

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Polivy 30 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Polivy 140 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Polivy 30 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala s praškom za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 30 mg polatuzumaba vedotina. Po rekonstituciji en mililiter vsebuje 20 mg polatuzumaba vedotina.

Polivy 140 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala s praškom za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 140 mg polatuzumaba vedotina. Po rekonstituciji en mililiter vsebuje 20 mg polatuzumaba vedotina.

Polatuzumab vedotin je konjugat protitelesa in zdravila, sestavljen iz antimitotičnega sredstva monometil-avristatina E (MMAE), kovalentno konjugiranega na monoklonsko protitelo (rekombinantni humanizirani imunoglobulin G1 [IgG1], pridobljen iz celic jajčnika kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA), ki je usmerjeno proti CD79b.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena 30-mg viala zdravila Polivy vsebuje 1,8 mg polisorbata 20.

Ena 140-mg viala zdravila Polivy vsebuje 8,4 mg polisorbata 20.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

Bela do sivkasta liofilizirana pogača.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Polivy je v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom (R-CHP) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno nezdravljenim difuznim velikoceličnim limfomom B (DVCLB).

Zdravilo Polivy je v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z difuznim velikoceličnim limfomom B (DVCLB), ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali pa se je bolezen pri njih ponovila in niso primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Polivy se sme uporabljati le pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem onkoloških bolnikov.

Odmerjanje

Difuzni velikocelični limfom B

Predhodno nezdravljeni bolniki

Priporočeni odmerek zdravila Polivy je 1,8 mg/kg v intravenski infuziji na 21 dni v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom (R-CHP) v obdobju 6 ciklov. Zdravilo Polivy, rituksimab, ciklofosfamid in doksorubicin je mogoče dati v poljubnem zaporedju 1. dan po uporabi prednizona. Prednizon se daje od 1. do 5. dne vsakega cikla. 7. in 8. cikel obsegata monoterapijo z rituksimabom.

Glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila (SmPC) kemoterapevtikov, ki se v kombinaciji z zdravilom Polivy uporabljajo pri bolnikih s predhodno nezdravljenim DVCLB.

Bolniki s ponovljeno boleznijo ali bolniki, neodzivni na zdravljenje

Priporočeni odmerek zdravila Polivy je 1,8 mg/kg v intravenski infuziji na 21 dni v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom v trajanju 6 ciklov. Zdravila Polivy, bendamustin in rituksimab je mogoče aplicirati v kakršnem koli zaporedju 1. dan vsakega cikla. Med uporabo z zdravilom Polivy je priporočeni odmerek bendamustina 90 mg/m²/dan 1. in 2. dan vsakega cikla, priporočeni odmerek rituksimaba pa 375 mg/m² 1. dan vsakega cikla. Podatkov pri bolnikih, zdravljenih z 1,8 mg/kg zdravila Polivy v skupnem odmerku > 240 mg, je malo, zato ni priporočljivo prekoračiti odmerka 240 mg/cikel.

Predhodno nezdravljeni bolniki, bolniki s ponovljeno boleznijo ali bolniki, neodzivni na zdravljenje

Če bolnik še ni prejel premedikacije, mora pred uporabo zdravila Polivy prejeti premedikacijo z antihistaminikom in antipiretikom.

Zapozneli ali izpuščeni odmerki

Če je načrtovani odmerek zdravila Polivy izpuščen, ga je treba dati čim prej, urnik dajanja pa prilagoditi tako, da se ohrani 21-dnevni presledek med odmerki.

Prilagoditve odmerka

Če se pri bolniku pojavi z infundiranjem povezana reakcija, je treba hitrost infundiranja zdravila Polivy upočasniti ali infundiranje prekiniti. Če se pri bolniku pojavi življenje ogrožajoča reakcija, je treba uporabo zdravila Polivy nemudoma in trajno ukiniti.

Za bolnike s predhodno nezdravljenim DVCLB in bolnike s ponovljeno boleznijo ali neodzivne na zdravljenje obstajajo različne možne prilagoditve odmerka zdravila Polivy.

Za prilagoditve odmerka za obvladovanje periferne nevropatije (poglavje 4.4) glejte spodnjo preglednico 1.

Preglednica 1. Prilagoditve odmerka zdravila Polivy v primeru pojava periferne nevropatije

Indikacija	Izraženost periferne nevropatije na 1. dan katerega koli cikla	Prilagoditev odmerka
Predhodno nezdravljen DVCLB	2. stopnja ^a	Senzorična nevropatija: • Zmanjšajte odmerek zdravila Polivy na 1,4 mg/kg. • Če 2. stopnja vztraja ali se ponovi 1. dan prihodnjega cikla, zmanjšajte odmerek zdravila Polivy na 1,0 mg/kg. • Če je odmerek že 1,0 mg/kg in se 2. stopnja pojavi 1. dan prihodnjega cikla, zdravilo Polivy ukinite. Motorična nevropatija: • Odložite uporabo zdravila Polivy do izboljšanja na ≤ 1. stopnjo. • V naslednjem ciklu začnite zdravilo Polivy ponovno uporabljati v odmerku 1,4 mg/kg. • Če je odmerek že 1,4 mg/kg in se 2. stopnja pojavi 1. dan prihodnjega cikla, odložite uporabo zdravila Polivy do izboljšanja na ≤ 1. stopnjo. Znova začnite uporabljati zdravilo Polivy v odmerku 1,0 mg/kg. • Če je odmerek že 1,0 mg/kg in se 2. stopnja pojavi 1. dan prihodnjega cikla, zdravilo Polivy ukinite. Če se hkrati pojavita senzorična in motorična nevropatija, upoštevajte najstrožjo zgoraj omenjeno omejitev.
	3. stopnja ^a	Senzorična nevropatija: • Odložite uporabo zdravila Polivy do izboljšanja na ≤ 2. stopnjo. • Zmanjšajte odmerek zdravila Polivy na 1,4 mg/kg. • Če je odmerek že 1,4 mg/kg, zmanjšajte odmerek zdravila Polivy na 1,0 mg/kg. Če je odmerek že 1,0 mg/kg, zdravilo Polivy ukinite. Motorična nevropatija: • Odložite uporabo zdravila Polivy do izboljšanja na ≤ 1. stopnjo • V naslednjem ciklu začnite zdravilo Polivy ponovno uporabljati v odmerku 1,4 mg/kg. • Če je odmerek že 1,4 mg/kg in se pojavi 2.-3. stopnja, odložite uporabo zdravila Polivy do izboljšanja na ≤ 1. stopnjo. Znova začnite uporabljati zdravilo Polivy v odmerku 1,0 mg/kg. • Če je odmerek že 1,0 mg/kg in se pojavi 2.-3. stopnja, zdravilo Polivy ukinite. Če se hkrati pojavita senzorična in motorična nevropatija, upoštevajte najstrožjo zgoraj omenjeno omejitev.
	4. stopnja	Ukinite zdravilo Polivy.
R/R DVCLB	2.-3. stopnja	Odložite uporabo zdravila Polivy do izboljšanja na ≤ 1. stopnjo Če se zmanjša na ≤ 1. stopnjo 14. dan ali prej, začnite ponovno uporabljati zdravilo Polivy v trajno zmanjšanem odmerku 1,4 mg/kg. Če je bil odmerek že pred tem zmanjšan na 1,4 mg/kg, zdravilo Polivy ukinite. Če ni izboljšanja na ≤ 1. stopnjo 14. dan ali prej, zdravilo Polivy ukinite.
	4. stopnja	Ukinite zdravilo Polivy.

^a Dajanje R-CHP se lahko nadaljuje.

R/R: ponovljena bolezen ali neodzivnost na zdravljenje (*relapsed/refractory*)

Za prilagoditve odmerka za obvladovanje mielosupresije (poglavje 4.4) glejte spodnjo preglednico 2.

