PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Polivy 30 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok.
Polivy 140 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Polivy 30 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka s práškom na koncentrát na infúzny roztok obsahuje 30 mg polatuzumab vedotínu.
Po rekonštitúcii obsahuje každý ml 20 mg polatuzumab vedotínu.

Polivy 140 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka s práškom na koncentrát na infúzny roztok obsahuje 140 mg polatuzumab vedotínu.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml 20 mg polatuzumab vedotínu.

Polatuzumab vedotín je konjugát protilátky a liečiva, ktorý je zložený z antimitotickej látky monometylauristatín E (MMAE) kovalentne konjugovanej s monoklonálnou protilátkou namierenou proti CD79b (rekombinantný humanizovaný imunoglobulín G1 [IgG1] vyrobený technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka Polivy 30 mg obsahuje 1,8 mg polysorbátu 20.
Každá injekčná liekovka Polivy 140 mg obsahuje 8,4 mg polysorbátu 20.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok (prášok na koncentrát).

Biely až sivobiely lyofilizovaný koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Polivy v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (R-CHP) je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL).

Polivy v kombinácii s bendamustínom a rituximabom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relapsujúcim/refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), ktorí nie sú kandidátmi na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Polivy sa musí podávať len pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka, ktorý má skúsenosti s diagnostikou a liečbou pacientov s nádorovým ochorením.

Dávkovanie

Difúzny veľkobunkový lymfóm z B-buniek

Predtým neliečení pacienti

Odporúčaná dávka lieku Polivy je 1,8 mg/kg, podávaná vo forme intravenóznej infúzie raz za 21 dní v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (R-CHP) počas 6 cyklov. Polivy, rituximab, cyklofosfamid a doxorubicín sa môžu podávať v akomkoľvek poradí v 1. deň po podaní prednizónu. Prednizón sa podáva na 1. – 5. deň každého cyklu. 7. a 8. cyklus pozostávajú z rituximabu v monoterapii.

Oboznámte sa so súhrnom charakteristických vlastností (SPC) chemoterapeutík, ktoré sa podávajú v kombinácii s liekom Polivy pacientom s predtým neliečeným DLBCL.

Relapsujúci alebo refraktérni pacienti

Odporúčaná dávka lieku Polivy je 1,8 mg/kg, podávaná vo forme intravenóznej infúzie raz za 21 dní v kombinácii s bendamustínom a rituximabom počas 6 cyklov. Polivy, bendamustín a rituximab sa môžu podávať v akomkoľvek poradí v 1. deň každého cyklu. Pri podávaní s liekom Polivy je odporúčaná dávka bendamustínu 90 mg/m^2/deň v 1. deň a 2. deň každého cyklu a odporúčaná dávka rituximabu je 375 mg/m^2 v 1. deň každého cyklu. Z dôvodu obmedzených klinických skúseností u pacientov, ktorí boli liečení 1,8 mg/kg lieku Polivy v celkovej dávke > 240 mg, sa odporúča neprekročiť dávku 240 mg/cyklus.

Predtým neliečení a relapsujúci alebo refraktérni pacienti

Ak ešte nebola podaná premedikácia, pacientom sa má pred liekom Polivy podať ako premedikácia antihistaminikum a antipyretikum.

Odložené alebo vynechané dávky

Ak sa plánovaná dávka lieku Polivy vynechá, má sa podať čo najskôr a schéma podávania sa má upraviť tak, aby sa dodržiaval 21-dňový interval medzi dávkami.

Úpravy dávky

Ak u pacienta vznikne reakcia súvisiaca s infúziou, rýchlosť podávania infúzie lieku Polivy sa má spomaliť alebo sa jej podávanie má prerušiť. Ak sa u pacienta vyskytne život ohrozujúca reakcia, podávanie lieku Polivy sa má ihneď a natrvalo ukončiť.

Existujú rôzne možné úpravy dávok lieku Polivy u pacientov s predtým neliečeným DLBCL a u pacientov s relapsujúcim alebo refraktérnym DLBCL.

Pre úpravy dávky na zvládnutie periférnej neuropatie (pozri časť 4.4), pozri nasledujúcu tabuľku 1.

Tabuľka 1 Úpravy dávky lieku Polivy na zvládnutie periférnej neuropatie (PN)

Indikácia	**Závažnosť PN v 1. deň ktoréhokoľvek cyklu**	**Úpravy dávky**
Predtým neliečený DLBCL	2. stupeň[a]	Senzorická neuropatia (SN): • Znížte dávku lieku Polivy na 1,4 mg/kg. • Ak SN 2. stupňa pretrváva alebo sa znovu vyskytne v 1. deň ďalšieho cyklu, znížte dávku lieku Polivy na 1,0 mg/kg. • Ak sa už podáva 1,0 mg/kg a SN 2. stupňa sa vyskytne v 1. deň ďalšieho cyklu, ukončite podávanie lieku Polivy. Motorická neuropatia (MN): • Pozastavte podávanie lieku Polivy a do úpravy stavu na ⩽ 1. stupeň. • Znovu začnite podávať Polivy v ďalšom cykle v dávke 1,4 mg/kg. • Ak sa už podáva 1,4 mg/kg a MN 2. stupňa sa vyskytne v 1. deň ďalšieho cyklu, pozastavte podávanie lieku Polivy až do úpravy stavu na ⩽ 1. stupeň. Znovu začnite podávať Polivy v dávke 1,0 mg/kg. • Ak sa už podáva 1,0 mg/kg a MN 2. stupňa sa vyskytne v 1. deň ďalšieho cyklu, ukončite podávanie lieku Polivy. Ak sa súbežne vyskytne senzorická aj motorická neuropatia, riaďte sa vyššie uvedeným odporúčaním na najprísnejšie obmedzenie.
	3. stupeň[a]	Senzorická neuropatia (SN): • Pozastavte podávanie lieku Polivy a do úpravy stavu na ⩽ 2. stupeň. • Znížte dávku lieku Polivy na 1,4 mg/kg. • Ak sa už podáva 1,4 mg/kg, znížte dávku lieku Polivy na 1,0 mg/kg. Ak sa už podáva 1,0 mg/kg, ukončite podávanie lieku Polivy. Motorická neuropatia (MN): • Pozastavte podávanie lieku Polivy a do úpravy stavu na ⩽ 1. stupeň. • Znovu začnite podávať Polivy v ďalšom cykle v dávke 1,4 mg/kg. • Ak sa už podáva 1,4 mg/kg a vyskytne sa MN 2. – 3. stupňa, pozastavte podávanie lieku Polivy až do úpravy stavu na ⩽ 1. stupeň. Znovu začnite podávať Polivy v dávke 1,0 mg/kg. • Ak sa už podáva 1,0 mg/kg a vyskytne sa MN 2. – 3. stupňa, ukončite podávanie lieku Polivy. Ak sa súbežne vyskytne senzorická aj motorická neuropatia, riaďte sa vyššie uvedeným odporúčaním na najprísnejšie obmedzenie.

Indikácia	Závažnosť PN v 1. deň ktoréhokoľvek cyklu	Úpravy dávky
	4. stupeň	Ukončite podávanie lieku Polivy.
R/R DLBCL	2. – 3. stupeň	Pozastavte podávanie lieku Polivy a do úpravy stavu na ⩽ 1. stupeň. Ak dôjde k úprave stavu na ⩽ 1. stupeň na 14. deň alebo pred týmto dňom, znovu začnite podávať Polivy v trvalo zníženej dávke 1,4 mg/kg. Ak dávka bola už predtým znížená na 1,4 mg/kg, ukončite podávanie lieku Polivy. Ak nedôjde k úprave stavu na ⩽ 1. stupeň na 14. deň alebo pred týmto dňom, ukončite podávanie lieku Polivy.
	4. stupeň	Ukončite podávanie lieku Polivy.

[a] Môže sa pokračovať v podávaní R-CHP.

Pre úpravy dávok na zvládnutie myelosupresie (pozri časť 4.4), pozri nasledujúcu tabuľku 2.

Tabuľka 2 Úpravy dávok lieku Polivy, chemoterapie a rituximabu na zvládnutie myelosupresie

Indikácia	Závažnosť myelosupresie v 1. deň ktoréhokoľvek cyklu	Úprava dávok
Predtým neliečený DLBCL	Neutropénia 3. – 4. stupňa	Pozastavte podávanie všetkých liekov až do úpravy ANC* na > 1 000/µl. Ak dôjde k úprave ANC na > 1 000/µl na 7. deň alebo pred týmto dňom, znovu začnite podávať všetky lieky bez akýchkoľvek znížení dávok. Ak dôjde k úprave ANC na > 1 000/µl po 7. dni: • znovu začnite podávať všetky lieky; zvážte zníženie dávky cyklofosfamidu a/alebo doxorubicínu o 25 – 50 %. • ak dávka cyklofosfamidu a/alebo doxorubicínu už je znížená o 25 %, zvážte zníženie dávky jedného alebo obidvoch liečiv na 50 %.
	Trombocytopénia 3. – 4. stupňa	Pozastavte podávanie všetkých liekov až do úpravy počtu krvných doštičiek na > 75 000/µl. Ak dôjde k úprave počtu krvných doštičiek na > 75 000/µl na 7. deň alebo pred týmto dňom, znovu začnite podávať všetky lieky bez akýchkoľvek znížení dávok. Ak dôjde k úprave počtu krvných doštičiek na > 75 000/µl po 7. dni: • znovu začnite podávať všetky lieky, zvážte zníženie dávky cyklofosfamidu a/alebo doxorubicínu o 25 – 50 %. • ak dávka cyklofosfamidu a/alebo doxorubicínu už je znížená o 25 %, zvážte zníženie dávky jedného alebo obidvoch liečiv na 50 %.

Indikácia	**Závažnosť myelosupresie v 1. deň ktoréhokoľvek cyklu**	**Úprava dávok**
R/R DLBCL	Neutropénia 3. - 4. stupňa[1]	Pozastavte podávanie všetkých liekov až do úpravy ANC na > 1 000/µl. Ak dôjde k úprave ANC na > 1 000/µl na 7. deň alebo pred týmto dňom, znovu začnite podávať všetky lieky bez akýchkoľvek dodatočných znížení dávok. Ak dôjde k úprave ANC na > 1 000/µl po 7. dni: • znovu začnite podávať všetky lieky, pričom dávku bendamustínu znížte z 90 mg/m^2 na 70 mg/m^2 alebo zo 70 mg/m^2 na 50 mg/m^2. • ak dávka bendamustínu bola už predtým znížená na 50 mg/m^2, ukončite podávanie všetkých liekov.
	Trombocytopénia 3. - 4. stupňa[1]	Pozastavte podávanie všetkých liekov až do úpravy počtu krvných doštičiek na > 75 000/µl. Ak dôjde k úprave počtu krvných doštičiek na > 75 000/µl na 7. deň alebo pred týmto dňom, znovu začnite podávať všetky lieky bez akýchkoľvek znížení dávok. Ak dôjde k úprave počtu krvných doštičiek na > 75 000/µl po 7. dni: • znovu začnite podávať všetky lieky, pričom dávku bendamustínu znížte z 90 mg/m^2 na 70 mg/m^2 alebo zo 70 mg/m^2 na 50 mg/m^2. • ak dávka bendamustínu bola už predtým znížená na 50 mg/m^2, ukončite podávanie všetkých liekov.

[1]Ak je primárnou príčinou lymfóm, zníženie dávky bendamustínu nemusí byť potrebné.
[*]ANC: absolútny počet neutrofilov (*absolute neutrophil count*)

Pre úpravy dávok na zvládnutie reakcií súvisiacich s infúziou (pozri časť 4.4), pozri nasledujúcu tabuľku 3.

Tabuľka 3: Úpravy dávok lieku Polivy na zvládnutie reakcií súvisiacich s infúziou (*infusion-related reactions,* IRR)

Indikácia	**Závažnosť IRR v 1. deň ktoréhokoľvek cyklu**	**Úprava dávok**
Predtým neliečený a R/R DLBCL	IRR 1. - 3. stupňa	Prerušte podávanie infúzie lieku Polivy a podajte podpornú liečbu. Pri prvom výskyte pískavého dýchania (piskotov), bronchospazmu alebo generalizovanej urtikárie 3. stupňa podávanie lieku Polivy natrvalo ukončite. Pri opakovanom výskyte pískavého dýchania (piskotov) alebo urtikárie 2. stupňa alebo pri opakovanom výskyte akýchkoľvek príznakov 3. stupňa podávanie lieku Polivy natrvalo ukončite. Inak sa po úplnom odznení príznakov infúzia môže znovu začať podávať 50 % rýchlosťou oproti rýchlosti infúzie dosiahnutej pred jej prerušením. Ak sa neobjavia žiadne príznaky súvisiace s infúziou, rýchlosť infúzie sa môže zvyšovať v prírastkoch o 50 mg/hodinu každých 30 minút. V ďalšom cykle podajte Polivy infúziou trvajúcou 90 minút. Ak sa nevyskytne žiadna reakcia súvisiaca s infúziou, následné infúzie sa môžu podávať počas 30 minút. Podajte premedikáciu pri všetkých cykloch.
	IRR 4. stupňa	Podávanie infúzie lieku Polivy ihneď zastavte. Podajte podpornú liečbu. Podávanie lieku Polivy natrvalo ukončite.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky lieku Polivy (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s klírensom kreatinínu (CrCL) ≥ 30 ml/min nie je potrebná žiadna úprava dávky lieku Polivy. Odporúčaná dávka pre pacientov s CrCL < 30 ml/min nebola stanovená z dôvodu obmedzených údajov.

