vederea
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor
- senzație de lipsă de aer sau dificultăți de respirație

Alte reacții adverse:

Anunțați medicul sau asistenta medicală dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- pneumonie (infecție a plămânilor)
- secreții nazale, strănut, durere în gât și tuse (infecție la nivelul căilor respiratorii superioare)
- amorțeală, furnicături, senzație de arsură, durere, disconfort sau slăbiciune și/sau dificultăți la mers (neuropatie periferică)
- febră
- tuse
- vărsături
- diaree sau constipație
- durere sau inflamare a gurii și/sau intestinului (mucozită)

- senzație de rău (greață)
- dureri abdominale
- stare de oboseală (anemie)
- lipsa poftei de mâncare
- pierderea în greutate
- reacții la administrarea perfuziei
- răceala comună
- căderea părului
- modificări ale valorilor analizelor sanguine:
 - valori scăzute ale tuturor tipurilor de celule albe din sânge (în total)
 - valori scăzute ale neutrofilelor (un tip de celulă albă din sânge), cu sau fără febră
 - valori scăzute ale trombocitelor (un tip de celulă sanguină care ajută la coagularea sângelui)
 - valori scăzute ale celulelor roșii din sânge (anemie)
 - concentrații scăzute de potasiu în sânge (hipokaliemie)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- infecție severă (sepsis)
- infecție la nivelul tractului urinar
- infecții virale
- infecție herpetică
- infecții cutanate
- inflamația plămânilor
- senzație de lipsă de aer sau dificultăți de respirație
- amețală
- retenție de lichide care cauzează umflarea picioarelor sau mâinilor (edem periferic)
- valori crescute ale transaminazelor sanguine
- durere a articulațiilor
- mâncărimi
- frisoane
- erupție temporară pe piele
- piele uscată
- dureri musculare
- modificări ale valorilor analizelor sanguine:
 - scăderea numărului tuturor celulelor sanguine (pancitopenie)
 - valori scăzute ale limfocitelor (un tip de celule albe din sânge)
 - concentrații scăzute de fosfat în sânge (hipofosfatemie)
 - concentrații scăzute de calciu în sânge (hipocalcemie)
 - concentrații scăzute de albumină în sânge (hipoalbuminemie)
 - valori scăzute ale enzimei lipază în sânge

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- vedere încetșată

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Polivy

Polivy va fi păstrată de către profesioniștii din domeniul sănătății în spitale sau clinici. Vor fi respectate următoarele condiții de păstrare:

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2 °C–8 °C).
- A nu se congela.
- A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului înconjurător.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Polivy

- Substanța activă este polatuzumab vedotin.
- Polivy 30 mg: Fiecare flacon conține polatuzumab vedotin 30 miligrame (mg).
- Polivy 140 mg: Fiecare flacon conține polatuzumab vedotin 140 miligrame (mg).
- După reconstituire, fiecare mililitru (ml) conține polatuzumab vedotin 20 mg.
- Celelalte componente sunt: acid succinic, hidroxid de sodiu, zaharoză, polisorbit 20. Vezi pct. 2 “Polivy conține sodiu și polisorbit”.

Cum arată Polivy și conținutul ambalajului

Polivy pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă este o masă compactă liofilizată, de culoare albă până la ușor alb-cenușie disponibilă într-un flacon de sticlă.

Fiecare cutie de Polivy conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

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

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

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

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

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

Ireland, Malta

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

Slovenská republika

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

Ísland

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}><{luna AAAA}>.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Trebuie luate în considerare procedurile adecvate de manipulare și eliminare ale medicamentelor pentru cancer.

Instrucțiuni de reconstituire

- **Polivy 30 mg:** Folosind o seringă sterilă, injectați lent 1,8 ml apă sterilă pentru preparate injectabile în flaconul de Polivy de 30 mg pentru a obține o soluție monodoză cu un conținut de polatuzumab vedotin de 20 mg/ml. Turnați apa spre peretele flaconului și nu direct peste pulbere.
- **Polivy 140 mg:** Folosind o seringă sterilă, injectați lent 7,2 ml apă sterilă pentru preparate injectabile în flaconul de Polivy de 140 mg pentru a obține o soluție monodoză cu un conținut de polatuzumab vedotin de 20 mg/ml. Turnați apa spre peretele flaconului și nu direct peste pulbere.
- Învârtiți ușor flaconul până când s-a dizolvat complet. Nu agitați.
- Verificați soluția reconstituită pentru decelarea oricăror decolorări sau particule. Soluția reconstituită trebuie să fie incoloră până la ușor brună, limpede până la ușor opalescentă, și fără particule vizibile. Soluția reconstituită nu trebuie utilizată dacă este decolorată, tulbure, sau dacă conține particule vizibile.

Instrucțiuni de diluare

1. Polivy trebuie diluat la o concentrație finală de 0,72-2,7 mg/ml într-o pungă de perfuzie intravenoasă, cu un volum minim de 50 ml, conținând soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml, sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml sau glucoză 5%.
2. Stabiliți volumul de soluție reconstituită de 20 mg/ml necesară pe baza dozei necesare (vezi mai jos):

Doza totală de Polivy (ml) ce trebuie diluată =
$$\frac{\text{Doza de Polivy (mg/kg)} \times \text{greutatea pacientului (kg)}}{\text{Concentrația reconstituită în flacon (20 mg/ml)}}$$

3. Extrageți volumul necesar de soluție reconstituită din flaconul de Polivy folosind o seringă sterilă și diluați soluția în punga de perfuzie intravenoasă. Eliminați orice reziduu neutilizat rămas în flacon.
4. Amestecați ușor punga de perfuzie intravenoasă întorcând-o încet. Nu agitați.
5. Verificați punga de perfuzie intravenoasă și aruncați soluția dacă sunt prezente particule.

Soluția reconstituită

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, timpul și condițiile de păstrare după deschiderea flaconului și înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore la frigider (2 °C–8 °C), cu excepția cazului în care reconstituirea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate. Stabilitatea chimică și fizică a soluției reconstituite după deschiderea flaconului a fost demonstrată timp de până la 72 ore la frigider (2 °C–8 °C) și până la 24 ore la temperatura camerei (9 °C–25 °C).

Soluția diluată

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă preparată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, timpul și condițiile de păstrare după deschiderea flaconului și înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore la frigider (2 °C–8 °C), cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate. Stabilitatea chimică și fizică a soluției perfuzabile preparate a fost demonstrată pentru duratele enumerate în Tabelul 1. Eliminați soluția diluată de Polivy dacă timpul de păstrare depășește limitele specificate în Tabelul 1.

Tabelul 1 Duratele pentru care s-a demonstrat stabilitatea chimică și fizică a soluției perfuzabile preparate

Diluant utilizat pentru prepararea soluției perfuzabile	Condiții de păstrare a soluției perfuzabile¹
Clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)	Până la 72 ore la frigider (2 °C–8 °C) sau până la 4 ore la temperatura camerei (9 °C–25 °C)
Clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%)	Până la 72 ore la frigider (2 °C–8 °C) sau până la 8 ore la temperatura camerei (9 °C–25 °C)
Glucoză 5%	Până la 72 ore la frigider (2 °C–8 °C) sau până la 8 ore la temperatura camerei (9 °C–25 °C)

¹ Pentru asigurarea stabilității produsului, nu depășiți duratele de păstrare specificate.