Preglednica 2. Prilagoditve odmerka zdravila Polivy, kemoterapije in rituksimaba za obvladovanje mielosupresije

Indikacija	Izraženost mielosupresije na 1. dan katerega koli cikla	Prilagoditev odmerka
Predhodno nezdravljen DVCLB	Nevtropenija 3.–4. stopnje	Odložite celotno zdravljenje, dokler se ANC* ne povrne na $> 1.000/\mu\text{l}$. Če se ANC povrne na $> 1.000/\mu\text{l}$ 7. dan ali prej, ponovno začnite zdravljenje z vsemi zdravili v nezmanjšanih odmerkih. Če se ANC povrne na $> 1.000/\mu\text{l}$ po 7. dnevu: • ponovno začnite zdravljenje z vsemi zdravili; razmislite o zmanjšanju odmerka ciklofosfamida in/ali doksorubicina za 25-50 %. • če je odmerek ciklofosfamida in/ali doksorubicina že zmanjšan za 25 %, razmislite o zmanjšanju odmerka enega ali obeh na 50 %.
	Trombocitopenija 3.–4. stopnje	Odložite celotno zdravljenje, dokler se število trombocitov ne povrne na $> 75.000/\mu\text{l}$. Če se število trombocitov povrne na $> 75.000/\mu\text{l}$ 7. dan ali prej, ponovno začnite zdravljenje z vsemi zdravili v nezmanjšanih odmerkih. Če se število trombocitov povrne na $> 75.000/\mu\text{l}$ po 7. dnevu: • ponovno začnite zdravljenje z vsemi zdravili; razmislite o zmanjšanju odmerka ciklofosfamida in/ali doksorubicina za 25-50 %. • če je odmerek ciklofosfamida in/ali doksorubicina že zmanjšan za 25 %, razmislite o zmanjšanju odmerka enega ali obeh na 50 %.
R/R DVCLB	Nevtropenija 3.–4. stopnje ¹	Odložite celotno zdravljenje, dokler se ANC ne povrne na $> 1000/\mu\text{l}$. Če se ANC povrne na $> 1000/\mu\text{l}$ do (vključno) 7. dne, ponovno začnite zdravljenje z vsemi zdravili brez dodatnega zmanjšanja odmerkov. Če se ANC povrne na $> 1000/\mu\text{l}$ po 7. dnevu: • ponovno začnite zdravljenje z vsemi zdravili in odmerek bendamustina zmanjšajte z 90 mg/m^2 na 70 mg/m^2 ali s 70 mg/m^2 na 50 mg/m^2. • če je bil odmerek bendamustina že zmanjšan na 50 mg/m^2, celotno zdravljenje ukinite.
	Trombocitopenija 3.–4. stopnje ¹	Odložite celotno zdravljenje, dokler se število trombocitov ne povrne na $> 75.000/\mu\text{l}$. Če se število trombocitov povrne na $> 75.000/\mu\text{l}$ do (vključno) 7. dne, ponovno začnite zdravljenje z vsemi zdravili v nezmanjšanih odmerkih. Če se število trombocitov povrne na $> 75.000/\mu\text{l}$ po 7. dnevu: • ponovno začnite zdravljenje z vsemi zdravili in odmerek bendamustina zmanjšajte z 90 mg/m^2 na 70 mg/m^2 ali s 70 mg/m^2 na 50 mg/m^2. • če je bil odmerek bendamustina že zmanjšan na 50 mg/m^2, celotno zdravljenje ukinite.

¹Če je primarni vzrok posledica limfoma, zmanjšanje odmerka bendamustina morda ne bo potrebno.

*ANC: absolutno število nevtrofilcev (*absolute neutrophil count*)

R/R: ponovljena bolezen ali neodzivnost na zdravljenje (*relapsed/refractory*)

Za prilagoditve odmerka za obvladovanje reakcij, povezanih z infundiranjem (poglavje 4.4), glejte spodnjo preglednico 3.

Preglednica 3. Prilagoditve odmerka zdravila Polivy v primeru reakcij, povezanih z infundiranjem

Indikacija	Izraženost reakcije, povezane z infundiranjem, na 1. dan katerega koli cikla	Prilagoditev odmerka
Predhodno nezdravljen DVCLB in R/R DVCLB	Reakcija, povezana z infundiranjem 1.–3. stopnje	Prekinite infundiranje zdravila Polivy in uvedite podporno zdravljenje. Ob prvem primeru piskanja, bronhospazma ali generalizirane urtikarije 3. stopnje ukinite zdravilo Polivy. Ob ponovitvi piskanja ali urtikarije 2. stopnje ali ponovitvi katerega koli simptoma 3. stopnje ukinite zdravilo Polivy. V drugih primerih velja: po popolnem prenehanju vseh simptomov, lahko z infundiranjem nadaljujete s 50-% hitrostjo, doseženo pred prekinitvijo. Če ni simptomov, povezanih z infundiranjem, se lahko hitrost infundiranja povečuje v korakih po 50 mg/h vsakih 30 minut. V naslednjem ciklu zdravilo Polivy infundirajte v 90 minutah. Če se reakcija, povezana z infundiranjem, ne pojavi, lahko nadaljnje infuzije dajete v 30 minutah. V vseh ciklih aplicirajte premedikacijo.
	Reakcija, povezana z infundiranjem 4. stopnje	Takoj ustavite infundiranje zdravila Polivy. Dajte podporno zdravljenje. Ukinite zdravilo Polivy.

R/R: ponovljena bolezen ali neodzivnost na zdravljenje (*relapsed/refractory*)

Posebne populacije

Starejši bolniki

Bolnikom, starim 65 let ali več, odmerka zdravila Polivy ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z očistkom kreatinina ≥ 30 ml/min odmerka zdravila Polivy ni treba prilagoditi. Priporočeni odmerek za bolnike z očistkom kreatinina < 30 ml/min zaradi omejenih podatkov ni določen.

Okvara jeter

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro (vrednost bilirubina večja od 1,5-kratne zgornje meje normalnih vrednosti [ZMN]) se je treba uporabi zdravila Polivy izogibati.

Bolnikom z blago okvaro jeter (vrednost bilirubina večja od ZMN in manjša ali enaka 1,5-kratni ZMN ali vrednost aspartat transaminaze [AST] večja od ZMN) začetnega odmerka zdravila Polivy ni treba prilagoditi.

Pri proučevani populaciji z blago jetrno okvaro (opredeljeno z vrednostjo AST ali ALT $> 1,0$ in manjšo od 2,5-kratne ZMN, ali vrednostjo celokupnega bilirubina $> 1,0$ in manjšo od 1,5-kratne ZMN) je bila izpostavljenost nekonjugiranemu MMAE povečana za ne več kot 40 %, česar niso šteli za klinično pomembno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Polivy je namenjeno intravenski uporabi.

Začetni odmerek zdravila Polivy je treba dati v 90-minutni intravenski infuziji. Bolnike je treba med infundiranjem in vsaj še 90 minut po končani infuziji začetnega odmerka nadzorovati glede reakcij, povezanih z infundiranjem in preobčutljivostnih reakcij.

Če je bolnik prejšnje infundiranje dobro prenesel, je mogoče nadaljnje odmerke zdravila Polivy dati v 30-minutni infuziji, bolnika pa je treba nadzirati med infundiranjem in vsaj še 30 minut po končani infuziji.

Zdravilo Polivy je treba rekonstituirati in razredčiti z upoštevanjem aseptičnega postopka in pod nadzorom zdravstvenega delavca. Treba ga je aplicirati v intravenski infuziji po namenski infuzijski liniji, opremljeni s sterilnim nepirogenim filtrom (v sami liniji ali kot dodatek), ki malo veže beljakovine (velikost por 0,2 ali 0,22 mikrona) in s katetrom. Zdravila Polivy se ne sme aplicirati kot hiter intravenski odmerek ali bolus.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Zdravilo Polivy vsebuje citotoksično komponento, ki je kovalentno vezana na monoklonsko protitelo. Upoštevajte ustrezen postopek za ravnanje in odstranjevanje (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Aktivne hude okužbe (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Mielosupresija

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Polivy, so poročali o resni in hudi nevtropeniji in febrilni nevtropeniji že v prvem ciklu zdravljenja. Treba je razmisliti o profilaktični uporabi granulocitnega rastnega dejavnika (G-CSF), saj je bila med kliničnim razvojem zdravila potrebna njegova uporaba. Med uporabo zdravila Polivy se lahko pojavi tudi trombocitopenija ali anemija 3. ali 4. stopnje. Pred vsakim odmerkom zdravila Polivy je treba kontrolirati celotno krvno sliko. Pri bolnikih z nevtropenijo in/ali trombocitopenijo 3. ali 4. stopnje je treba pretehtati opravljanje pogostejših laboratorijskih kontrol in/ali odložitve ali ukinitve uporabe zdravila Polivy (glejte poglavje 4.2).