Porucha funkcie pečene

Vyhnite sa podávaniu lieku Polivy pacientom so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (hodnota bilirubínu vyššia ako 1,5-násobok hornej hranice referenčného rozpätia [*upper limit of normal*, ULN]).

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (hodnota bilirubínu vyššia ako ULN až nižšia alebo rovná 1,5-násobku ULN alebo hodnota aspartáttransaminázy [AST] vyššia ako ULN) nie je potrebná žiadna úprava začiatočnej dávky.

U študovanej populácie s miernou poruchou funkcie pečene (definovanou ako AST alebo ALT > 1,0- až 2,5-násobok ULN alebo celkový bilirubín > 1,0- až 1,5-násobok ULN) došlo najviac k 40 % zvýšeniu expozície nekonjugovanému MMAE, čo sa nepovažovalo za klinicky významné.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Liek Polivy je určený na intravenózne použitie.

Úvodná dávka lieku Polivy sa má podávať vo forme 90-minútovej intravenóznej infúzie. Pacienti majú byť sledovaní kvôli IRR/reakciám z precitlivenosti počas podávania infúzie a aspoň 90 minút po podaní úvodnej dávky.

Ak bola predchádzajúca infúzia dobre tolerovaná, ďalšie dávky lieku Polivy sa môžu podávať vo forme 30-minútovej infúzie a pacienti majú byť sledovaní počas podávania infúzie a aspoň 30 minút po skončení infúzie.

Polivy sa musí rekonštituovať a riediť s použitím aseptickej techniky pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka. Má sa podávať vo forme intravenóznej infúzie pomocou osobitnej infúznej súpravy vybavenej sterilným, nepyrogénnym, zabudovaným (*in-line*) alebo prídavným (*add-on*) filtrom s nízkou afinitou k bielkovinám (veľkosť pórov 0,2 alebo 0,22 mikrometra) a katétrom. Polivy sa nesmie podávať vo forme pretlakovej infúzie (tzv. i.v. *push*) ani intravenóznej bolusovej injekcie.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Polivy obsahuje cytotoxickú zložku, ktorá je kovalentne viazaná na monoklonálnu protilátku. Dodržujte príslušné postupy na správne zaobchádzanie s liekom a jeho likvidáciu (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Aktívne závažné infekcie (pozri časť 4.4)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku.

Myelosupresia

U pacientov liečených liekom Polivy bola už počas prvého cyklu liečby hlásená závažná a ťažká neutropénia a febrilná neutropénia. Profylaktické podávanie faktorov stimulujúcich kolónie granulocytov (*granulocyte colony stimulating factor*, G-CSF) sa vyžadovalo v klinických skúšaniach a má sa zvážiť. Počas podávania lieku Polivy sa môže vyskytnúť aj trombocytopénia alebo anémia 3. alebo 4. stupňa. Pred každou dávkou lieku Polivy sa má skontrolovať kompletný krvný obraz. U pacientov s neutropéniou a/alebo trombocytopéniou 3. stupňa alebo 4. stupňa sa má zvážiť častejšie laboratórne monitorovanie a/alebo odloženie podania lieku Polivy alebo ukončenie jeho podávania (pozri časť 4.2).

Periférna neuropatia (PN)

U pacientov liečených liekom Polivy bola už počas prvého cyklu liečby hlásená PN a riziko jej výskytu sa pri následných dávkach zvyšuje. U pacientov s už existujúcou PN môže dôjsť k zhoršeniu tohto stavu. PN hlásená pri liečbe liekom Polivy je predovšetkým senzorická PN. Hlásené však boli aj motorická a senzoricko-motorická PN. Pacienti majú byť sledovaní kvôli príznakom PN, akými sú napríklad hypestézia, hyperestézia, parestézia, dyzestézia, neuropatická bolesť, pocit pálenia, svalová slabosť alebo porucha chôdze. U pacientov, u ktorých sa vyskytne novovzniknutá alebo zhoršujúca sa PN, môže byť potrebné odloženie podania, zníženie dávky alebo ukončenie podávania lieku Polivy (pozri časť 4.2).

Infekcie

U pacientov liečených liekom Polivy boli hlásené závažné, život ohrozujúce alebo smrteľné infekcie vrátane oportúnnych infekcií, akými sú napríklad pneumónie (vrátane pneumónie spôsobenej *Peumocystis jirovecii* a iných mykotických pneumónií), bakterémia, sepsa, herpetická infekcia a cytomegalovírusová infekcia (pozri časť 4.8). Hlásená bola reaktivácia latentných infekcií. Pacienti majú byť počas liečby pozorne sledovaní kvôli prejavom bakteriálnych, mykotických alebo vírusových infekcií a majú vyhľadať lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy a príznaky. Má sa zvážiť profylaktické podávanie antiinfektív počas celej liečby liekom Polivy. Polivy sa nemá podať, ak je prítomná aktívna závažná infekcia. U pacientov, u ktorých vzniknú závažné infekcie, sa má podávanie lieku Polivy a akejkoľvek súbežnej chemoterapie ukončiť.

Vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV)

Polivy sa nehodnotil u pacientov s HIV. Ohľadom súčasného podávania inhibítorov CYP3A4, pozri časť 4.5.

Imunizácia

Živé alebo živé atenuované (oslabené) očkovacie látky sa nemajú podávať súbežne s liečbou. Neuskutočnili sa štúdie u pacientov, ktorým boli v nedávnom období podané živé očkovacie látky.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

Pri liečbe liekom Polivy bola hlásená PML (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť pozorne sledovaní kvôli novým alebo zhoršujúcim sa neurologickým, kognitívnym alebo behaviorálnym prejavom a príznakom poukazujúcim na PML. Ak je podozrenie na PML, podávanie lieku Polivy a akejkoľvek súbežnej chemoterapie sa má pozastaviť, a ak sa diagnóza potvrdí, ich podávanie sa má natrvalo ukončiť.

Syndróm z rozpadu nádoru (*tumour lysis syndrome*, TLS)

Pacienti s vysokou nádorovou záťažou a rýchlo proliferujúcim nádorom môžu mať zvýšené riziko vzniku TLS. Pred začiatkom liečby liekom Polivy sa majú vykonať vhodné opatrenia/profylaxia v súlade s lokálnymi odporúčaniami. Počas liečby liekom Polivy majú byť pacienti pozorne sledovaní kvôli TLS.

Reakcie súvisiace s infúziou (*infusion-related reactions*, IRR)

Polivy môže spôsobiť IRR vrátane závažných prípadov. Vyskytli sa oneskorené IRR, a to až po 24 hodinách po podaní lieku Polivy. Pred podaním lieku Polivy sa má podať antihistaminikum a antipyretikum a pacienti majú byť pozorne sledovaní počas celej doby podávania infúzie. Ak sa vyskytne IRR, podávanie infúzie sa má prerušiť a má sa začať vhodná liečba (pozri časť 4.2).

Embryo-fetálna toxicita

Vychádzajúc z mechanizmu účinku a z predklinických štúdii môže byť Polivy škodlivý pre plod, keď sa podáva gravidnej žene (pozri časť 5.3). Gravidné ženy majú byť poučené o riziku pre plod.

Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby používali účinnú antikoncepciou počas liečby liekom Polivy a počas aspoň 9 mesiacov po poslednej dávke (pozri časť 4.6). Pacientom, ktorí majú partnerky vo fertilnom veku, sa má odporučiť, aby používali účinnú antikoncepciou počas liečby liekom Polivy a počas aspoň 6 mesiacov po poslednej dávke (pozri časť 4.6).

Fertilita

V predklinických štúdiách mal polatuzumab vedotín toxické účinky na semenníky a môže spôsobiť poruchu reprodukčných funkcií a plodnosti mužov (pozri časť 5.3). Preto sa odporúča, aby si muži liečení týmto liekom dali pred liečbou konzervovať a uskladniť vzorky spermií (pozri časť 4.6).

Starší pacienti

Spomedzi 435 pacientov s predtým neliečeným DLBCL, ktorí boli liečení liekom Polivy v kombinácii s R-CHP v štúdii GO39942, bolo 227 (52,2 %) vo veku ≥ 65 rokov. Výskyt závažných nežiaducich reakcií bol 39,2 % u pacientov vo veku ≥ 65 rokov a 28,4 % u pacientov vo veku < 65 rokov. U starších pacientov v liečebnej skupine s R-CHOP bol pozorovaný podobný výskyt závažných nežiaducich reakcií.

Spomedzi 151 pacientov s predtým liečeným DLBCL, ktorí boli liečení liekom Polivy v kombinácii s bendamustínom a rituximabom (BR) v štúdii GO29365, bolo 103 (68 %) vo veku ≥ 65 rokov. Pacienti vo veku ≥ 65 rokov mali podobný výskyt závažných nežiaducich reakcií (55 %) ako pacienti vo veku < 65 rokov (56 %). Klinické štúdie s Polivy nezahŕňali dostatočný počet pacientov vo veku ≥ 65 rokov, aby bolo možné určiť, či reagujú inak ako mladší pacienti.

Hepatotoxicita

U pacientov liečených liekom Polivy sa vyskytli závažné prípady hepatotoxicity, ktoré zodpovedali hepatocelulárnemu poškodeniu vrátane vzostupov hladín transamináz a/alebo bilirubínu (pozri časť 4.8). Už existujúce ochorenie pečene, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov pred začiatkom liečby a súbežne užívané lieky môžu toto riziko zvyšovať. Je potrebné sledovať hladiny pečeňových enzýmov a bilirubínu (pozri časť 4.2).

Poškodenie v mieste podania infúzie v dôsledku extravazácie

Po podaní polatuzumab vedotínu sa pozorovalo poškodenie kože a mäkkých tkanív v priebehu hodín až týždňov po výskyte extravazácie (pozri časť 4.8). Pred začatím podávania lieku Polivy zabezpečte dobrý venózny prístup a počas podávania monitorujte prípadný výskyt extravazácie v mieste podania infúzie. Ak dôjde k extravazácii, zastavte infúziu, sledujte poškodenie tkaniva a liečte v súlade s lokálnou klinickou praxou.

Na základe klinického rozhodnutia sa môže zostávajúca dávka podať do inej končatiny.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje polysorbát 20. Každá injekčná liekovka s liekom Polivy 30 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok obsahuje 1,8 mg polysorbátu 20. Každá injekčná liekovka s liekom Polivy 140 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok obsahuje 8,4 mg polysorbátu 20, čo zodpovedá 1,2 mg/ml. Polysorbát 20 môže vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

S polatuzumab vedotínom sa neuskutočnili žiadne klinické štúdie zamerané na liekové interakcie u ľudí.

Liekové interakcie so súbežne podávanými liekmi, ktoré sú inhibítormi, substrátmi alebo induktormi CYP3A4, a so súbežne podávanými liekmi, ktoré sú inhibítormi P-gp

Na základe simulácií uvoľňovania MMAE z polatuzumab vedotínu, vykonaných pomocou fyziologicky založených farmakokinetických (*physiological-based pharmacokinetic*, PBPK) modelov, môžu silné inhibítory CYP3A4 a P-glykoproteínu (P-gp) (napr. ketokonazol) zvýšiť hodnotu AUC (plocha pod krivkou závislosti koncentrácie od času) nekonjugovaného MMAE o 48 %. V prípade súbežnej liečby s inhibítorom CYP3A4 sa odporúča opatrnosť. Pacienti, ktorým sú súbežne podávané silné inhibítory CYP3A4 (napr. boceprevir, klaritromycín, kobicistat, indinavir, itrakonazol, nefazodón, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromycín, vorikonazol), majú byť pozornejšie sledovaní kvôli prejavom toxicít.

Nepredpokladá sa, že nekonjugovaný MMAE zmení hodnoty AUC súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A4 (napr. midazolam).

Silné induktory CYP3A4 (napr. rifampicín, karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, Ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*]) môžu znížiť expozíciu nekonjugovaného MMAE.

Liekové interakcie rituximabu, bendamustínu, cyklofosfamidu a doxorubicínu v kombinácii s polatuzumab vedotínom

Farmakokinetika (FK) rituximabu, bendamustínu, cyklofosfamidu a doxorubicínu nie je ovplyvnená súbežným podávaním polatuzumab vedotínu. Na základe populačnej FK analýzy sa súbežné podávanie rituximabu spája so zvýšenou hodnotou AUC MMAE konjugovaného s protilátkou (*antibody conjugated MMAE*, acMMAE) v plazme o 24 % a zníženou hodnotou AUC nekonjugovaného MMAE v plazme o 37 %. Hodnoty AUC acMMAE a nekonjugovaného MMAE v plazme pri podávaní lieku Polivy plus R-CHP sú zhodné s hodnotami z iných štúdií s liekom Polivy. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Bendamustín neovplyvňuje hodnotu AUC acMMAE a nekonjugovaného MMAE v plazme.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy
Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby polatuzumab vedotínom a počas aspoň 9 mesiacov po poslednej dávke.

Muži
Pacientom, ktorí majú partnerky vo fertilnom veku, sa má odporučiť, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby polatuzumab vedotínom a počas aspoň 6 mesiacov po poslednej dávke.

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití lieku Polivy u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Vychádzajúc z mechanizmu účinku a z predklinických štúdií môže byť polatuzumab vedotín škodlivý pre plod, keď sa podáva gravidnej žene. U žien vo fertilnom veku sa má pred začiatkom liečby overiť, či nie sú tehotné. Polivy sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu, pokiaľ možný prínos pre matku neprevyšuje možné riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa polatuzumab vedotín alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského materského mlieka. Riziko pre dojčené deti nemôže byť vylúčené. Ženy majú ukončiť dojčenie počas liečby liekom Polivy a najmenej 3 mesiace po poslednej dávke.

Fertilita

V predklinických štúdiách mal polatuzumab vedotín toxické účinky na semenníky a môže spôsobiť poruchu reprodukčných funkcií a plodnosti mužov (pozri časť 5.3).

Preto sa odporúča, aby si muži liečení týmto liekom dali pred liečbou konzervovať a uskladniť vzorky spermií. Odporúča sa, aby muži liečení liekom Polivy nesplodili dieťa počas liečby a počas 6 mesiacov po poslednej dávke.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Polivy má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby liekom Polivy sa môžu vyskytnúť IRR, PN, únava a závraty (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť lieku Polivy bola hodnotená u 435 pacientov v štúdii GO39942 (POLARIX). Nežiaduce reakcie na liek (*adverse drug reactions,* ADR), ktoré sú opísané v časti 4.8, boli identifikované:

- počas liečby a sledovania (*follow-up*) pacientov s predtým neliečeným DLBCL v kľúčovom klinickom skúšaní GO39942 (POLARIX), ktorí dostávali Polivy plus R-CHP (n = 435), alebo R-CHOP (n = 438). V skupine s Polivy plus R-CHP podstúpilo 91,7 % pacientov 6 cyklov liečby liekom Polivy v porovnaní s 88,5 % pacientov, ktorí podstúpili 6 cyklov liečby vinkristínom v skupine s R-CHOP.

Pacienti s predtým neliečeným DLBCL, ktorí boli liečení liekom Polivy plus R-CHP:

- U pacientov s predtým neliečeným DLBCL, ktorí boli liečení liekom Polivy plus R-CHP, boli najčastejšie hlásené (≥ 30 %) nežiaduce reakcie na liek (*adverse drug reactions*, ADR) periférna neuropatia (52,9 %), nauzea (41,6 %), neutropénia (38,4 %) a hnačka (30,8 %).
- Závažné nežiaduce reakcie boli hlásené u 24,1 % pacientov liečených liekom Polivy plus R-CHP.
- Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie hlásené u ≥ 5 % pacientov boli febrilná neutropénia (10,6 %) a pneumónia (5,3 %).
- ADR, ktorá viedla k ukončeniu liečebného režimu u > 1 % pacientov liečených liekom Polivy plus R-CHP, bola pneumónia (1,1 %).

Bezpečnosť lieku Polivy bola hodnotená u 151 pacientov v štúdii GO29365. ADR opísané v časti 4.8 boli identifikované:

- počas liečby a sledovania (*follow-up*) pacientov s predtým liečeným DLBCL (n = 151) v kľúčovom klinickom skúšaní GO29365. Boli to pacienti z úvodnej (*run-in*) fázy klinického skúšania (n = 6), randomizovaní pacienti (n = 39) a pacienti s predĺženou kohortou (n = 106), ktorí dostávali Polivy plus BR, v porovnaní s randomizovanými pacientmi (n = 39), ktorí dostávali iba BR. Pacienti v liečebných skupinách podstúpili priemerne 5 cyklov liečby, zatiaľ čo randomizovaní pacienti v skupine s komparátorom podstúpili priemerne 3 cykly liečby.

Pacienti s predtým liečeným DLBCL, ktorí boli liečení liekom Polivy plus BR:

- Najčastejšie hlásené (≥ 30 %) ADR (všetkých stupňov závažnosti) u pacientov s predtým liečeným DLBCL, ktorí boli liečení liekom Polivy plus BR, boli neutropénia (45,7 %), hnačka (35,8 %), nauzea (33,1 %), trombocytopénia (32,5 %), anémia (31,8 %) a periférna neuropatia (30,5 %).
- Závažné nežiaduce reakcie boli hlásené u 41,7 % pacientov liečených liekom Polivy plus BR.
- Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie hlásené u ≥ 5 % pacientov boli: febrilná neutropénia (10,6 %), sepsa (9,9 %), pneumónia (8,6 %) a pyrexia (7,9 %).
- ADR, ktorá viedla k ukončeniu liečebného režimu u > 5 % pacientov liečených liekom Polivy plus BR, bola trombocytopénia (7,9 %).

Tabuľkový zoznam ADR z klinických skúšaní

ADR u 586 pacientov liečených liekom Polivy sú prezentované v tabuľke 4. ADR sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov (*system organ class*, SOC) MedDRA a kategórií frekvencie. Zodpovedajúca kategória frekvencia pre každú nežiaducu reakciu na liek je založená na nasledujúcej konvencii: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4 Tabuľkový zoznam ADR u pacientov liečených liekom Polivy v klinických skúšaniach

Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	pneumónia[a], infekcia horných dýchacích ciest
Časté	sepsa[a], infekcia herpetickým vírusom[a], cytomegalovírusová infekcia, infekcia močových ciest[c]
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	febrilná neutropénia, neutropénia, trombocytopénia, anémia, leukopénia
Časté	lymfopénia, pancytopénia
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	hypokaliémia, znížená chuť do jedla
Časté	hypokalciémia, hypoalbuminémia
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	periférna neuropatia
Časté	závraty
Poruchy oka	
Menej časté	rozmazané videnie[b]
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté	kašeľ
Časté	pneumonitída, dyspnoe[c]
Gastrointestinálne poruchy	
Veľmi časté	hnačka, nauzea, zápcha, vracanie, mukozitída[c], bolesť brucha
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté	zvýšená hladina transamináz

Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	alopécia[c]
Časté	pruritus, kožné infekcie[c], vyrážka[c], suchosť kože[c]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	artralgia, myalgia[c]
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	pyrexia, únava, asténia
Časté	periférny edém[c], zimnica
Menej časté	extravazácia v mieste podania infúzie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté	znížená telesná hmotnosť
Časté	zvýšená hladina lipázy[b], hypofosfatémia
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Veľmi časté	reakcia súvisiaca s infúziou

[a] ADR súvisiaca so smrteľným následkom
[b] ADR pozorované iba pri relapsujúcom alebo refraktérnom DLBCL.
[c] ADR pozorované iba pri predtým neliečenom DLBCL.
Uvedené ADR boli pozorované pri predtým neliečenom DLBCL aj pri relapsujúcom alebo refraktérnom DLBCL okrem tých, pri ktorých je uvedený odkaz na poznámky pod tabuľkou.
Zriedkavé a veľmi zriedkavé ADR: žiadne

Opis vybraných nežiaducich reakcií na liek

Myelosupresia
V placebom kontrolovanej štúdii GO39942 (POLARIX) 0,5 % pacientov v skupine s liekom Polivy plus R-CHP ukončilo skúšanú liečbu kvôli neutropénii. V skupine s R-CHOP žiadny pacient neukončil skúšanú liečbu kvôli neutropénii. Trombocytopénia, hlásená ako nežiaduca udalosť, viedla k ukončeniu skúšanej liečby u 0,2 % pacientov v skupine s liekom Polivy plus R-CHP a neviedla k ukončeniu skúšanej liečby u žiadneho pacienta v skupine s R-CHOP. Žiadny pacient neukončil liečbu kvôli anémii ani v skupine s liekom Polivy plus R-CHP, ani v skupine s R-CHOP.

V otvorenej štúdii GO29365 4 % pacientov v skupinách s liekom Polivy plus BR ukončili liečbu liekom Polivy kvôli neutropénii v porovnaní s 2,6 % pacientov v skupine s BR, ktorí ukončili liečbu kvôli neutropénii. Trombocytopénia, hlásená ako nežiaduca udalosť, viedla k ukončeniu liečby u 7,9 % pacientov v skupinách s liekom Polivy plus BR a u 5,1 % pacientov v skupine s BR. Žiadny pacient neukončil liečbu kvôli anémii ani v skupinách s liekom Polivy plus BR, ani v skupine s BR. V skupinách s liekom Polivy plus BR boli neutropénia, trombocytopénia a anémia 3. stupňa alebo vyššieho stupňa hlásené u 40,4 %, 25,8 % a 12,6 % pacientov, v uvedenom poradí.

Periférna neuropatia (PN)
V placebom kontrolovanej štúdii GO39942 (POLARIX) bola v skupine s liekom Polivy plus R-CHP PN 1. stupňa hlásená u 39,1 % pacientov, PN 2. stupňa u 12,2 % pacientov a PN 3. stupňa u 1,6 % pacientov. V skupine s R-CHOP bola PN 1. stupňa hlásená u 37,2 % pacientov, PN 2. stupňa u 15,5 % pacientov a PN 3. stupňa u 1,1 % pacientov. Ani v skupine s liekom Polivy plus R-CHP, ani v skupine s R-CHOP neboli hlásené žiadne prípady PN 4. - 5. stupňa. 0,7 % pacientov ukončilo skúšanú liečbu v skupine s liekom Polivy plus R-CHP kvôli PN v porovnaní s 2,3 % pacientov v skupine s R-CHOP. U 4,6 % pacientov v skupine s liekom Polivy plus R-CHP bola dávka skúšanej liečby znížená kvôli PN v porovnaní s 8,2 % pacientov v skupine s R-CHOP. V skupine s liekom Polivy plus R-CHP bol medián času do prvého výskytu PN 2,27 mesiaca v porovnaní s 1,87 mesiaca v skupine s R-CHOP. PN vymizla k dátumu uzávierky klinických údajov u 57,8 % pacientov v skupine s liekom Polivy plus R-CHP v porovnaní so 66,9 % pacientov v skupine s R-CHOP. Medián času do vymiznutia periférnej neuropatie bol 4,04 mesiaca v skupine s liekom Polivy plus R-CHP v porovnaní so 4,6 mesiaca v skupine s R-CHOP.

V otvorenej štúdii GO29365 bola v skupinách s liekom Polivy plus BR periférna neuropatia (PN) 1. stupňa hlásená u 15,9 % pacientov a PN 2. stupňa u 12,6 % pacientov. V skupine s BR bola PN 1. stupňa hlásená u 2,6 % a PN 2. stupňa u 5,1 % pacientov. V skupinách s liekom Polivy plus BR bola hlásená jedna PN 3. stupňa a v skupine s BR neboli hlásené žiadne prípady PN. Ani v skupinách s liekom Polivy plus BR, ani v skupine s BR neboli hlásené žiadne prípady PN 4. - 5. stupňa. 2,6 % pacientov ukončilo liečbu liekom Polivy kvôli PN a u 2,0 % pacientov bola dávka lieku Polivy znížená kvôli PN. Žiadny pacient v skupine s BR neukončil liečbu ani nemal zníženú dávku kvôli PN. V skupinách s liekom Polivy plus BR bol medián času do prvého výskytu PN 1,6 mesiaca a u 39,1 % pacientov, u ktorých sa vyskytla PN, bolo hlásené jej vymiznutie.

Infekcie
V placebom kontrolovanej štúdii GO39942 (POLARIX) boli infekcie, zahŕňajúce pneumóniu a iné typy infekcií, hlásené u 49,7 % pacientov v skupine s liekom Polivy plus R-CHP a u 42,7 % pacientov v skupine s R-CHOP. Infekcie 3 – 4. stupňa sa vyskytli u 14,0 % pacientov v skupine s liekom Polivy plus R-CHP a u 11,2 % pacientov v skupine s R-CHOP. V skupine s liekom Polivy plus R-CHP boli závažné infekcie hlásené u 14,0 % pacientov a smrteľné infekcie boli hlásené u 1,1 % pacientov. V skupine s R-CHOP boli závažné infekcie hlásené u 10,3 % pacientov a smrteľné infekcie boli hlásené u 1,4 % pacientov. 7 pacientov (1,6 %) v skupine s liekom Polivy plus R-CHP ukončilo liečbu kvôli infekcii v porovnaní s 10 pacientmi (2,3 %) v skupine s R-CHOP.

V otvorenej štúdii GO29365 boli infekcie, zahŕňajúce pneumóniu a iné typy infekcií, hlásené u 48,3 % pacientov v skupinách s liekom Polivy plus BR a u 51,3 % pacientov v skupinách s BR. V skupinách s liekom Polivy plus BR boli závažné infekcie hlásené u 27,2 % pacientov a smrteľné infekcie boli hlásené u 6,6 % pacientov. V skupine s BR boli závažné infekcie hlásené u 30,8 % pacientov a smrteľné infekcie boli hlásené u 10,3 % pacientov. Štyria pacienti (2,6 %) v skupinách s liekom Polivy plus BR ukončili liečbu kvôli infekcii v porovnaní s 2 pacientmi (5,1 %) v skupine s BR.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)
V placebom kontrolovanej štúdii GO39942 (POLARIX) neboli hlásené žiadne prípady PML.

V otvorenej štúdii GO29365 sa jeden prípad PML, ktorý bol smrteľný, vyskytol u jedného pacienta liečeného liekom Polivy plus bendamustínom a obinutuzumabom. Tento pacient dostal tri predchádzajúce línie liečby, ktoré zahŕňali liečbu anti-CD20 protilátkami.