Periferna nevropatija

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Polivy, so poročali o periferni nevropatiji že v prvem ciklu zdravljenja; tveganje se povečuje z zaporednimi odmerki. Bolnikom z že obstoječo periferno nevropatijo se nevropatija lahko poslabša. Periferna nevropatija, o kateri so poročali med zdravljenjem z zdravilom Polivy, je bila v glavnem senzorična periferna nevropatija, vendar obstajajo tudi poročila o motorični in senzomotorični periferni nevropatiji. Bolnike je treba nadzorovati glede simptomov periferne nevropatije, kot so hipestezije, hiperestezije, parestezije, dizestezije, nevropatske bolečine, pekoč občutek, šibkost mišic in motnje hoje. Bolnikom, pri katerih se pojavi novonastala periferna nevropatija ali se poslabša obstoječa periferna nevropatija, bo morda treba odmerek zdravila Polivy odložiti, zmanjšati ali uporabo zdravila Polivy ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Okužbe

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Polivy, so poročali o resnih, življenje ogrožajočih ali smrtnih okužbah, vključno z oportunističnimi okužbami, kot so pljučnica (vključno s *Pneumocystis jirovecii* in drugimi glavnimi pljučnicami), bakteriemija, sepsa, herpesna okužba in citomegalovirusna okužba (glejte poglavje 4.8). Poročali so tudi o ponovni aktivaciji latentnih okužb. Bolnike je treba med zdravljenjem skrbno nadzorovati glede znakov bakterijskih, glivnih ali virusnih okužb; če se pojavijo znaki in simptomi okužbe, mora bolnik poiskati zdravniško pomoč. Razmisliti je treba o profilaksi z zdravili proti okužbam v celotnem obdobju zdravljenja z zdravilom Polivy. Zdravila Polivy se ob prisotnosti aktivne hude okužbe ne sme aplicirati. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo resne okužbe, je treba ukiniti zdravilo Polivy in sočasno kemoterapijo.

Virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV)

Zdravila Polivy niso preskušali pri bolnikih z okužbo s HIV. Za sočasno dajanje z zaviralci CYP3A glejte poglavje 4.5.

Imunizacija

Sočasno z zdravljenjem se bolnikom ne sme dajati živih in živih oslabljenih cepiv. Študij pri bolnikih, ki so nedavno prejeli živa cepiva, niso izvedli.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Med zdravljenjem z zdravilom Polivy so poročali o pojavu PML (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba skrbno nadzorovati glede novonastalih nevroloških, kognitivnih ali vedenjskih sprememb, ki nakazujejo na PML, oziroma glede poslabšanja takšnih sprememb. V primeru suma na PML je treba uporabo zdravila Polivy in morebitne sočasne kemoterapije odložiti, v primeru potrjene diagnoze pa ukiniti.

Sindrom razpada tumorja

Bolniki z velikim tumorskim bremenom in hitro proliferirajočim tumorjem imajo lahko večje tveganje za sindrom razpada tumorja. Pred zdravljenjem z zdravilom Polivy je treba uporabiti ustrezne profilaktične ukrepe v skladu z lokalnimi smernicami. Bolnike je treba med zdravljenjem z zdravilom Polivy skrbno spremljati glede pojava sindroma razpada tumorja.

Reakcije, povezane z infundiranjem

Zdravilo Polivy lahko povzroči reakcije, povezane z infundiranjem, vključno s hudimi primeri. Zapoznele reakcije, povezane z infundiranjem, so se pojavile tudi 24 ur po prejetju zdravila Polivy. Pred zdravilom Polivy je treba aplicirati antihistaminik in antipiretik in skrbno spremljati bolnike ves čas infundiranja. Če se pojavi reakcija, povezana z infundiranjem, infundiranje prekinite in ustrezno ravnajte oziroma zdravite (glejte poglavje 4.2).

Embrio-fetalna toksičnost

Glede na mehanizem delovanja in rezultate predkliničnih študij lahko pri nosečnici uporabljeno zdravilo Polivy škoduje plodu (glejte poglavje 5.3). Nosečnicam je treba svetovati glede tveganja za plod.

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Polivy in še vsaj 9 mesecev po zadnjem odmerku (glejte poglavje 4.6). Moškim, ki imajo partnerke v rodni dobi, je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Polivy in še vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku (glejte poglavje 4.6).

Plodnost

V predkliničnih študijah je polatuzumab vedotina toksično deloval na moda, zato sklepamo, da lahko poslabša reproduktivno funkcijo in plodnost pri moških (glejte poglavje 5.3). Za moške, ki se bodo zdravili z zdravilom Polivy, je priporočljivo pred zdravljenjem shraniti seme (glejte poglavje 4.6).

Starejši bolniki

Med 435 predhodno nezdravljenimi bolniki z DVCLB, ki so v študiji GO39942 prejeli zdravilo Polivy v kombinaciji z R-CHP, je bilo 227 (52,2 %) bolnikov starih ≥ 65 let. Pojavnost resnih neželenih učinkov je bila med bolniki, starih ≥ 65 let, 39,2 % in med bolniki, starih < 65 let, 28,4 %. Pojavnost resnih neželenih učinkov med starejšimi bolniki v terapevtski skupini z R-CHOP je bila podobna.

Med 151 predhodno zdravljenimi bolniki z DVCLB, zdravljenimi z zdravilom Polivy v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom (BR) v študiji GO29365, so imeli 103 bolniki (68 %) ≥ 65 let. Bolniki, stari 65 let ali več, so imeli podobno incidenco resnih neželenih učinkov (55 %) kot bolniki, mlajši od 65 let (56 %). Klinične študije z zdravilom Polivy niso vključevale zadostnega števila bolnikov, starih 65 let ali več, da bi lahko določili, ali se odzovejo drugače od mlajših bolnikov.

Hepatotoksičnost

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Polivy, so se pojavili resni primeri hepatotoksičnosti, skladni z okvaro hepatocitov, vključno z zvišanjem transaminaz in/ali bilirubina (glejte poglavje 4.8). Predhodna bolezen jeter, izhodiščno zvišani jetrni encimi in uporaba sočasnih zdravil lahko tveganje povečajo. Kontrolirati je treba raven jetrnih encimov in bilirubina (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

To zdravilo vsebuje polisorbata 20. Ena viala zdravila Polivy 30 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 1,8 mg polisorbata 20. Ena viala zdravila Polivy 140 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 8,4 mg polisorbata 20, kar je enako 1,2 mg/ml. Polisorbata 20 lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Namenskih kliničnih študij medsebojnega delovanja zdravil s polatuzumabom vedotinom pri človeku niso izvedli.

Medsebojna delovanja s sočasno uporabljenimi zdravili, ki so zaviralci, substrati ali induktorji CYP3A4 in zaviralci P-gp

Na podlagi simulacij sproščanja MMAE iz polatuzumaba vedotina s farmakokinetičnimi modeli na fiziološki osnovi lahko močni zaviralci CYP3A4 in P-gp (npr. ketokonazol) povečajo površino pod

krivuljo koncentracije skozi čas (AUC) nekonjugiranega MMAE za 48 %. Pri sočasnem zdravljenju z zaviralcem CYP3A4 je potrebna previdnost. Bolnike, ki sočasno prejemajo močne zaviralce CYP3A4 (npr. boceprevir, klaritromicin, kobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol), je treba skrbneje nadzorovati glede znakov toksičnosti.

Ne predvidevajo, da bi nekonjugirani MMAE spremenil AUC sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati CYP3A4 (npr. midazolama).

Močni induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, šentjanževka [*Hypericum perforatum*]) lahko zmanjšajo izpostavljenost nekonjugiranemu MMAE.

Medsebojna delovanja rituksimaba, bendamustina, ciklofosfamida in doksorubicina v kombinaciji s polatuzumabom vedotinom

Sočasna uporaba polatuzumaba vedotina ne vpliva na farmakokinetiko rituksimaba, bendamustina, ciklofosfamida in doksorubicina. Sočasni rituksimab je na podlagi populacijske farmakokinetične analize povezan s povečanjem AUC s protitelesom konjugiranega MMAE (acMMAE) v plazmi za 24 % in zmanjšanjem AUC nekonjugiranega MMAE v plazmi za 37 %. AUC acMMAE in nekonjugiranega MMAE v plazmi sta bili z zdravilom Polivy v kombinaciji R-CHP v skladu z drugimi študijami zdravila Polivy. Prilagoditev odmerka ni potrebna. Bendamustin ne vpliva na plazemsko AUC acMMAE ali nekonjugiranega MMAE.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem s polatuzumabom vedotinom in vsaj še 9 mesecev po zadnjem odmerku polatuzumaba vedotina.