Hepatotoxicita
V placebom kontrolovanej štúdii GO39942 (POLARIX) bola hepatotoxicita hlásená u 10,6 % pacientov v skupine s liekom Polivy plus R-CHP a u 7,3 % pacientov v skupine s R-CHOP. V skupine s liekom Polivy plus R-CHP bola väčšina nežiaducich udalostí súvisiacich s hepatotoxicitou 1. – 2. stupňa (8,7 %); nežiaduce udalosti 3. stupňa boli hlásené u 1,8 % pacientov. Nevyskytli sa žiadne nežiaduce udalosti 4. alebo 5. stupňa. Závažné nežiaduce udalosti súvisiace s hepatotoxicitou boli hlásené u 1 pacienta (0,2 %) a boli reverzibilné.

V ďalšej štúdii boli hlásené dva prípady závažnej hepatotoxicity (hepatocelulárne poškodenie a steatóza pečene), ktoré boli reverzibilné.

Gastrointestinálna toxicita
V placebom kontrolovanej štúdii GO39942 (POLARIX) boli nežiaduce udalosti súvisiace s gastrointestinálnou toxicitou hlásené u 76,1 % pacientov v skupine s liekom Polivy plus R-CHP v porovnaní so 71,9 % pacientov v skupine s R-CHOP. Väčšina týchto nežiaducich udalostí bola 1. – 2. stupňa a nežiaduce udalosti ≥ 3. stupňa boli hlásené u 9,7 % pacientov v skupine s liekom Polivy plus R-CHP v porovnaní s 8,2 % pacientov v skupine s R-CHOP. Najčastejšími nežiaducimi udalosťami súvisiacimi s gastrointestinálnou toxicitou boli hnačka a nauzea.

V otvorenej štúdii GO29365 boli nežiaduce udalosti súvisiace s gastrointestinálnou toxicitou hlásené u 72,8 % pacientov v skupinách s liekom Polivy plus BR v porovnaní so 66,7 % pacientov v skupine s BR. Väčšina týchto nežiaducich udalostí bola 1. - 2. stupňa a nežiaduce udalosti 3. - 4. stupňa boli hlásené u 16,5 % pacientov v skupinách s liekom Polivy plus BR v porovnaní s 12,9 % pacientov v skupine s BR. Najčastejšími nežiaducimi udalosťami súvisiacimi s gastrointestinálnou toxicitou boli hnačka a nauzea.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú skúsenosti s predávkovaním v klinických skúšaniach vykonaných u ľudí. Najvyššia doteraz testovaná dávka je 2,4 mg/kg podaná vo forme intravenóznej infúzie; bola spájaná s vyšším výskytom a vyššou závažnosťou prípadov PN. U pacientov, u ktorých dôjde k predávkovaniu, sa má okamžite prerušiť podávanie infúzie a majú byť pozorne sledovaní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká; iné monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom
ATC kód: L01FX14

Mechanizmus účinku

Polatuzumab vedotín je konjugát protilátky namierenej proti CD79b a liečiva, ktorý prednostne dopraví silnú antimitotickú látku (monometylauristatín E alebo MMAE) do B-lymfocytov, čo má za následok usmrtenie malígnych B-lymfocytov. Molekula polatuzumab vedotín pozostáva z MMAE, ktorý je pomocou štiepiteľného linkera („spojovníka“) kovalentne spojený s humanizovanou monoklonálnou protilátkou podtriedy imunoglobulínu G1. Monoklonálna protilátka sa s vysokou afinitou a selektivitou viaže na CD79b, komponent B-bunkového receptora na povrchu B-lymfocytov. CD79b je exprimovaný výlučne na normálnych bunkách v rámci B-bunkovej línie (s výnimkou plazmatických buniek) a na malígnych B-lymfocytoch; je exprimovaný vo > 95 % prípadov difúzneho veľkobunkového lymfómu z B-buniek. Po naviazaní na CD79b je polatuzumab vedotín rýchlo internalizovaný a linker je odštiepený lyzozomálnymi proteázami, čo umožní dopravenie MMAE do vnútra bunky. MMAE sa viaže na mikrotubuly a usmrcuje deliace sa bunky tak, že inhibuje bunkové delenie a indukuje apoptózu.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyziológia srdca
Na základe elektrokardiografických (EKG) údajov z dvoch otvorených štúdií u pacientov s predtým liečenými B-bunkovými malignitami polatuzumab vedotín podávaný v odporúčanej dávke nespôsobil klinicky významné predĺženie priemernej hodnoty QTc intervalu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Predtým neliečený DLBCL
Účinnosť lieku Polivy sa hodnotila v medzinárodnej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii (POLARIX, GO39942) u 879 pacientov s predtým neliečeným DLBCL.

Vhodní pacienti boli vo veku 18 – 80 rokov a mali skóre IPI (*International Prognostic Index*, Medzinárodný prognostický index) 2 – 5 a výkonnostný stav (*performance status*, PS) podľa ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) rovný 0 – 2. Histologické typy zahŕňali DLBCL (DLBCL bližšie nešpecifikovaný, *not otherwise specified*, NOS), DLBCL typu ABC (typ z aktivovaných B-buniek, *activated B-cell*, (ABC typ)), DLBCL typu GCB (typ z buniek zárodočných centier, *germinal center B-cell like*, (GCB typ)), HGBL (NOS, „double-hit" lymfóm (t. j. duálnou translokáciou génov *MYC* a *BCL2*), „triple-hit" lymfóm (t. j. s translokáciou génov *MYC*, *BCL2* a *BCL6*)) a iné podtypy veľkobunkového lymfómu z B-buniek (EBV-pozitívny, bohatý na T-bunky, bohatý na T-bunky a histiocyty). Pacienti nemali známy lymfóm CNS ani periférnu neuropatiu > 1. stupňa.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie lieku Polivy plus R-CHP, alebo R-CHOP počas šiestich 21-dňových cyklov, po ktorých nasledovali dva ďalšie cykly liečby samotným rituximabom v obidvoch skupinách. Pacienti boli stratifikovaní podľa skóre IPI (2 vs 3 – 5), prítomnosti alebo absencie veľkej nádorovej masy (*bulky disease*) (lézia $\geqslant$ 7,5 cm) a geografického regiónu.

Liek Polivy bol podávaný intravenózne v dávke 1,8 mg/kg v 1. deň 1. – 6. cyklu. R-CHP alebo R-CHOP boli podávané počnúc 1. dňom 1. – 6. cyklu, po ktorých nasledovalo podávanie samotného rituximabu v 1. deň 7. – 8. cyklu. V každej liečebnej skupine boli lieky podávané v nasledujúcich dávkach:

- Skupina s liekom Polivy + R-CHP: Polivy 1,8 mg/kg, rituximab 375 mg/m^2, cyklofosfamid 750 mg/m^2, doxorubicín 50 mg/m^2 a prednizón 100 mg/deň podávaný perorálne na 1. – 5. deň každého cyklu.
- Skupina s R-CHOP: rituximab 375 mg/m^2, cyklofosfamid 750 mg/m^2, doxorubicín 50 mg/m^2, vinkristín 1,4 mg/m^2 a prednizón 100 mg/deň podávaný perorálne na 1. – 5. deň každého cyklu.

Tieto dve liečebné skupiny boli vo všeobecnosti dobre vyvážené z hľadiska demografických údajov a charakteristík ochorenia na začiatku štúdie. Medián veku bol 65 rokov (rozmedzie 19 až 80 rokov), 53,6 % pacientov tvorili belosi a 53,8 % bolo mužov. U 43,8 % pacientov bola prítomná veľká nádorová masa (*bulky disease*), 38,0 % pacientov malo skóre IPI rovné 2, 62,0 % pacientov malo skóre IPI rovné 3 – 5 a 88,7 % malo ochorenie v štádiu 3 alebo 4. Väčšina pacientov (84,2 %) mala DLBCL (vrátane NOS, ABC, a GCB).
U 211 pacientov nebol nahlásený výsledok týkajúci sa bunkového pôvodu (*cell of origin*, COO). V populácii pacientov s hodnotiteľným COO (n = 668) bolo 33,1 % pacientov, ktorí mali DLBCL ABC typu, a 52,7 % pacientov, ktorí mali DLBCL GCB typu, podľa profilovania génovej expresie.

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bolo prežívanie bez progresie ochorenia (*progression-free survival*, PFS) hodnotené skúšajúcim. Medián trvania sledovania bol 28,2 mesiaca. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 5 a v grafe 1.

Tabuľka 5 Súhrn údajov o účinnosti u pacientov s predtým neliečeným DLBCL zo štúdie GO39942 (POLARIX)

	Polivy + R-CHP N = 440	**R-CHOP N = 439**
Primárny koncový ukazovateľ		
Prežívanie bez progresie ochorenia[1,*]		
Počet (%) pacientov s udalosťami	107 (24,3 %)	134 (30,5 %)
HR (95 % IS)	0,73 [0,57; 0,95]	
p-hodnota[3,**]	0,0177	
odhad 2-ročného PFS (%)	76,7	70,2
[95 % IS]	[72,65; 80,76]	[65,80; 74,61]
Kľúčové sekundárne koncové ukazovatele		
Prežívanie bez udalostí (*event-free survival*, EFS_{eff})[1]		
Počet (%) pacientov s udalosťou	112 (25,5%)	138 (31,4 %)
HR [95 % IS]	0,75 [0,58; 0,96]	
p-hodnota[3,**]	0,0244	
Výskyt objektívnej odpovede na liečbu (*objective response rate*, ORR) na konci liečby[2]		
Pacienti s odpoveďou na liečbu (%) (CR, PR)	376 (85,5 %)	368 (83,8 %)
Rozdiel vo výskyte odpovede na liečbu (%) [95 % IS]	1,63 [-3,32; 6,57]	
Výskyt úplnej odpovede na liečbu (%) *(complete response*, CR)[2,*]		
Pacienti s odpoveďou na liečbu (%)	343 (78,0 %)	325 (74,0 %)
Rozdiel vo výskyte odpovede na liečbu (%) [95 % IS]	3,92 [-1,89; 9,70]	
Čiastočná odpoveď na liečbu (%) (*partial response*, PR)	33 (7,5 %)	43 (9,8 %)
Clopperov-Pearsonov 95 % IS	[5,22; 10,37]	[7,18; 12,97]

INV: skúšajúci (*investigator*); BICR: zaslepené nezávislé centrálne hodnotenie (*blinded independent central review*); IS: interval spoľahlivosti; HR: pomer rizík (*hazard ratio*); PFS: prežívanie bez progresie ochorenia (*progression-free survival*); EFSeff: účinnosť z hľadiska prežívania bez udalostí (*event-free survival efficacy*): používa sa na reflektovanie udalostí posudzovaných v rámci EFS, ktorých dôvodom je nedostatočná účinnosť, a je definovaná ako čas od dátumu randomizácie do najskoršieho výskytu ktoréhokoľvek z nasledovného: progresia/relaps ochorenia, smrť z akejkoľvek príčiny, primárny dôvod súvisiaci s účinnosťou stanovený skúšajúcim a iný než progresia/relaps ochorenia, ktorý viedol k začatiu akejkoľvek protokolom nešpecifikovanej protilymfómovej liečby (*non-protocol specified anti-lymphoma treatment*, NALT), ak sa získal výsledok biopsie po skončení liečby a bol pozitívny na reziduálne ochorenie bez ohľadu na to, či bola alebo nebola začatá NALT; CMH: Cochranov-Mantelov-Haenszelov

[1] hodnotené INV

[2] hodnoteé pomocou BICR

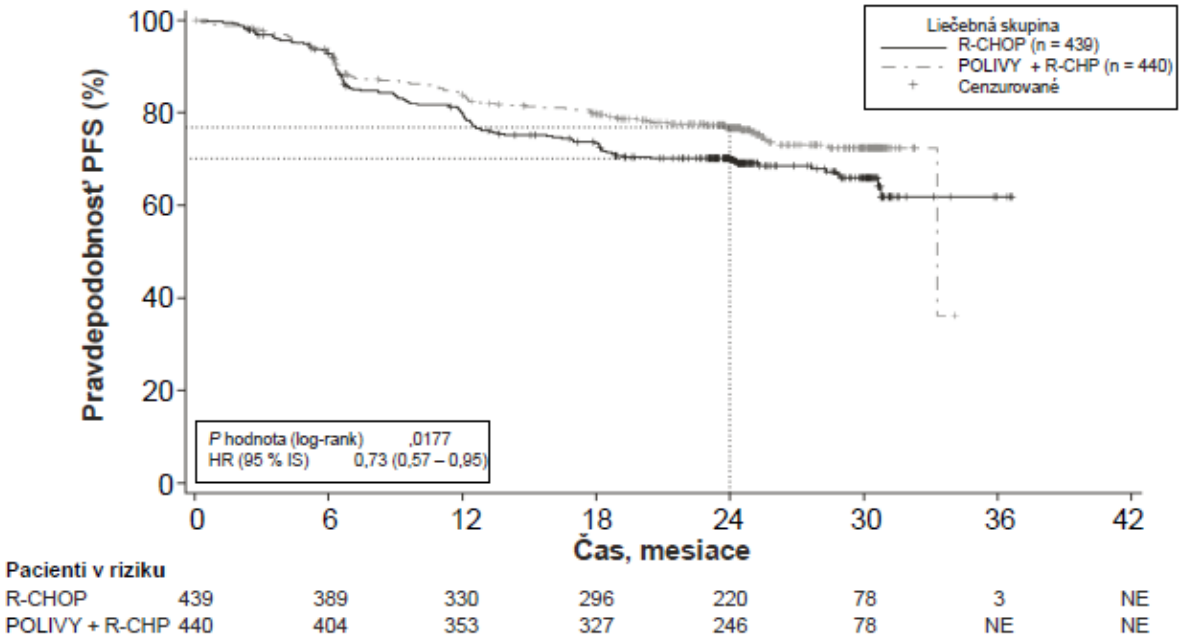
[3] Log-rank test, stratifikovaný

*Kritériá odpovede na liečbu podľa Luganskej klasifikácie (*Lugano classification*) z roku 2014

**Stratifikovaná podľa IPI (2 vs 3 – 5), prítomnosti alebo absencie veľkej nádorovej masy (*bulky disease*), geografického regiónu

V čase priebežnej analýzy sa údaje o celkovom prežívaní (*overall survival*, OS), ktoré bolo kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom, ešte nepovažovali za konečné a nezistil sa štatisticky významný rozdiel v OS (stratifikovaný pomer rizík bol 0,94 (95 % IS: 0,65; 1,37); p = 0,7524].