Moški

Moškim, ki imajo partnerke v rodni dobi, je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem s polatuzumabom vedotinom in vsaj še 6 mesecev po zadnjem odmerku polatuzumaba vedotina.

Nosečnost

Podatkov o nosečnicah, ki bi prejemale zdravilo Polivy, ni. Študije na živalih so pokazale na reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Glede na mehanizem delovanja in rezultate predkliničnih študij lahko pri nosečnici uporabljeni polatuzumab vedotin škoduje plodu. Pri ženskah v rodni dobi je pred zdravljenjem treba izključiti nosečnost. Zdravila Polivy ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, razen če možna korist za mater odtehta možno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se polatuzumab vedotin ali njegovi presnovki pri človeku izločajo v materinem mleku. Tveganja za dojene otroke ni mogoče izključiti. Ženske morajo med zdravljenjem z zdravilom Polivy in vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila prenehati dojiti.

Plodnost

V predkliničnih študijah je polatuzumab vedotin toksično deloval na moda, zato sklepamo, da lahko poslabša reproduktivno funkcijo in plodnost pri moških (glejte poglavje 5.3).

Za moške, ki se bodo zdravili z zdravilom Polivy, je priporočljivo pred zdravljenjem shraniti seme. Moški, ki prejemajo zdravilo Polivy, naj ne spočnejo otroka med zdravljenjem in še 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Polivy ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med zdravljenjem z zdravilom Polivy se lahko pojavijo z infundiranjem povezane reakcije, periferna nevropatija, utrujenost in omotica (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Varnost zdravila Polivy so ocenili pri 435 bolnikih v študiji GO39942 (POLARIX). Ugotovili so neželene učinke zdravila, opisane v poglavju 4.8:

- med zdravljenjem in spremljanjem predhodno nezdravljenih bolnikov z DVCLB v ključnem kliničnem preskušanju GO39942 (POLARIX), ki so prejeli kombinacijo zdravila Polivy in R-CHP (n = 435) ali R-CHOP (n = 438). V skupini s kombinacijo zdravila Polivy in R-CHP je 6 ciklov zdravila Polivy prejelo 91,7 % bolnikov, v skupini z R-CHOP pa je 6 ciklov vinkristina prejelo 88,5 % bolnikov.

Pri predhodno nezdravljenih bolnikih z DVCLB, ki so prejeli zdravilo Polivy in R-CHP:

- Najpogosteje poročani (≥ 30 %) neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Polivy in R-CHP za zdravljenje predhodno nezdravljenega DVCLB, so bili periferna nevropatija (52,9 %), navzea (41,6 %), nevtropenija (38,4 %) in diareja (30,8 %).
- O resnih neželenih učinkih so poročali pri 24,1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Polivy in R-CHP.
- Najpogostejša resna neželena učinka, o katerih so poročali pri ≥ 5 % bolnikov, sta bila febrilna nevtropenija (10,6 %) in pljučnica (5,3 %).
- Neželeni učinek, ki je povzročil prenehanje zdravljenja s terapevtsko shemo pri > 1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Polivy in R-CHP, je bila pljučnica (1,1 %).

Varnost zdravila Polivy so ocenili pri 151 bolnikih v študiji GO29365. Ugotovili so neželene učinke zdravila, opisane v poglavju 4.8:

- med zdravljenjem in spremljanjem predhodno zdravljenih bolnikov z DVCLB (n = 151) v ključnem kliničnem preskušanju GO29365. To vključuje bolnike v obdobju uvajanja (n = 6), randomizirane bolnike (n = 39) in bolnike iz podaljšane kohorte (n = 106), ki so prejeli zdravilo Polivy in BR, v primerjavi z randomiziranimi bolniki (n = 39), ki so prejeli samo BR. Mediano število prejetih ciklov pri bolnikih iz zdravljenih skupin je bilo 5, pri bolnikih, randomiziranih v primerjalno skupino, pa 3.

Pri predhodno zdravljenih bolnikih z DVCLB, ki so prejeli zdravilo Polivy in BR:

- Najpogosteje poročani (≥ 30 %) neželeni učinki (vseh stopenj) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Polivy in BR za zdravljenje predhodno zdravljenega DVCLB, so bili nevtropenija (45,7 %), diareja (35,8 %), navzea (33,1 %), trombocitopenija (32,5 %), anemija (31,8 %) in periferna nevropatija (30,5 %).
- O resnih neželenih učinkih so poročali pri 41,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Polivy in BR.
- Najpogostejši resni neželeni učinki, o katerih so poročali pri ≥ 5 % bolnikov, so bili febrilna nevtropenija (10,6 %), sepsa (9,9 %), pljučnica (8,6 %) in zvišana telesna temperatura (7,9 %).
- Neželeni učinek, ki je povzročil prenehanje zdravljenja s terapevtsko shemo pri > 5 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Polivy in BR, je bil trombocitopenija (7,9 %).

Seznam neželenih učinkov iz kliničnih preskušanj

Neželeni učinki pri 586 bolnikih, zdravljenih z zdravilom, so navedeni v preglednici 4. Neželeni učinki zdravila so navedeni po organskih sistemih MedDRA in kategorijah pogostnosti spodaj. Kategorije pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4. Seznam neželenih učinkov pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Polivy v kliničnih preskušanjih

Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo pogosti	pljučnica ^a , okužba zgornjih dihal
Pogosti	sepsa ^a , okužba s herpesvirusom ^a , okužba s citomegalovirusom, okužba sečil ^c
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti	febrilna nevtropenija, nevtropenija, trombocitopenija, anemija, levkopenija
Pogosti	limfopenija, pancitopenija
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	hipokaliemija, zmanjšan apetit
Pogosti	hipokalcemija, hipoalbuminemija
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	periferna nevropatija
Pogosti	omotica
Očesne bolezni	
Občasni	zamegljen vid ^b
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Zelo pogosti	kašelj
Pogosti	pnevmonitis, dispneja ^c
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	diareja, navzea, zaprtost, bruhanje, mukozitis ^c , bolečine v trebuhu
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	alopecija ^c
Pogosti	srbenje, okužbe kože ^c , izpuščaj ^c , suha koža ^c
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Pogosti	artralgija, mialgija ^c
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	zvišana telesna temperatura, utrujenost, astenija
Pogosti	periferni edem ^c , mrzlica
Preiskave	
Zelo pogosti	zmanjšanje telesne mase
Pogosti	zvišanje transaminaz, zvišanje lipaze ^b , hipofosfatemija
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
Zelo pogosti	z infundiranjem povezana reakcija

^a Neželeni učinek, povezan s smrtnim izidom.

^b Neželeni učinki, opaženi le pri bolnikih z DVCLB, pri katerih se je bolezen ponovila ali so bili neodzivni na zdravljenje.

^c Neželeni učinki, opaženi le pri predhodno nezdravljenih bolnikih z DVCLB.

Navedene neželene učinke so opažali tako pri predhodno nezdravljenem DVCLB kot pri ponovljenem ali neodzivnem DVCLB, razen kjer je označeno z opombami.

Redki in zelo redki: jih ni.

Opis izbranih neželenih učinkov

Mielosupresija

V s placebom nadzorovani študiji GO39942 (POLARIX) je zaradi nevtropenije zdravljenje prenehalo 0,5 % bolnikov v skupini z zdravilom Polivy in R-CHP. V skupini z R-CHOP ni zaradi nevtropenije raziskovanega zdravljenja prenehala noben bolnik. Dogodki s trombocitopenijo so povzročili prenehanje raziskovanega zdravljenja pri 0,2 % bolnikov iz skupine, zdravljene z zdravilom Polivy in R-CHP, in pri nobenem bolniku v skupini z R-CHOP. Ne v skupini z zdravilom Polivy in R-CHP ne v skupini z R-CHOP ni zaradi anemije zdravljenja prenehala noben bolnik.