Graf 1 Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie ochorenia (PFS) hodnoteného INV v štúdii GO39942 (POLARIX)



Relapsujúci alebo refraktérny DLBCL
Účinnosť lieku Polivy sa hodnotila v medzinárodnej, multicentrickej, otvorenej štúdii (GO29365), ktorá zahŕňala randomizovanú kohortu 80 pacientov s predtým liečeným DLBCL. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie lieku Polivy plus BR, alebo iba BR počas šiestich 21-dňových cyklov. Pacienti boli stratifikovaní podľa dĺžky trvania odpovede na poslednú predchádzajúcu liečbu, a to ⩽ 12 mesiacov alebo > 12 mesiacov.

Vhodní pacienti neboli kandidátmi na autológnu transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (*haematopoietic stem cell transplant*, HSCT) a mali relapsujúce alebo refraktérne ochorenie po tom, ako dostali aspoň jeden predchádzajúci režim systémovej chemoterapie. Zo štúdie boli vylúčení pacienti po predchádzajúcej alogénnej HSCT, s lymfómom centrálneho nervového systému, s transformovaným indolentným lymfómom, s folikulovým lymfómom (FL) štádia IIIb, so závažným kardiovaskulárnym alebo pľúcnym ochorením, s aktívnymi infekciami, s hodnotou AST alebo alanínтransaminázy (ALT) > 2,5-násobok ULN alebo hodnotou celkového bilirubínu ⩾ 1,5 násobok ULN, s hodnotou kreatinínu > 1,5-násobok ULN (alebo CrCl < 40 ml/min), pokiaľ neboli zapríčinené samotným lymfómom.

Liek Polivy bol podávaný intravenózne v dávke 1,8 mg/kg na 2. deň 1. cyklu a v 1. deň 2. - 6. cyklu. Bendamustín bol podávaný intravenózne v dávke 90 mg/m^2/deň na 2. a 3. deň 1. cyklu a na 1. a 2. deň 2. - 6. cyklu. Rituximab bol podávaný v dávke 375 mg/m^2 v 1. deň 1. - 6. cyklu.

Medzi 80 pacientmi, ktorí boli randomizovaní na podávanie lieku Polivy plus BR (n = 40), alebo iba BR (n = 40), tvorili väčšinu belosi (71%) a muži (66 %). Medián veku bol 69 rokov (rozmedzie: 30 - 86 rokov). Šesťdesiatštyri z 80 pacientov (80 %) malo výkonnostný stav (*performance status*, PS) podľa ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) rovný 0 - 1 a 14 z 80 pacientov (18 %) malo PS podľa ECOG rovný 2. Väčšina pacientov (98 %) mala DLBCL, bližšie neurčený (*not otherwise specified*, NOS). Celkovo malo 48 % pacientov DLBCL podobný aktivovaným B-bunkám (*activated B-cell*, ABC typ) a 40 % malo DLBCL podobný B-bunkám zárodočného centra (*germinal center B-cell like*, GCB typ). Primárne dôvody, prečo pacienti neboli kandidátmi na HSCT, zahŕňali vek (40 %), nedostatočnú odpoveď na záchrannú (*salvage*) liečbu (26 %) a predchádzajúce zlyhanie transplantátu (20 %). Medián počtu predchádzajúcich terapií bol 2 (rozmedzie: 1-7), pričom 29 % (n = 23) dostalo jednu predchádzajúcu liečbu, 25 % (n = 20) dostalo 2 predchádzajúce liečby a 46 % (n = 37) dostalo 3 alebo viac predchádzajúcich liečieb. V randomizovanej fáze II boli všetci pacienti okrem jedného v skupine s pola+BR bez predchádzajúcej liečby bendamustínom. 80 % pacientov malo refraktérne ochorenie. U pacientov, ktorí dostávali polatuzumab vedotín plus BR a mali vyhodnotený počet CD3+ lymfocytov, bol absolútny počet CD3+ lymfocytov > 200 buniek/µl u 95 % pacientov analyzovaných pred liečbou (n = 134), u 79 % pacientov na konci liečby (n = 72) a u 83 % pacientov 6 mesiacov po ukončení liečby (n = 18).

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bol výskyt úplnej odpovede na liečbu (*complete response*, CR) na konci liečby (6 - 8 týždňov po 1. dni 6. cyklu alebo po poslednom podaní skúšanej liečby) hodnotený pomocou PET-CT nezávislou hodnotiacou komisiou (*Independent Review Committee*, IRC).

Tabuľka 6 Súhrn údajov o účinnosti u pacientov s predtým liečeným DLBCL zo štúdie GO29365

	Polivy + bendamustín + rituximab N = 40	**Bendamustín + rituximab N = 40**
	Medián času sledovania 22 mesiacov	
Primárny koncový ukazovateľ		
Výskyt úplnej odpovede na liečbu* (hodnotený IRC) na konci liečby**		
Pacienti s odpoveďou na liečbu (%)	16 (40,0)	7 (17,5)
Rozdiel vo výskyte odpovede na liečbu (%) [95 % IS]	22,5 [2,6; 40,2]	
p-hodnota (CMH chí-kvadrátový test***)	0,0261	
Kľúčové sekundárne a exploračné koncové ukazovatele		
Trvanie odpovede na liečbu (hodnotené INV)		
Počet pacientov zahrnutých do analýzy	28	13
Počet (%) pacientov s udalosťou	17 (60,7)	11 (84,6)
Medián DOR (95 % IS), mesiace	10,3 (5,6; NE)	4,1 (2,6; 12,7)
HR [95 % IS]	0,44 [0,20; 0,95]	
p-hodnota (Log-Rank test, stratifikovaný***)	0,0321	
Výskyt celkovej odpovede na liečbu* (hodnotený INV) na konci liečby**		
Pacienti s odpoveďou na liečbu (%) (CR, PR)	19 (47,5)	7 (17,5)
Rozdiel vo výskyte odpovede na liečbu (%) [95 % IS]	30,0 [9,5; 47,4]	
p-hodnota (CMH chí-kvadrátový test***)	0,0036	
Úplná odpoveď na liečbu (%) (*complete response*, CR)	17 (42,5)	6 (15,0)
Rozdiel vo výskyte odpovede na liečbu (%) [95 % IS]	27,5 [7,7; 44,7]	
p-hodnota (CMH chí-kvadrátový test***)	0,0061	
Čiastočná odpoveď na liečbu (%) (*partial response*, PR)	2 (5,0)	1 (2,5)
Clopperov-Pearsonov 95 % IS	[0,6; 16,9]	[0,06; 13,2]
Výskyt najlepšej celkovej odpovede na liečbu* (hodnotený INV)		
Pacienti s odpoveďou na liečbu (%) (CR, PR)	28 (70,0)	13 (32,5)
Rozdiel vo výskyte odpovede na liečbu (%) [95 % IS]	37,5 [15,6; 54,7]	
Úplná odpoveď na liečbu (%) (CR)	23 (57,5)	8 (20,0)
Clopperov-Pearsonov 95 % IS	[40,9; 73,0]	[9,1; 35,7]
Čiastočná odpoveď na liečbu (%) (PR)	5 (12,5)	5 (12,5)
Clopperov-Pearsonov 95 % IS	[4,2; 26,8]	[4,2; 26,8]

IS: interval spoľahlivosti; CMH: Cochranov-Mantelov-Haenszelov; CR (úplna odpoveď); DOR (trvanie odpovede); HR: pomer rizík (*Hazard Ratio*); INV: skúšajúci (*Investigator*); IRC: Nezávislá hodnotiaca komisia (*Independent Review Committee*); NE: nedá sa odhadnúť (*Not evaluable*); PR (čiastočná odpoveď)

*Podľa modifikovaných kritérií Luganskej klasifikácie (*Lugano classification*) z roku 2014: Vyžaduje sa potvrdenie CR pomocou PET (pozitrónovej emisnej tomografie)-CT (počítačovej tomografie) z hľadiska kostnej drene. PR potvrdená pomocou PET-CT musela spĺňať PET-CT kritériá aj CT kritériá.

**6 - 8 týždňov po 1. dni 6. cyklu alebo po poslednom podaní skúšanej liečby

*** Stratifikácia podľa trvania odpovede na predchádzajúcu liečbu (≤ 12 mesiacov vs > 12 mesiacov)

Exploračným cieľovým ukazovateľom bolo celkové prežívanie (OS), ktoré nebolo kontrolované chybou typu 1. Medián OS v skupine Polivy plus BR bol 12,4 mesiaca (95 % IS: 9,0; NE) vs 4,7 mesiaca (95 % IS: 3,7; 8,3) v kontrolnej skupine. Neupravený odhad pre OS HR bol 0,42. Pri zohľadňovaní vplyvu východiskových hodnôt sa OS HR upravil na 0,59. Kovariatmi boli primárny refraktérny stav, počet predchádzajúcich línií liečby, IPI a predchádzajúca transplantácia kmeňových buniek.

Exploračným cieľovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) hodnotené skúšajúcim, ktoré nebolo kontrolované chybou typu 1. Medián PFS v skupine Polivy plus BR bol 7,6 mesiaca (95 % IS: 6,0; 17,0) vs 2,0 mesiaca (95 % IS: 1,5; 3,7) v kontrolnej skupine. Neupravený odhad pre PFS HR bol 0,34.

Imunogenicita

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch, u pacientov liečených polatuzumab vedotínom existuje možnosť vzniku imunitnej reakcie. V štúdiách GO39442 (POLARIX) a GO29365 sa u 1,4 % (6/427) a u 5,2 % (12/233) pacientov, v uvedenom poradí, zistila pozitivita protilátok proti polatuzumab vedotínu, pričom u žiadneho z nich sa nezistili neutralizujúce protilátky. Vzhľadom na obmedzený počet pacientov s pozitivitou protilátok proti polatuzumab vedotínu nie je možné vyvodiť žiadne závery týkajúce sa možného vplyvu imunogenicity na účinnosť alebo bezpečnosť.

Výsledky testu imunogenicity vo vysokej miere závisia od niekoľkých faktorov vrátane senzitivity a špecificity testu, metodológie testu, zaobchádzania so vzorkou, času odberu vzorky, súbežne podávaných liekov a základného ochorenia. Z týchto dôvodov môže byť porovnanie výskytu protilátok proti polatuzumab vedotínu s výskytom protilátok proti iným liekom zavádzajúce.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Polivy vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe nádorov zo zrelých B-buniek (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozícia MMAE konjugovaného s protilátkou (*antibody-conjugated MMAE*, acMMAE) v plazme sa zvyšuje úmerne dávke v rozmedzí dávky polatuzumab vedotínu od 0,1 do 2,4 mg/kg. Po prvej dávke 1,8 mg/kg polatuzumab vedotínu bola priemerná maximálna koncentrácia (C_{max}) acMMAE 803 (± 233) ng/ml a hodnota plochy pod krivkou závislosti koncentrácie od času nula po nekonečno (AUC_{inf}) bola 1 860 (± 966) deň•ng/ml. Na základe populačnej FK analýzy sa hodnota AUC acMMAE po 3. cykle liečbe zvýšila približne o 30 % v porovnaní s hodnotou AUC po 1. cykle a dosiahla viac než 90 % hodnoty AUC po 6. cykle. Koncový polčas acMMAE po 6. cykle bol približne 12 dní (95 % IS: 8,1 - 19,5 dňa). Na základe populačnej FK analýzy sa predpokladaná koncentrácia acMMAE na konci 6. cyklu rovná približne 80 % z hodnoty teoretického rovnovážneho stavu. Expozícia nekonjugovaného MMAE, cytotoxickej zložky polatuzumab vedotínu, sa zvyšovala úmerne dávke v rozmedzí dávky polatuzumab vedotínu od 0,1 do 2,4 mg/kg. Plazmatické koncentrácie MMAE vykazovali kinetiku obmedzenú rýchlosťou tvorby (*formation rate limited kinetics*). Po prvej dávke 1,8 mg/kg polatuzumab vedotínu bola C_{max} 6,82 (± 4,73) ng/ml, čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie je približne 2,5 dňa a koncový polčas je približne 4 dni. Expozícia nekonjugovaného MMAE v plazme predstavuje < 3 % expozície acMMAE. Na základe populačnej FK analýzy dochádza po opakovanom podávaní dávky raz za tri týždne k poklesu expozície (AUC) nekonjugovaného MMAE.

Na základe populačných farmakokinetických simulácií sa pomocou *post-hoc* analýzy predpovedalo, že u pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou ako 100 kg je expozícia nekonjugovaného MMAE zvýšená najviac o 55 %.

Absorpcia

Polivy je podávaný vo forme intravenóznej infúzie. Neuskutočnili sa žiadne štúdie s inými spôsobmi podávania.

Distribúcia

Populačný odhad pre distribučný objem v centrálnom kompartmente bol v prípade acMMAE 3,15 l a približoval sa plazmatickému objemu. Vpodmienkach *in vitro* sa MMAE stredne silno viaže (71 % - 77 %) na bielkoviny ľudskej plazmy. V podmienkach *in vitro* MMAE významne nepreniká do ľudských erytrocytov; pomer jeho koncentrácií v krvi a v plazme je 0,79 až 0,98.

Údaje získané *in vitro* svedčia o tom, že MMAE je substrátom P-gp, ale neinhibuje P-gp pri klinicky významných koncentráciách.

Biotransformácia

Predpokladá sa, že u pacientov polatuzumab vedotín podlieha katabolizmu, ktorý vedie k tvorbe malých peptidov, aminokyselín, nekonjugovaného MMAE a katabolitov súvisiacich s nekonjugovaným MMAE. Hladiny metabolitov MMAE neboli merané v ľudskej plazme.

In vitro štúdie svedčia o tom, že MMAE je substrátom CYP3A4/5, ale neindukuje hlavné CYP enzýmy. MMAE je slabým, od času závislým inhibítorom CYP3A4/5, ale kompetitívne neinhibuje CYP3A4/5 pri klinicky významných koncentráciách.

MMAE neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6.

Eliminácia

Na základe populačnej FK analýzy je konjugát (acMMAE) primárne eliminovaný cestou nešpecifického lineárneho klírensu s hodnotou 0,9 l/deň. *In vivo* štúdie na potkanoch, ktorým bol podávaný polatuzumab vedotín (s rádioaktívne značeným MMAE), preukazujú, že väčšia časť izotopom značenej látky sa vylučuje stolicou a menšia časť izotopom značenej látky sa vylučuje močom.

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne štúdie skúmajúce farmakokinetiku polatuzumab vedotínu v pediatrickej populácii (vek < 18 rokov).

Starší pacienti

Na základe populačných FK analýz pacientov vo veku 19 - 89 rokov nemal vek vplyv na farmakokinetiku acMMAE a nekonjugovaného MMAE. Na základe populačných FK analýz sa medzi pacientmi vo veku < 65 rokov (n = 394) a pacientmi vo veku ≥ 65 rokov (n = 495) nepozoroval významný rozdiel vo farmakokinetike acMMAE a nekonjugovaného MMAE.

Porucha funkcie obličiek

Na základe populačných FK analýz sú expozície acMMAE a nekonjugovaného MMAE u pacientov s miernou (CrCL 60 - 89 ml/min, n = 361) alebo stredne závažnou (CrCL 30 - 59 ml/min, n = 163) poruchou funkcie obličiek podobné ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek (CrCL ≥ 90 ml/min, n = 356). K dispozícii nie sú dostatočné údaje na zhodnotenie vplyvu závažnej poruchy funkcie obličiek (CrCL 15 - 29 ml/min, n = 4) na FK. K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu a/alebo u pacientov liečených dialýzou.

Porucha funkcie pečene

Na základe populačných FK analýz sú expozície acMMAE u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene [AST alebo ALT > 1,0- až 2,5-násobok ULN alebo celkový bilirubín > 1,0- až 1,5-násobok ULN, n = 133] v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene (n = 737) podobné, zatiaľ čo hodnota AUC nekonjugovaného MMAE je u nich vyššia najviac o 40 %.

K dispozícii nie sú dostatočné údaje na zhodnotenie vplyvu stredne závažnej poruchy funkcie pečene (celkový bilirubín > 1,5- až 3-násobok ULN, n = 11) na FK. K dispozícii sú obmedzené údaje týkajúce sa pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene alebo pacientov po transplantácii pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Systémová toxicita

Hlavné prejavy systémovej toxicity súvisiacej s podávaním MMAE a polatuzumab vedotínu u potkanov aj u opíc rodu Cynomolgus zahŕňali myelotoxicitu a s ňou súvisiace účinky na krvné bunky v periférnej krvi.

Genotoxicita

S polatuzumab vedotínom sa neuskutočnili štúdie zamerané na mutagenitu. MMAE nebol mutagénny v bakteriálnom teste reverzných mutácií (Amesov test) ani v teste „forward“ (dopredných, nevratných) mutácií na myších lymfómových bunkách L5178Y.

V mikronukleovom teste kostnej drene potkanov bol MMAE genotoxický pravdepodobne prostredníctvom aneugénneho mechanizmu. Tento mechanizmus je v zhode s farmakologickým účinkom MMAE ako látky narúšajúcej mikrotubuly.

Karcinogenita

S polatuzumab vedotínom a/alebo s MMAE sa neuskutočnili štúdie zamerané na karcinogenitu.

Porucha plodnosti

S polatuzumab vedotínom sa neuskutočnili štúdie na zvieratách zamerané na fertilitu. Výsledky 4-týždňovej štúdie toxicity na potkanoch však naznačujú, že polatuzumab vedotín môže spôsobiť poruchu reprodukčných funkcií a plodnosti mužov. Degenerácia semenotvorných kanálikov semenníkov nebola reverzibilná po 6-týždňovom období bez liečby a korelovala so zníženou hmotnosťou semenníkov a s celkovými zisteniami nekroptického vyšetrenia malých a/alebo mäkkých semenníkov vykonaného po fáze zotavenia (*recovery necropsy*) u samcov, ktorým bola podávaná dávka ≥ 2 mg/kg.

Reprodukčná toxicita

S polatuzumab vedotínom sa neuskutočnili štúdie na zvieratách zamerané na teratogenitu. Liečba gravidných potkanov s MMAE v dávke 0,2 mg/kg však spôsobila embryoletalitu a malformácie plodu (zahŕňajúce vytŕčajúci jazyk, malrotáciu končatín, gastroschízu a nevyvinutie čeľuste). Systémová expozícia (AUC) dosiahnutá u potkanov po podávaní MMAE v dávke 0,2 mg/kg predstavuje približne 50 % hodnoty AUC dosiahnutej u pacientov, ktorým bol Polivy podávaný v odporúčanej dávke 1,8 mg/kg raz za 21 dní.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina sukcínová
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Sacharóza
Polysorbát 20 (E 432)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať alebo riediť s inými liekmi, okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

30 mesiacov

Rekonštituovaný roztok

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín v chladničke (2 °C − 8 °C), pokiaľ sa rekonštitúcia vykonala za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Chemická a fyzikálna stabilita pripraveného rekonštituovaného roztoku je preukázaná počas období uvedených v tabuľke 7. Rekonštituovaná injekčná liekovka sa musí zlikvidovať, ak doba uchovávania prekročí limity uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7 Doby, počas ktorých bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku

Riediaci roztok použitý na prípravu rekonštituovaného roztoku	**Podmienky uchovávania rekonštituovaného roztoku[1]**
Sterilná voda na injekcie	Najviac 168 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C) alebo najviac 24 hodín pri izbovej teplote (9 °C – 25 °C)
0.9 % bakteriostatická voda na injekcie	Najviac 168 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C) alebo najviac 4 hodiny pri izbovej teplote (9 °C – 25 °C)
Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %)	Najviac 168 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C) alebo najviac 24 hodín pri izbovej teplote (9 °C – 25 °C)
Chlorid sodný 4,5 mg/ml (0,45 %)	Najviac 168 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C) alebo najviac 24 hodín pri izbovej teplote (9 °C – 25 °C)

[1] Aby sa zaistila stabilita lieku, neprekračujte špecifikované doby uchovávania.

Nariedený roztok

Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín v chladničke (2 °C − 8 °C), pokiaľ sa riedenie vykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Chemická a fyzikálna stabilita pripraveného infúzneho roztoku bola preukázaná počas doby uvedenej v tabuľke 8. Ak čas uchovávania prekračuje limity špecifikované v tabuľke 8, nariedený roztok sa musí zlikvidovať.

Tabuľka 8 Doby, počas ktorých bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita pripraveného infúzneho roztoku

Riediaci roztok použitý na prípravu rekonštituovaného roztoku	**Riediaci roztok použitý na prípravu infúzneho roztoku**	**Podmienky uchovávania infúzneho roztoku[1]**
Sterilná voda na injekcie	Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %)	Najviac 72 hodín v chladničke (2 °C − 8 °C) alebo najviac 4 hodiny pri izbovej teplote (9 °C − 25 °C)
	Chlorid sodný 4,5 mg/ml (0,45 %)	Najviac 72 hodín v chladničke (2 °C − 8 °C) alebo najviac 8 hodín pri izbovej teplote (9 °C − 25 °C)
	5 % glukóza	Najviac 72 hodín v chladničke (2 °C − 8 °C) alebo najviac 8 hodín pri izbovej teplote (9 °C − 25 °C)
0.9 % bakteriostatická voda na injekcie **alebo** Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) **alebo** Chlorid sodný 4,5 mg/ml (0,45 %)	Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %)	Najviac 72 hodín v chladničke (2 °C − 8 °C) alebo najviac 4 hodiny pri izbovej teplote (9 °C − 25 °C)
	Chlorid sodný 4,5 mg/ml (0,45 %)	Najviac 72 hodín v chladničke (2 °C − 8 °C) alebo najviac 4 hodiny pri izbovej teplote (9 °C − 25 °C)
	5 % glukóza	Najviac 72 hodín v chladničke (2 °C − 8 °C) alebo najviac 4 hodiny pri izbovej teplote (9 °C − 25 °C)

[1] Aby sa zaistila stabilita lieku, neprekračujte špecifikované doby uchovávania.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C − 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polivy 30 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok:

Injekčná liekovka (bezfarebné sklo typu 1) s objemom 6 ml, uzatvorená zátkou (potiahnutou fluórovanou živicou), s hliníkovým uzáverom s plastovým vyklápacím viečkom, obsahujúca 30 mg polatuzumab vedotínu. Veľkosť balenia po jednej injekčnej liekovke.

Polivy 140 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok:

Injekčná liekovka (bezfarebné sklo typu 1) s objemom 20 ml, uzatvorená zátkou (potiahnutou fluórovanou živicou), s hliníkovým uzáverom s plastovým vyklápacím viečkom, obsahujúca 140 mg polatuzumab vedotínu. Veľkosť balenia po jednej injekčnej liekovke.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné opatrenia

Polivy obsahuje cytotoxickú zložku. Má sa podávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s použitím cytotoxických látok. Majú sa použiť postupy na správne zaobchádzanie s antineoplastickými liekmi a ich likvidáciu.

Rekonštituovaný liek neobsahuje žiadne konzervačné látky a je určený len na podanie jednej dávky. Počas celej doby zaobchádzania s týmto liekom sa má dodržiavať správna aseptická technika.

Polivy sa pred podaním musí rekonštituovať pomocou sterilnej vody na injekcie alebo 0,9 % bakteriostatickej vody na injekcie, alebo chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), alebo chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) a nariediť v intravenóznom infúznom vaku obsahujúcom injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %) alebo 5 % glukózu.

Rekonštituovaný roztok a infúzny roztok nesmú zmrznúť ani byť vystavené priamemu slnečnému žiareniu.

Pokyny na rekonštitúciu

- Polivy 30 mg: Pomocou sterilnej injekčnej striekačky pomaly vstreknite 1,8 ml sterilnej vody na injekcie alebo 0,9 % bakteriostatickej vody na injekcie, alebo chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), alebo chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) do injekčnej liekovky s 30 mg lieku Polivy, aby ste získali roztok na jednu dávku, ktorý obsahuje polatuzumab vedotín v koncentrácii 20 mg/ml. Nasmerujte prúd na stenu injekčnej liekovky a nie priamo na lyofilizový koláč.
- Polivy 140 mg: Pomocou sterilnej injekčnej striekačky pomaly vstreknite 7,2 ml sterilnej vody na injekcie alebo 0,9 % bakteriostatickej vody na injekcie, alebo chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), alebo chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) do injekčnej liekovky so 140 mg lieku Polivy, aby ste získali roztok na jednu dávku, ktorý obsahuje polatuzumab vedotín v koncentrácii 20 mg/ml. Nasmerujte prúd na stenu injekčnej liekovky a nie priamo na lyofilizový koláč.
- Jemne rozvírte obsah injekčnej liekovky, až kým sa úplne nerozpustí. Injekčnou liekovkou netraste.
- Skontrolujte, či rekonštituovaný roztok nemá zmenenú farbu alebo neobsahuje tuhé častice. Rekonštituovaný roztok má byť bezfarebný až svetlohnedý, číry až mierne opalescenčný a bez viditeľných častíc. Ak má rekonštituovaný roztok zmenenú farbu, je zakalený alebo obsahuje viditeľné častice, nepoužívajte ho.