V odprti študiji GO29365 so zaradi nevtropenije zdravljenje ukinili pri 4 % bolnikov v skupinah, zdravljenih z zdravilom Polivy in BR, ter 2,6 % bolnikov v skupini, zdravljeni z BR. Zaradi trombocitopenije je bilo treba ukiniti zdravljenje pri 7,9 % bolnikov v skupinah, zdravljenih z zdravilom Polivy in BR, ter pri 5,1 % bolnikov v skupini, zdravljeni z BR. Pri nobenem bolniku tako v skupinah, zdravljenih z zdravilom Polivy in BR, kot tudi v skupini, zdravljeni z BR, niso ukinili zdravljenja z zdravilom Polivy zaradi anemije. V skupini z zdravilom Polivy in BR so poročali o 3. ali višji stopnji nevtropenije pri 40,4 %, trombocitopenije pri 25,8 % in anemije pri 12,6 % bolnikov.

Periferna nevropatija

V s placebom nadzorovani študiji GO39942 (POLARIX) so v skupini, zdravljeni z zdravilom Polivy in R-CHP, o primerih periferne nevropatije 1. stopnje poročali pri 39,1 % bolnikov, 2. stopnje pri 12,2 % in 3. stopnje pri 1,6 % bolnikov. V skupini, zdravljeni z R-CHOP, so o primerih periferne nevropatije 1. stopnje poročali pri 37,2 %, 2. stopnje pri 15,5 % in 3. stopnje pri 1,1 % bolnikov. O periferni nevropatiji 4. do 5. stopnje niso poročali niti v skupini z zdravilom Polivy in R-CHP niti v skupini z R-CHOP. Zaradi periferne nevropatije je raziskovano zdravljenje prenehalo 0,7 % bolnikov iz skupine, zdravljene z zdravilom Polivy in R-CHP, in 2,3 % bolnikov iz skupine z R-CHOP. Zaradi periferne nevropatije je bilo treba odmerik raziskovanega zdravljenja zmanjšati 4,6 % bolnikom, zdravljenih z zdravilom Polivy in R-CHP, in 8,2 % bolnikom iz skupine z R-CHOP. V skupini z zdravilom Polivy in R-CHP je bil mediani čas do prvega pojava periferne nevropatije 2,27 meseca, v skupini z R-CHOP pa 1,87 meseca. Dogodki periferne nevropatije so do datuma klinične zamejitve podatkov minili pri 57,8 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Polivy in R-CHP, v primerjavi s 66,9 % bolnikov iz skupine z R-CHOP. Mediani čas do izginotja periferne nevropatije je bil v skupini z R-CHP 4,04 meseca v primerjavi s 4,6 meseca v skupini z R-CHOP.

V odprti študiji GO29365 so pri bolnikih iz skupin, zdravljenih z zdravilom Polivy in BR, poročali o periferni nevropatiji 1. stopnje pri 15,9 % in 2. stopnje pri 12,6 % bolnikov. V skupini, zdravljeni z BR, so o primerih periferne nevropatije 1. stopnje poročali pri 2,6 % in 2. stopnje pri 5,1 % bolnikov. V skupinah, zdravljenih z zdravilom Polivy in BR, so poročali o enem primeru periferne nevropatije 3. stopnje, v skupini, zdravljeni z BR, pa o primerih periferne nevropatije niso poročali pri nobenem bolniku. Ne v skupinah, zdravljenih z zdravilom Polivy in BR, ne v skupini, zdravljeni z BR, niso poročali o periferni nevropatiji 4. do 5. stopnje. Zaradi periferne nevropatije so pri 2,6 % bolnikov ukinili zdravljenje z zdravilom Polivy, pri 2,0 % bolnikov pa so zaradi periferne nevropatije odmerik zdravila Polivy zmanjšali. V skupini, zdravljeni z BR, pri nobenem bolniku niso zaradi periferne nevropatije zdravljenja ukinili ali zmanjšali odmerka. V skupinah, zdravljenih z zdravilom Polivy in BR, je bil mediani čas do prvega dogodka periferne nevropatije 1,6 meseca; 39,1 % bolnikov, pri katerih se je pojavila periferna nevropatija, je navedlo, da so simptomi minili.

Okužbe

V s placebom nadzorovani študiji GO39942 (POLARIX) so o okužbah, vključno s pljučnico in drugimi vrstami okužb, poročali pri 49,7 % bolnikov iz skupine, zdravljene z zdravilom Polivy in R-CHP, ter pri 42,7 % bolnikov iz skupine z R-CHOP. Okužbe 3.-4. stopnje so se pojavile pri 14,0 %

bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Polivy in R-CHP, ter pri 11,2 % bolnikov v skupini, ki je prejela R-CHOP. V skupini z zdravilom Polivy in R-CHP so o resnih okužbah poročali pri 14 % bolnikov in o okužbah s smrtnim izidom pri 1,1 % bolnikov. V skupini z R-CHOP so o resnih okužbah poročali pri 10,3 % bolnikov in o okužbah s smrtnim izidom pri 1,4 % bolnikov. Zaradi okužbe je zdravljenje prenehalo 7 bolnikov (1,6 %) v skupini z zdravilom Polivy in R-CHP ter 10 bolnikov (2,3 %) v skupini z R-CHOP.

V odprti študiji GO29365 so o okužbah, vključno s pljučnico in drugimi vrstami okužb, poročali pri 48,3 % bolnikov v skupinah, zdravljenih z zdravilom Polivy in BR, in pri 51,3 % bolnikov v skupini, zdravljeni z BR. V skupinah, zdravljenih z zdravilom Polivy in BR, so o resnih okužbah poročali pri 27,2 % bolnikov in o okužbah s smrtnim izidom pri 6,6 % bolnikov. V skupini, zdravljeni z BR, so o resnih okužbah poročali pri 30,8 % bolnikov in o okužbah s smrtnim izidom pri 10,3 % bolnikov. V skupinah, zdravljenih z zdravilom Polivy in BR, so zdravljenje zaradi okužbe ukinili pri štirih bolnikih (2,6 %), v skupini, zdravljeni z BR, pa pri 2 bolnikih (5,1 %).

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

V s placebom nadzorovani študiji GO39942 (POLARIX) niso poročali o nobenem primeru PML.

V odprti študiji GO29365 se je pri enem bolniku, zdravljenem z zdravilom Polivy v kombinaciji z bendamustinom in obinituzumabom, pojavil primer PML, ki se je končal s smrtjo. Ta bolnik je imel predhodno tri linije zdravljenja, ki so vključevale protitelesa proti CD20.

Hepatotoksičnost

V s placebom nadzorovani študiji GO39942 (POLARIX) so o hepatotoksičnosti poročali pri 10,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Polivy in R-CHP, ter pri 7,3 % bolnikov, zdravljenih z R-CHOP. V skupini, zdravljeni z zdravilom Polivy in R-CHP, je bila večina dogodkov 1. do 2. stopnje (8,7 %); o dogodkih 3. stopnje so poročali pri 1,8 % bolnikov. Dogodkov 4. ali 5. stopnje ni bilo. O resnih hepatotoksičnih dogodkih so poročali pri 1 bolniku (0,2 %); bili so reverzibilni.

V drugi študiji so poročali o dveh reverzibilnih primerih resne hepatotoksičnosti (okvara jetrnih celic in steatoza jeter).

Toksični dogodki na prebavila

V s placebom nadzorovani študiji GO39942 (POLARIX) so o toksičnih dogodkih na prebavila poročali pri 76,1 % bolnikov v skupini, zdravljeni z zdravilom Polivy in R-CHP, in pri 71,9 % bolnikov v skupini, zdravljeni z R-CHOP. Večina dogodkov je bila 1. do 2. stopnje; o dogodkih ≥ 3 . stopnje so poročali pri 9,7 % bolnikov v skupini, zdravljeni z zdravilom Polivy in R-CHP, in pri 8,2 % bolnikov v skupini, zdravljeni z R-CHOP. Najpogostejša gastrointestinalna toksična dogodka sta bila navzea in diareja.