Pokyny na riedenie

1. Polivy sa musí nariediť na konečnú koncentráciu 0,72 - 2,7 mg/ml v intravenóznom infúznom vaku s minimálnym objemom 50 ml, ktorý obsahuje injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml alebo injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml alebo 5 % glukózu.
2. Určite, aký objem rekonštituovaného roztoku s koncentráciou 20 mg/ml je potrebný na základe požadovanej dávky (pozri nižšie):

$$\text{Celková dávka lieku Polivy (ml), ktorá sa má následne nariediť} = \frac{\text{Dávka lieku Polivy (mg/kg) X telesná hmotnosť pacienta (kg)}}{\text{Koncentrácia rekonštituovaného roztoku v injekčnej liekovke (20 mg/ml)}}$$

3. Pomocou sterilnej injekčnej striekačky odoberte požadovaný objem rekonštituovaného roztoku z injekčnej liekovky s liekom Polivy a narieďte ho v intravenóznom infúznom vaku. Zlikvidujte všetok nepoužitý roztok, ktorý zostal v injekčnej liekovke.
4. Jemne zmiešajte obsah intravenózneho vaku tak, že vak pomaly prevrátite. Vakom netraste.

5. Skontrolujte obsah intravenózneho vaku na prítomnosť tuhých častíc a zlikvidujte ho, ak sú prítomné.

Vyhnite sa prepravovaniu pripraveného infúzneho roztoku, pretože mechanický stres (trasenie) môže viesť k agregácii (monoklonálnej protilátky). Ak sa pripravený infúzny roztok bude prepravovať, odstráňte vzduch z infúzneho vaku a obmedzte prepravu na 30 minút pri izbovej teplote (9 °C − 25 °C) alebo na 24 hodín v chladničke (2 °C − 8 °C). Po odstránení vzduchu je potrebné použiť infúznu súpravu vybavenú hrotom s odvzdušnením (*vented spike*), aby sa zaistilo podanie presnej dávky počas infúzie. Celkový čas uchovávania spolu s časom trvania prepravy riedeného lieku nemá prekročiť dobu uchovávania špecifikovanú v tabuľke 7 (pozri časť 6.3).

Polivy sa musí podávať pomocou osobitnej infúznej súpravy vybavenej sterilným, nepyrogénnym, zabudovaným (*in-line*) alebo prídavným (*add-on*) filtrom s nízkou afinitou k bielkovinám (veľkosť pórov 0,2 alebo 0,22 mikrometra) a katétrom.

Liek Polivy je kompatibilný s intravenóznymi infúznymi vakmi z polyvinylchloridu (PVC) alebo z polyolefínov ako polyetylén (PE) a polypropylén. Okrem toho sa nepozorovali žiadne inkompatibility s infúznymi súpravami alebo infúznymi pomôckami z PVC, PE, polyuretánu, polybutadiénu, akrylonitrilbutadiénstyrénu, polykarbonátu, polyéteruretánu, fluórovaného etylénpropylénu alebo z polytetrafluóretylénu, ktoré prichádzajú do kontaktu s liekom, a s membránami filtrov zloženými z polyétersulfónu alebo polysulfónu.

Likvidácia

Polivy je určený len na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. januára 2020
Dátum posledného predĺženia registrácie: 03. decembra 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Švajčiarsko

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Polivy 140 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
polatuzumab vedotín

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 140 mg polatuzumab vedotínu.
Po rekonštitúcii obsahuje každý ml 20 mg polatuzumab vedotínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

kyselina sukcínová, hydroxid sodný, sacharóza, polysorbát 20.
Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a riedení
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxická látka
Netriasť

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke
Neuchovávajte v mrazničke
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/19/1388/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Polivy 140 mg prášok na koncentrát
polatuzumab vedotín
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na i.v. použitie po rekonštitúcii a riedení

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

140 mg

6. INÉ

Cytotoxická látka

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Polivy 30 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
polatuzumab vedotín

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 30 mg polatuzumab vedotínu.
Po rekonštitúcii obsahuje každý ml 20 mg polatuzumab vedotínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

kyselina sukcínová, hydroxid sodný, sacharóza, polysorbát 20.
Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a riedení
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxická látka
Netriasť

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke
Neuchovávajte v mrazničke
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/19/1388/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Polivy 30 mg prášok na koncentrát
polatuzumab vedotín
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na i.v. použitie po rekonštitúcii a riedení

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

30 mg

6. INÉ

Cytotoxická látka

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Polivy 30 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
Polivy 140 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
polatuzumab vedotín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Polivy a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Polivy
3. Ako sa Polivy podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Polivy
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Polivy a na čo sa používa

Čo je Polivy

Polivy je liek proti rakovine, ktorý obsahuje liečivo polatuzumab vedotín.

Vždy sa používa spolu s ďalšími liekmi proti rakovine – pozri nižšie „S akými ďalšími liekmi sa Polivy podáva“.

Na čo sa Polivy používa

Polivy sa podáva na liečbu „difúzneho veľkobunkového lymfómu z B-buniek“, ktorý nikdy predtým nebol liečený.

Polivy sa podáva aj na liečbu „difúzneho veľkobunkového lymfómu z B-buniek“, ktorý sa znovu objavil alebo ktorý neustúpil:
- po aspoň jednej predchádzajúcej liečbe, a
- keď nie je možné vykonať transplantáciu kmeňových buniek.

„Difúzny veľkobunkový lymfóm z B-buniek“ je zhubný nádor, ktorý pochádza z „B-lymfocytov“, nazývaných aj B-bunky. B-bunky sú typom krvných buniek.

Ako Polivy pôsobí

Polivy obsahuje niečo, čo sa nazýva „monoklonálna protilátka“, a látku, ktorá usmrcuje rakovinové bunky nazývanú „MMAE“.
- Časť lieku tvorená „monoklonálnou protilátkou“ sa naviaže na cieľové B-bunky.
- Po naviazaní sa na B-bunky sa z lieku do B-buniek uvoľňuje „MMAE“ a usmrcuje ich.

S akými ďalšími liekmi sa Polivy podáva

Polivy sa podáva v kombinácii s ďalšími liekmi proti rakovine:
- s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom na „difúzny veľkobunkový lymfóm z B-buniek“, ktorý nikdy predtým nebol liečený.
- s rituximabom a bendamustínom na „difúzny veľkobunkový lymfóm z B-buniek“, ktorý sa znovu objavil alebo ktorý neustúpil po aspoň jednej predchádzajúcej liečbe – a keď nie je možné vykonať transplantáciu kmeňových buniek.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Polivy

Polivy vám nesmú podať

- ak ste alergický na polatuzumab vedotín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak v súčasnosti máte aktívnu závažnú infekciu.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, Polivy vám nesmú podať. Ak si tým nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám podajú Polivy.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám začnú podávať Polivy, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa vás týka ktorékoľvek z nasledujúceho (alebo si tým nie ste istý):
- niekedy ste mali problémy súvisiace s mozgom alebo problémy nervového pôvodu, ako napríklad:
  - problémy s pamäťou
  - ťažkosti s pohybom alebo nezvyčajné pocity v tele, ako napríklad mravčenie, pálenie, bolesť a nepríjemný pocit dokonca aj pri jemnom dotyku
  - problémy so zrakom
- niekedy ste mali problémy s pečeňou
- myslíte si, že máte infekciu alebo ste mali dlhotrvajúce alebo opakované infekcie, ako napríklad herpses - opar (pozri „Infekcie“ v časti 4)
- máte podstúpiť očkovanie alebo viete, že ho možno budete musieť podstúpiť v blízkej budúcnosti.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka (alebo si tým nie ste istý), poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám podajú Polivy.

Venujte pozornosť nasledujúcim vedľajším účinkom

Polivy môže spôsobiť niektoré závažné vedľajšie účinky, o ktorých musíte okamžite informovať svojho lekára alebo zdravotnú sestru. Medzi tieto vedľajšie účinky patria:

Myelosupresia

Myelosupresia je stav, pri ktorom je tvorba krvných buniek znížená, čo vedie k nižšiemu počtu červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek. Váš lekár vám bude robiť krvné vyšetrenia, aby kontroloval váš krvný obraz.

Okamžite informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak:
- sa u vás vyskytne zimnica alebo triaška
- máte horúčku
- máte bolesť hlavy
- pociťujete únavu
- pociťujete závraty

- vyzeráte bledý
- sa u vás objaví nezvyčajné krvácanie, krvné podliatiny pod kožou, krvácanie trvajúce dlhšie ako zvyčajne po odbere krvi alebo krvácanie z ďasien.

Periférna neuropatia

Okamžite informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak máte akékoľvek problémy súvisiace so zmenou citlivosti vašej kože, najmä na rukách alebo nohách, ako napríklad:
- necitlivosť
- mravčenie
- pocit pálenia
- bolesť
- nepríjemný pocit alebo slabosť
- ťažkosti s chôdzou.

Ak ste ktorýkoľvek z týchto príznakov mali už pred liečbou liekom Polivy, okamžite informujte svojho lekára, ak v nich spozoruje akékoľvek zmeny.

Ak máte príznaky periférnej neuropatie, váš lekár vám môže znížiť dávku.

Infekcie

Prejavy a príznaky infekcií sa medzi jednotlivými osobami môžu líšiť. Ihneď informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak u vás vzniknú príznaky infekcie, ako napríklad:
- horúčka
- kašeľ
- bolesť na hrudníku
- únava
- bolestivá vyrážka
- bolesť v hrdle
- pálivá bolesť pri močení
- pocit slabosti alebo celkovej choroby.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

PML je veľmi zriedkavá a život ohrozujúca infekcia mozgu, ktorá sa vyskytla u jedného pacienta liečeného liekom Polivy spolu s bendamustínom a ďalším liekom nazývaným obinutuzumab.

Okamžite informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak máte:
- výpadok pamäti
- ťažkosti s hovorením
- ťažkosti s chôdzou
- problémy so zrakom.

Ak ste ktorýkoľvek z týchto príznakov mali už pred liečbou liekom Polivy, okamžite informujte svojho lekára, ak v nich spozoruje akékoľvek zmeny. Môžete potrebovať lekárske ošetrenie.

Syndróm z rozpadu nádoru

U niektorých osôb sa môžu vyskytnúť nezvyčajné hladiny niektorých látok (napríklad draslíka a kyseliny močovej) v krvi, čo je spôsobené rýchlym rozpadom nádorových buniek počas liečby. Tento stav sa nazýva „syndróm z rozpadu nádoru“. Váš lekár alebo zdravotná sestra vám budú robiť krvné vyšetrenia na odhalenie tohto stavu.

Reakcie súvisiace s infúziou

Môžu sa objaviť reakcie súvisiace s infúziou, alergické alebo anafylaktické (závažnejšie alergické) reakcie. Váš lekár alebo zdravotná sestra vás budú sledovať kvôli výskytu vedľajších účinkov počas podávania infúzie a počas 30 až 90 minút po jej podaní. Ak sa u vás vyskytne akákoľvek závažná reakcia, váš lekár môže liečbu liekom Polivy ukončiť.

Poškodenie pečene

Tento liek môže spôsobiť zápal alebo poškodenie buniek pečene, ktoré ovplyvní normálnu funkciu pečene. Poškodené pečeňové bunky môžu uvoľňovať vysoké množstvá určitých látok (pečeňových enzýmov a bilirubínu) do krvného obehu, čo sa dá zistiť krvnými vyšetreniami.

Vo väčšine prípadov nebudú prítomné žiadne príznaky, ale okamžite informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa u vás vyskytne:
- zožltnutie kože a očných bielok (žltačka).

Váš lekár vám bude vyšetrovať krv, aby skontroloval funkciu vašej pečene pred liečbou a v pravidelných intervaloch počas liečby.

Poškodenie kože a tkaniva v dôsledku extravazácie

Extravazácia znamená, že liek Polivy prenikol zo žily do tkanív v okolí miesta podania infúzie. Ak počas infúzie pocítite pálenie, bolesť alebo citlivosť v mieste podania infúzie alebo v jeho okolí, okamžite to oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Ak liek Polivy unikol mimo krvnej cievy, v mieste podania infúzie alebo v jeho okolí sa môže v priebehu niekoľkých hodín alebo týždňov po podaní infúzie vyskytnúť sčervenanie kože, bolesť, zmena farby, opuch, pľuzgiere, olupovanie alebo infekcia hlbších vrstiev kože (celulitída).

Deti a dospievajúci

Tento liek sa nemá používať u detí alebo dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Dôvodom je, že k dispozícii nie sú žiadne informácie o jeho použití v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Polivy

Iné lieky a očkovacie látky

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Týka sa to aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, a liekov rastlinného pôvodu.

Ak máte podstúpiť očkovanie alebo viete, že ho možno budete musieť podstúpiť v blízkej budúcnosti, tiež to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Antikoncepcia (ženy a muži)

Ak ste žena v plodnom veku, musíte používať účinnú antikoncepciu počas liečby – a počas 9 mesiacov po poslednej dávke lieku Polivy.

Muži musia používať antikoncepciu počas liečby – a počas 6 mesiacov po poslednej dávke lieku Polivy.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, je dôležité, aby ste to povedali svojmu lekárovi pred začiatkom liečby aj počas liečby. Dôvodom je, že Polivy môže poškodiť zdravie vášho dieťaťa.

Nepoužívajte tento liek, ak ste tehotná, pokiaľ sa spolu s vaším lekárom nerozhodnete, že prínos liečby prevyšuje možné riziko pre nenarodené dieťa (plod).

Dojčenie

Počas liečby a najmenej 3 mesiace po poslednej dávke lieku Polivy nedojčite, pretože malé množstvo lieku Polivy môže prejsť do vášho materského mlieka.

Plodnosť

Mužom sa odporúča, aby si dali konzervovať a uskladniť vzorky spermy pred začiatkom liečby týmto liekom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Polivy má malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať sa, používať nástroje alebo obsluhovať stroje.

- Ak sa u vás vyskytnú reakcie súvisiace s infúziou alebo poškodenie nervov, alebo ak pociťujete únavu, slabosť alebo závraty (pozri časť 4), neveďte vozidlá, nebicyklujte sa, nepoužívajte nástroje ani neobsluhujte stroje, pokým táto reakcia nevymizne.

Viac informácií o vedľajších účinkoch, pozri časť 4.

Polivy obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Polivy obsahuje polysorbát

Polivy 30 mg obsahuje 1,8 mg polysorbátu 20 v každej injekčnej liekovke. Polivy 140 mg obsahuje 8,4 mg polysorbátu 20 v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 1,2 mg/ml. Polysorbát 20 môže vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako sa Polivy podáva

Polivy sa podáva pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s podávaním takýchto liekov.

Podáva sa do žily, vo forme infúzie trvajúcej 90 minút.

Aké množstvo lieku Polivy sa podáva

Dávka tohto lieku závisí od vašej telesnej hmotnosti.

- Zvyčajná začiatočná dávka je 1,8 mg na kilogram telesnej hmotnosti.
- Ak máte periférnu neuropatiu, váš lekár vám môže znížiť dávku.

Ako často sa Polivy podáva?

- Každý cyklus trvá 21 dní.
- Dostanete 6 cyklov liečby liekom Polivy v kombinácii s ďalšími liekmi.

S akými ďalšími liekmi sa Polivy podáva?

- s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom na „difúzny veľkobunkový lymfóm z B-buniek“, ktorý nikdy predtým nebol liečený, alebo
- s rituximabom a bendamustínom na „difúzny veľkobunkový lymfóm z B-buniek“, ktorý sa znovu objavil alebo ktorý neustúpil po aspoň jednej predchádzajúcej liečbe – a keď nie je možné vykonať transplantáciu kmeňových buniek.

Ak vynecháte dávku lieku Polivy

- Ak vynecháte dohodnutú návštevu ambulancie, okamžite si dohodnite ďalšiu návštevu.
- Aby bola liečba úplne účinná, je veľmi dôležité, aby ste nevynechali dávku.

Ak prestanete dostávať Polivy

Neukončite liečbu liekom Polivy, pokým sa o tom neporozprávate so svojím lekárom. Dôvodom je, že po ukončení liečby sa váš stav môže zhoršiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Počas liečby týmto liekom boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky:

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre - môžete potrebovať naliehavé lekárske ošetrenie. Môže sa to týkať nových príznakov alebo zmeny vo vašich existujúcich príznakoch.

- reakcie súvisiace s infúziou – váš lekár vás bude kvôli nim sledovať počas 30 – 90 minút po podaní infúzie
- horúčka a zimnica
- vyrážka/žihľavka
- závažné infekcie
- pneumónia (infekcia pľúc)
- infekcia spôsobená herpetickým vírusom
- vírusové infekcie
- infekcia horných dýchacích ciest
- kožná infekcia
- infekcia močových ciest
- nezvyčajné krvácanie alebo tvorba modrín pod kožou
- strata pamäti, problémy s rozprávaním, ťažkosti pri chôdzi alebo problémy so zrakom
- zožltnutie kože alebo očných bielok
- dýchavičnosť a ťažkosti s dýchaním
- prienik lieku Polivy zo žily do okolitých tkanív (nazývaný aj extravazácia, pozri časť 2. Poškodenie kože a tkaniva v dôsledku extravazácie) (častosť výskytu neznáma).

Ďalšie vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- pneumónia (infekcia pľúc)
- vodnatý výtok z nosa, kýchanie, bolesť hrdla a kašeľ (infekcia horných dýchacích ciest)
- necitlivosť, mravčenie, pocit pálenia, bolesť, nepríjemný pocit alebo slabosť a/alebo ťažkosti s chôdzou (periférna neuropatia)
- horúčka
- kašeľ
- vracanie
- hnačka alebo zápcha
- bolesť alebo zápal ústnej dutiny a/alebo ďasien (mukozitída)
- pocit na vracanie (nauzea)
- bolesť brucha
- únava
- nepociťovanie hladu
- úbytok telesnej hmotnosti
- reakcie súvisiace s infúziou
- bežné nachladnutie
- vypadávanie vlasov
- zmeny zistené krvnými vyšetreniami:
  - nízky (celkový) počet všetkých typov bielych krviniek
  - nízky počet neutrofilov (typ bielych krviniek) spojený s horúčkou alebo bez nej
  - nízky počet krvných doštičiek (typ krvných buniek, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi)
  - nízky počet červených krviniek (anémia)
  - nízka hladina draslíka v krvi (hypokaliémia)

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- závažná infekcia (sepsa)
- infekcia močových ciest
- vírusové infekcie
- infekcia spôsobená herpetickým vírusom
- kožné infekcie
- zápal pľúc
- dýchavičnosť a ťažkosti s dýchaním
- závraty
- zadržiavanie tekutiny spôsobujúce opuch v dolnej časti nôh alebo rúk (periférny edém)
- vysoké hladiny transamináz v krvi
- bolesť kĺbov
- svrbenie
- zimnica
- vyrážka
- suchosť kože
- bolesť svalov
- zmeny zistené krvnými vyšetreniami:
  - znížený počet všetkých krvných buniek (pancytopénia)
  - nízky počet lymfocytov (typ bielych krviniek)
  - nízka hladina fosfátu v krvi (hypofasfatémia)
  - nízka hladina vápnika v krvi (hypokalciémia)
  - nízka hladina albumínu v krvi (hypoalbuminémia)

- vysoká hladina enzýmu nazývaného lipáza v krvi

Menej časté: môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- rozmazané videnie

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vedľajších účinkov uvedených vyššie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Polivy

Polivy budú uchovávať zdravotnícki pracovníci v nemocnici alebo na klinike. Informácie o uchovávaní sú takéto:

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na injekčnej liekovke po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajte v chladničke (2 ºC - 8 ºC).
- Neuchovávajte v mrazničke.
- Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Polivy obsahuje

- Liečivo je polatuzumab vedotín.
- Polivy 30 mg: Každá injekčná liekovka obsahuje 30 miligramov (mg) polatuzumab vedotínu.
- Polivy 140 mg: Každá injekčná liekovka obsahuje 140 miligramov (mg) polatuzumab vedotínu.
- Po rekonštitúcii obsahuje každý mililiter (ml) 20 mg polatuzumab vedotínu.
- Ďalšie zložky sú: kyselina sukcínová, hydroxid sodný, sacharóza, polysorbát 20. Pozri časť 2 „Polivy obsahuje sodík a polysorbát“.

Ako vyzerá Polivy a obsah balenia

Polivy prášok na koncentrát na infúzny roztok je biely až mierne sivobiely koláč dodávaný v sklenenej injekčnej liekovke.

Každé balenie lieku Polivy obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Nemecko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

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

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

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

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

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

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

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.

Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

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

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

Tel: +421 - 2 52638201

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {**MM/RRRR**}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Je potrebné zvážiť postupy na správne zaobchádzanie a likvidáciu liekov proti rakovine.

Pokyny na rekonštitúciu

- Polivy 30 mg: Pomocou sterilnej injekčnej striekačky pomaly vstreknite 1,8 ml sterilnej vody na injekcie alebo 0,9 % bakteriostatickej vody na injekcie, alebo chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), alebo chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) do injekčnej liekovky s 30 mg lieku Polivy, aby ste získali roztok na jednu dávku, ktorý obsahuje polatuzumab vedotín v koncentrácii 20 mg/ml. Nasmerujte prúd na stenu injekčnej liekovky a nie priamo na lyofilizovaný koláč.
- Polivy 140 mg: Pomocou sterilnej injekčnej striekačky pomaly vstreknite 7,2 ml sterilnej vody na injekcie alebo 0,9 % bakteriostatickej vody na injekcie, alebo chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), alebo chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) do injekčnej liekovky so 140 mg lieku Polivy, aby ste získali roztok na jednu dávku, ktorý obsahuje polatuzumab vedotín v koncentrácii 20 mg/ml. Nasmerujte prúd na stenu injekčnej liekovky a nie priamo na lyofilizovaný koláč.
- Jemne rozvírte obsah injekčnej liekovky, až kým sa úplne nerozpustí. Injekčnou liekovkou netraste.
- Skontrolujte, či rekonštituovaný roztok nemá zmenenú farbu alebo neobsahuje tuhé častice. Rekonštituovaný roztok má byť bezfarebný až svetlohnedý, číry až mierne opalescenčný a bez viditeľných častíc. Ak má rekonštituovaný roztok zmenenú farbu, je zakalený alebo obsahuje viditeľné častice, nepoužívajte ho.

Pokyny na riedenie

1. Polivy sa musí nariediť na konečnú koncentráciu 0,72 - 2,7 mg/ml v intravenóznom infúznom vaku s minimálnym objemom 50 ml, ktorý obsahuje injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml alebo injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml alebo 5 % glukózu.
2. Určite, aký objem rekonštituovaného roztoku s koncentráciou 20 mg/ml je potrebný na základe požadovanej dávky (pozri nižšie):

$$\text{Celková dávka lieku Polivy (ml), ktorá sa má následne nariediť} = \frac{\text{Dávka lieku Polivy (mg/kg) X telesná hmotnosť pacienta (kg)}}{\text{Koncentrácia rekonštituovaného roztoku v injekčnej liekovke (20 mg/ml)}}$$

3. Pomocou sterilnej injekčnej striekačky odoberte požadovaný objem rekonštituovaného roztoku z injekčnej liekovky s liekom Polivy a narieďte ho v intravenóznom infúznom vaku. Zlikvidujte všetok nepoužitý roztok, ktorý zostal v injekčnej liekovke.
4. Jemne zmiešajte obsah intravenózneho vaku tak, že vak pomaly prevrátite. Vakom netraste.
5. Skontrolujte obsah intravenózneho vaku na prítomnosť tuhých častíc a zlikvidujte ho, ak sú prítomné.

Rekonštituovaný roztok

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín v chladničke (2 °C − 8 °C), pokiaľ sa rekonštitúcia vykonala za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Chemická a fyzikálna stabilita pripraveného rekonštituovaného roztoku je preukázaná počas období uvedených v tabuľke 1. Rekonštituovaná injekčná liekovka sa musí zlikvidovať, ak doba uchovávania prekročí limity uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1 Doby, počas ktorých bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku

Riediaci roztok použitý na prípravu rekonštituovaného roztoku	**Podmienky uchovávania rekonštituovaného roztoku[1]**
Sterilná voda na injekcie	Najviac 168 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C) alebo najviac 24 hodín pri izbovej teplote (9 °C – 25 °C)
0.9 % bakteriostatická voda na injekcie	Najviac 168 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C) alebo najviac 4 hodiny pri izbovej teplote (9 °C – 25 °C)
Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %)	Najviac 168 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C) alebo najviac 24 hodín pri izbovej teplote (9 °C – 25 °C)
Chlorid sodný 4,5 mg/ml (0,45 %)	Najviac 168 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C) alebo najviac 24 hodín pri izbovej teplote (9 °C – 25 °C)

[1] Aby sa zaistila stabilita lieku, neprekračujte špecifikované doby uchovávania.

Nariedený roztok

Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín v chladničke (2 °C − 8 °C) pokiaľ sa riedenie vykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Chemická a fyzikálna stabilita pripraveného infúzneho roztoku bola preukázaná počas doby uvedenej v tabuľke 2. Ak čas uchovávania prekračuje limity špecifikované v tabuľke 2, nariedený roztok lieku sa musí zlikvidovať.

Tabuľka 2 Doby, počas ktorých bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita pripraveného infúzneho roztoku

Riediaci roztok použitý na prípravu rekonštituovaného roztoku	**Riediaci roztok použitý na prípravu infúzneho roztoku**	**Podmienky uchovávania infúzneho roztoku[1]**
Sterilná voda na injekcie	Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %)	Najviac 72 hodín v chladničke (2 °C − 8 °C) alebo najviac 4 hodiny pri izbovej teplote (9 °C − 25 °C)
	Chlorid sodný 4,5 mg/ml (0,45 %)	Najviac 72 hodín v chladničke (2 °C − 8 °C) alebo najviac 8 hodín pri izbovej teplote (9 °C − 25 °C)
	5 % glukóza	Najviac 72 hodín v chladničke (2 °C − 8 °C) alebo najviac 8 hodín pri izbovej teplote (9 °C − 25 °C)
0.9 % bakteriostatická voda na injekcie **alebo** Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) **alebo** Chlorid sodný 4,5 mg/ml (0,45 %)	Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %)	Najviac 72 hodín v chladničke (2 °C − 8 °C) alebo najviac 4 hodiny pri izbovej teplote (9 °C − 25 °C)
	Chlorid sodný 4,5 mg/ml (0,45 %)	Najviac 72 hodín v chladničke (2 °C − 8 °C) alebo najviac 4 hodiny pri izbovej teplote (9 °C − 25 °C)
	5 % glukóza	Najviac 72 hodín v chladničke (2 °C − 8 °C) alebo najviac 4 hodiny pri izbovej teplote (9 °C − 25 °C)

[1] Aby sa zaistila stabilita lieku, neprekračujte špecifikované doby uchovávania.