V odprti študiji GO29365 so o toksičnih dogodkih na prebavila poročali pri 72,8 % bolnikov v skupinah, zdravljenih z zdravilom Polivy in BR, in pri 66,7 % bolnikov v skupini, zdravljeni z BR. Večina dogodkov je bila 1. do 2. stopnje; o dogodkih 3. do 4. stopnje so poročali pri 16,5 % bolnikov v skupinah, zdravljenih z zdravilom Polivy in BR, in pri 12,9 % bolnikov v skupini, zdravljeni z BR. Najpogostejša toksična dogodka na prebavila sta bila diareja in navzea.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#)**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem iz kliničnih preskušanj pri človeku ni. Največji do zdaj testirani odmerek je 2,4 mg/kg v intravenski infuziji, ki je bil povezan z večjo pogostostjo in izraženostjo

periferni nevropatije. V primeru prevelikega odmerjanja je treba infundiranje nemudoma prekiniti in bolnika skrbno nadzorovati.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila za zdravljenje novotvorb, monoklonska protitelesa. Oznaka ATC: L01FX14.

Mehanizem delovanja

Polatuzumab vedotin je proti CD79b usmerjen konjugat protitelesa in zdravila, ki prednostno prenese močno antimitotično snov (monometil-avristatin E [MMAE]) do celic B; to povzroči smrt malignih celic B. Molekulo polatuzumaba vedotina sestavlja MMAE, z razcepljivo povezovalno molekulo kovalentno vezan na humanizirano imunoglobulinsko monoklonsko protitelo G1. Monoklonsko protitelo se z veliko afiniteto in selektivnostjo veže na CD79b, ki je del B-celičnega receptorja na celični površini. Izraženost CD79b je omejena na normalne celice v B-celični vrsti (razen plazmatk) in na maligne celice B; izražen je na > 95 % celic difuznega velikoceličnega limfoma B. Po vezavi na CD79b polatuzumab vedotin hitro vstopi v celico, kjer lizosomske proteaze razcepijo povezovalno molekulo, kar omogoči znotrajcelično sprostitve MMAE. MMAE se veže na mikrotubule in povzroči smrt deleže se celice z zavrtjem celične delitve in indukcijo apoptoze.

Farmakodinamični učinki

Srčna elektrofiziologija

Na podlagi elektrokardiografskih podatkov iz dveh odprtih študij pri bolnikih s predhodno zdravljenimi malignimi celic B polatuzumab vedotin v priporočenih odmerkih ni klinično pomembno podaljšal povprečnega intervala QTc.

Klinična učinkovitost in varnost

Predhodno nezdravljen DVCLB

Učinkovitost zdravila Polivy so ocenili v mednarodni, multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (POLARIX, GO39942) pri 879 bolnikih s predhodno nezdravljenim DVCLB.

Primerni bolniki so bili stari od 18 do 80 let, imeli so oceno IPI od 2 do 5 in stanje zmogljivosti po ECOG od 0 do 2. Histološki tipi so vključevali DVCLB (brez drugih oznak (BDO), podtip aktiviranih celic B (ABC), celic B germinalnega centra (GCB)), visokomaligni limfom B (BDO, double hit in triple hit) in druge podtipе velikoceličnih limfomov celic B (EBV-pozitiven, bogat s celicami T/histiociti). Bolniki niso imeli znanega limfoma osrednjega živčevja ali periferni nevropatije > 1. stopnje.

Bolnike so v razmerju 1:1 randomizirali na prejemanje zdravila Polivy in R-CHP ali na R-CHOP za šest 21-dnevnih ciklov, ki sta jim v obeh skupinah sledila dva dodatna cikla samega rituksimaba. Bolnike so stratificirali glede na oceno IPI (2 v primerjavi 3-5), prisotnost ali odsotnost masivne bolezni (lezija $\geq 7,5$ cm) in zemljepisno območje.

Zdravilo Polivy je bilo uporabljeno intravensko v odmerku 1,8 mg/kg 1. dan od 1. do 6. cikla. Bolniki so R-CHP ali R-CHOP prejeli začenši s 1. dnem od 1. do 6. cikla, sledil je sam rituksimab 1. dan 7. in 8. cikla. V posamezni terapevtski skupini je bilo odmerjanje naslednje:

- Skupina z zdravilom Polivy in R-CHP: zdravilo Polivy 1,8 mg/kg, rituksimab 375 mg/m², ciklofosamid 750 mg/m², doksorubicin 50 mg/m² in prednizon 100 mg/dan, od 1. do 5. dne vsakega cikla peroralno.

- Skupina z R-CHOP: rituksimab 375 mg/m², ciklofosamid 750 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² in prednizon 100 mg/dan, od 1. do 5. dne vsakega cikla peroralno.

Terapevtski skupini sta bili glede izhodiščnih demografskih značilnosti in značilnosti bolezni na splošno uravnoteženi. Mediana starost je bila 65 let (razpon: od 19 do 80), 53,6 % bolnikov je bilo belcev in 53,8 % je bilo moških. 43,8 % je imelo obsežno bolezen, 38,0 % je imelo oceno IPI 2, 62,0 % oceno IPI od 3 do 5 in 88,7 % je imelo bolezen v 3. ali 4. stadiju.

211 bolnikov ni imelo navedenega rezultata o izvornih celicah. Na podlagi profiliranja izraženosti genov je imelo v populaciji, ocenljivi za izvirne celice (n = 668), 33,1 % bolnikov ABC podoben DVCLB in 52,7 % bolnikov GCB podoben DVCLB.

Primarni opazovani dogodek v študiji je bilo preživetje brez napredovanja bolezni po raziskovalčevi oceni. Mediano spremljanje je bilo 28,2 meseca. Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 5 in na sliki 1.

Preglednica 5. Povzetek učinkovitosti pri bolnikih s predhodno nezdravljenim DVCLB v študiji GO39942 (POLARIX)

	Zdravilo Polivy + R-CHP n = 440	R-CHOP n = 439
Primarni opazovani dogodek		
Preživetje brez napredovanja bolezni ^{1,*}		
Število (%) bolnikov z dogodki	107 (24,3 %)	134 (30,5 %)
HR (95-% IZ)	0,73 [0,57; 0,95]	
Vrednost p ^{3,**}	0,0177	
Ocena 2-letnega PFS	76,7	70,2
[95-% IZ]	[72,65; 80,76]	[65,80; 74,61]
Ključni sekundarni opazovani dogodki		
Preživetje brez dogodka (EFS _{eff}) ¹		
Število (%) bolnikov z dogodkom	112 (25,5 %)	138 (31,4 %)
HR (95-% IZ)	0,75 [0,58; 0,96]	
Vrednost p ^{3,**}	0,0244	
Objektivni delež odziva (ORR) na koncu zdravljenja ²		
Odzivni bolniki (%) (CR, PR)	376 (85,5 %)	368 (83,8 %)
Razlika v deležu odziva (%) [95-% IZ]	0,63 [-3,32; 6,57]	
Delež popolnega odziva (%) (CR) ^{2,*}		
Odzivni bolniki (%)	343 (78,0 %)	325 (74,0 %)
Razlika v deležu odziva (%) [95-% IZ]	0,92 [-1,89; 9,70]	
Delni odziv (%) (PR)	33 (7,5 %)	43 (9,8 %)
95-% IZ po Clopper-Pearsonu	[5,22; 10,37]	[7,18; 12,97]

IZ = interval zaupanja, HR = razmerje ogroženosti, PFS = preživetje brez napredovanja bolezni, EFS_{eff} = učinkovitost glede preživetja brez dogodka: uporablja se za prikaz dogodkov EFS, ki so posledica učinkovitosti, in je opredeljena kot čas od datuma randomizacije do prvega pojava katerega koli od naslednjih dogodkov: napredovanja/ponovitve bolezni, smrti zaradi katerega koli vzroka, primarnega razloga učinkovitosti, ki ga določi raziskovalec, razen napredovanja/ponovitve bolezni, ki je povzročil uvedbo kakršnega koli protilimfomskega zdravljenja, neopredeljenega v protokolu (NALT – *non-protocol specified anti-lymphoma treatment*), če je bila biopsija pridobljena po dokončanem zdravljenju in je bila pozitivna glede rezidualne bolezni (ne glede na to, ali je bilo NALT uvedeno ali ne); CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.

1) Po raziskovalčevi oceni.

2) Po oceni slepega neodvisnega centralnega pregleda.

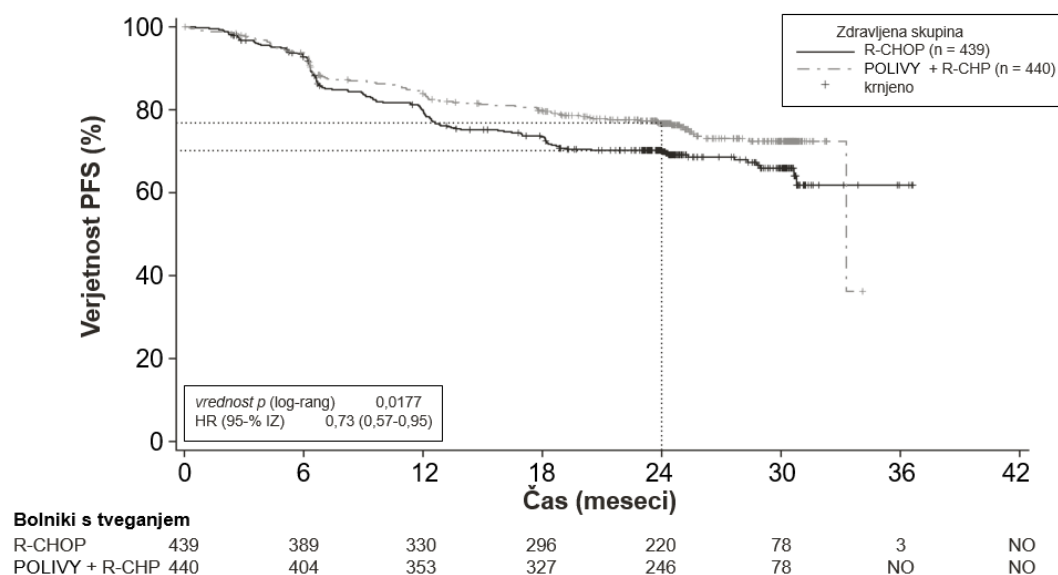
3) Stratificirani log-rang test.

* Ocena odziva na podlagi meril Lugano iz leta 2014.

**Stratificirano glede na oceno IPI (2 ali 3-5), prisotnost ali odsotnost obsežne bolezni, zemljepisno območje.

V času vmesne analize celokupno preživetje, ki je bilo ključni sekundarni opazovani dogodek, še ni bilo dozorelo in se ni statistično razlikovalo [stratificirano razmerje ogroženosti 0,94 (95-% IZ, 0,65; 1,37), $p = 0,7524$].

Slika 1. Kaplan Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) po raziskovalčevi oceni v študiji GO39942 (POLARIX)



Bolniki z DVCLB s ponovljeno boleznijo ali neodzivni na zdravljenje

Učinkovitost zdravila Polivy so ocenjevali v mednarodni, multicentrični, odprti študiji (GO29365), v katero je bila vključena randomizirana kohorta 80 bolnikov s predhodno zdravljenim difuznim velikoceličnim limfomom B. Bolnike so v razmerju 1 : 1 randomizirali v skupino, ki je prejela zdravilo Polivy skupaj z bendamustinom in rituksimabom (BR), in skupino, ki je prejela kombinacijo BR samo, za šest 21-dnevnih ciklov. Bolnike so stratificirali glede trajanja odgovora na zadnje predhodno zdravljenje (≤ 12 mesecev ali > 12 mesecev).

Primerni bolniki niso bili kandidati za avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC) in se na prejšnje zdravljenje z vsaj eno shemo sistemske kemoterapije niso odzvali ali se je bolezen pri njih ponovila. V študijo niso bili vključeni bolniki s predhodno alogenično PKMC, limfomom osrednjega živčevja, transformiranim indolentnim limfomom, folikularnim limfomom gradusa 3b, pomembno srčno-žilno ali pljučno boleznijo, aktivno okužbo, aspartat transaminazo (AST) ali alanin transaminazo (ALT) $> 2,5$ -kratno ZMN ali celokupnim bilirubinom $\geq 1,5$ -kratno ZMN, kreatininom $> 1,5$ -kratno ZMN (ali očistkom kreatinina < 40 ml/min), razen če je šlo za posledico limfoma.

Bolniki so zdravilo Polivy prejeli intravensko v odmerku 1,8 mg/kg, in sicer 2. dan 1. cikla in 1. dan od 2. do 6. cikla. Bendamustin so prejeli v odmerku 90 mg/m² intravensko 2. in 3. dan 1. cikla ter 1. in 2. dan od 2. do 6. cikla. Rituksimab je bil uporabljen v odmerku 375 mg/m² 1. dan od 1. do 6. cikla.

Med 80 bolniki, randomiziranimi na prejemanje zdravila Polivy in BR (n = 40) ali kombinacije BR, uporabljene samostojno (n = 40), je bila večina belcev (71 %) in moških (66 %). Mediana starost je bila 69 let (razpon: od 30 do 86 let). Štiriinšestdeset od 80 bolnikov (80 %) je imelo oceno stanja zmogljivosti po ECOG 0 ali 1, 14 od 80 bolnikov (18 %) pa je imelo to oceno 2. Večina bolnikov (98 %) je imela DVCLB brez drugih oznak (BDO). V celoti je imelo 48 % bolnikov ABC-podtip (podtip aktiviranih limfocitov B) DVCLB in 40 % bolnikov GCB-podtip (podtip B-celičnega profila

germinalnega centra) DVCLB. Med glavnimi razlogi za neustreznost bolnikov za presaditev PKMC so bili starost (40 %), nezadosten odgovor na reševalno (angl. *salvage*) zdravljenje (26 %) in predhodno neuspešna presaditev (20 %). Mediano število predhodnih zdravljenj je bilo 2 (razpon: od 1 do 7); 29 % (n = 23) je prejelo eno predhodno zdravljenje, 25 % (n = 20) 2 predhodni zdravljenji in 46 % (n = 37) 3 predhodna zdravljenja ali več. Vsi bolniki v skupini, razen enega, zdravljeni s polatuzumabom vedotinom in BR v randomizirani študiji faze II, predhodno še niso prejeli bendamustina. 80 % bolnikov se na prejšnje zdravljenje ni odzvalo. Pri bolnikih, ki so prejeli polatuzumab vedotin in BR in so jim določili število limfocitov CD3+, je bilo absolutno število limfocitov CD3+ > 200 celic/μl pri 95 % analiziranih bolnikov pred zdravljenjem (n = 134), pri 79 % analiziranih bolnikov ob koncu zdravljenja (n = 72) in pri 83 % analiziranih bolnikov 6 mesecev po koncu zdravljenja (n = 18).

Primarni cilj študije je bil delež popolnega odgovora (CR - *complete response*) na koncu zdravljenja (od 6 do 8 tednov po 1. dnevu 6. cikla ali zadnjega zdravljenja v študiji), ki ga je s PET-CT ocenil neodvisni odbor za pregled (IRC - *Independent Review Committee*).

Preglednica 6. Povzetek učinkovitosti pri bolnikih s predhodno zdravljenim DVCLB v študiji GO29365

	Zdravilo Polivy + bendamustin + rituksimab n = 40	Bendamustin + rituksimab n = 40
	Mediani čas opazovanja 22 mesecev	
Primarni cilj		
Delež popolnega odgovora* (po oceni IRC) ob koncu zdravljenja**		
Odzivni bolniki (%)	16 (40,0)	7 (17,5)
Razlika v deležu odgovora (%) [95-% IZ]	22,5 [2,6; 40,2]	
p-vrednost (CMH-ov test hi-kvadrat***)	0,0261	
Ključni sekundarni in eksplorativni cilji		
Trajanje odgovora [DOR] (po raziskovalčevi oceni)		
Število bolnikov, vključenih v analizo	28	13
Število (%) bolnikov z doseženim ciljem	17 (60,7)	11 (84,6)
Mediano DOR (95-% IZ), meseci	10,3 (5,6; NO)	4,1 (2,6; 12,7)
HR [95-% IZ]	0,44 [0,20; 0,95]	
p-vrednost (stratificirani test log-rang ***)	0,0321	
Celokupni odgovor* (po raziskovalčevi oceni) na koncu zdravljenja**		
Odzivni bolniki (%) (CR, PR)	19 (47,5)	7 (17,5)
Razlika v deležu odgovora (%) [95-% IZ]	30,0 [9,5; 47,4]	
p-vrednost (CMH-ov test hi-kvadrat***)	0,0036	
Popolni odgovor (%) [CR]	17 (42,5)	6 (15,0)
Razlika v deležu odgovora (%) [95-% IZ]	27,5 [7,7; 44,7]	
p-vrednost (CMH-ov test hi-kvadrat***)	0,0061	
Delni odgovor (%) [PR]	2 (5,0)	1 (2,5)
95-% Clopper-Pearsonov IZ	[0,6; 16,9]	[0,06; 13,2]
Najboljši celokupni odgovor* (po raziskovalčevi oceni)		
Odzivni bolniki (%) (CR, PR)	28 (70,0)	13 (32,5)
Razlika v deležu odgovora (%) [95-% IZ]	37,5 [15,6; 54,7]	
Popolni odgovor (%) [CR]	23 (57,5)	8 (20,0)
95-% Clopper-Pearsonov IZ	[40,9; 73,0]	[9,1; 35,7]
Delni odgovor (%) [PR]	5 (12,5)	5 (12,5)
95-% Clopper-Pearsonov IZ	[4,2; 26,8]	[4,2; 26,8]

IZ: interval zaupanja; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: popolni odgovor (*complete response*); DOR: trajanje odgovora (*duration of response*); HR: razmerje ogroženosti (*hazard ratio*); IRC: neodvisni odbor za pregled; NO: ni ocenljivo; PR:

delni odgovor (*partial response*)

*Po prilagojenih Luganskih merilih 2014: potrebna je potrditev popolnega odgovora na podlagi PET-CT z biopsijo kostnega mozga. Delni odgovor na podlagi PET-CT je zahteval tako doseganje meril PET-CT kot meril CT.

**Od 6 do 8 tednov po 1. dnevu 6. cikla ali zadnjega zdravljenja v študiji.

*** Stratifikacija glede na trajanje odgovora na predhodno zdravljenje (≤ 12 mesecev in > 12 mesecev).

Celokupno preživetje (OS - *overall survival*) je bilo eksplorativni cilj, ki ni bil kontroliran glede napake tipa 1. Mediano OS v skupini, zdravljeni z zdravilom Polivy in BR, je bilo 12,4 meseca (95%-IZ: 9,0; NO), v primerjalni skupini pa 4,7 meseca (95%-IZ: 3,7; 8,3). Neprilagojena ocena za razmerje ogroženosti za OS je bila 0,42. Ob upoštevanju vpliva izhodiščnih sopsremenljivk, je bilo razmerje ogroženosti za OS prilagojeno na 0,59. Sopsremenljivke so vključevale primarno odzivnost na zdravljenje, število predhodnih linij zdravljenja, mednarodni prognostični indeks (IPI) in predhodno presaditev matičnih celic.

Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po raziskovalčevi oceni je bilo eksplorativni cilj, ki ni bil kontroliran glede napake tipa 1. Mediano PFS v skupini, zdravljeni z zdravilom Polivy in BR, je bilo 7,6 meseca (95%-IZ: 6,0; 17,0), v primerjalni skupini pa 2 meseca (95%-IZ: 1,5; 3,7). Neprilagojena ocena za razmerje ogroženosti za PFS je bila 0,34.

Imunogenost

Pri bolnikih, zdravljenih s polatuzumabom vedotinom, obstaja možnost imunskega odziva na zdravilo, tako kot pri vseh terapevtskih beljakovinah. Protitelesa proti polatuzumab vedotinu je imelo 1,4 % (6/427) bolnikov v študiji GO39442 (POLARIX) in 5,2 % (12/233) bolnikov v študiji GO29365, nobena protitelesa pa niso bila nevtralizacijska. Zaradi majhnega števila bolnikov, ki so imeli prisotna protitelesa proti polatuzumabu vedotinu, ni mogoče sklepati o možnem vplivu imunogenosti na učinkovitost ali varnost.

Rezultati preizkusov imunogenosti so zelo odvisni od številnih dejavnikov, vključno z občutljivostjo in specifičnostjo preizkusa, metodologijo preizkusa, ravnanjem z vzorcem, časom odvzema vzorca, sočasnimi zdravili in osnovno boleznijo. Zato je primerjava pojavnosti protiteles proti polatuzumabu vedotinu s pojavnostjo protiteles proti drugim zdravilom lahko zavajajoča.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Polivy za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje novotvorb zrelih celic B (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Izpostavljenost s protitelesi konjugiranemu MMAE (acMMAE) v plazmi se je v razponu odmerkov od 0,1 do 2,4 mg/kg polatuzumaba vedotina povečevala sorazmerno z odmerkom. Po prvem odmerku polatuzumaba vedotina 1,8 mg/kg je bila povprečna največja koncentracija acMMAE (C_{max}) 803 ($\pm$ 233) ng/ml, površina pod krivuljo koncentracije skozi čas od nič do neskončno (AUC_{inf}) pa je bila 1860 ($\pm$ 966) dan $\times$ ng/ml. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bila AUC acMMAE v 3. ciklu približno 30 % večja od AUC v 1. ciklu in je dosegla več kot 90 % AUC v 6. ciklu. Končni razpolovni čas acMMAE v 6. ciklu je bil približno 12 dni (95%-IZ: 8,1–19,5 dneva). Glede na populacijsko farmakokinetično analizo je pričakovana koncentracija acMMAE na koncu 6. cikla približno 80 % teoretične vrednosti v dinamičnem ravnovesju. Izpostavljenost nekonjugiranemu MMAE, citotoksični sestavini polatuzumaba vedotina, se je v razponu odmerkov polatuzumaba vedotina od 0,1 do 2,4 mg/kg povečevala sorazmerno z odmerkom. Koncentracija MMAE v plazmi je sledila kinetiki, omejeni s hitrostjo tvorbe. Po prvem odmerku polatuzumaba vedotina 1,8 mg/kg je bila C_{max} 6,82 ($\pm$ 4,73) ng/ml, čas do največje koncentracije v plazmi je približno 2,5 dneva in končni razpolovni čas je približno 4 dni. Izpostavljenost nekonjugiranemu MMAE v plazmi je < 3 % izpostavljenosti acMMAE. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize se po ponavljajoči uporabi na tri tedne izpostavljenost nekonjugiranemu MMAE v plazmi (AUC) zmanjša.

Na podlagi simulacij populacijske farmakokinetike je analiza *post-hoc* napovedala ne več kot 55-% povečanje izpostavljenosti nekonjugiranemu MMAE pri bolnikih s telesno maso nad 100 kg.

Absorpcija

Zdravilo Polivy se aplicira kot intravenska infuzija. Študij o drugih poteh uporabe niso izvedli.

Porazdelitev

Populacijska ocena osrednjega volumna porazdelitve za acMMAE je 3,15 l, kar se približuje volumnu plazme. *In vitro* je MMAE zmerno (71- do 77-%) vezan na beljakovine v humani plazmi. MMAE se *in vitro* ne porazdeli pomembno v humane eritrocite; razmerje med krvjo in plazmo je od 0,79 do 0,98.

Podatki *in vitro* kažejo, da je MMAE substrat za P-gp, vendar v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira P-gp.

Biotransformacija

Polatuzumab vedotin se pri bolnikih predvidoma katabolizira, pri čemer nastanejo majhni peptidi, aminokisline, nekonjugirani MMAE in z nekonjugiranim MMAE povezani presnovki. Koncentracije presnovkov MMAE v humani plazmi niso merili.

In vitro študije kažejo, da je MMAE substrat za CYP3A4/5, vendar ne inducira pomembnih encimov CYP. MMAE je šibek časovno odvisen zaviralec CYP3A4/5, vendar v klinično pomembnih koncentracijah kompetitivno ne zavira CYP3A4/5.

MMAE ne zavira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP2D6.

Izločanje

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize se konjugat (acMMAE) odstrani predvsem z nespecifično linearno potjo očistka z vrednostjo 0,9 l/dan. Študije *in vivo*, izvedene na podganah s polatuzumabom vedotinom (radioaktivno označenim na MMAE), kažejo da se večina radioaktivnosti izloči v blatu, majhen del pa v urinu.

Pediatrična populacija

Študij farmakokinetike polatuzumaba vedotina pri pediatrični populaciji (starost < 18 let) niso izvedli.

Starejši

Na podlagi populacijskih farmakokinetičnih analiz pri bolnikih, starih od 19 do 89 let, starost ni vplivala na farmakokinetiko acMMAE in nekonjugiranega MMAE. Na podlagi populacijskih farmakokinetičnih analiz pri bolnikih, starih < 65 let (n = 394) in ≥ 65 let (n = 495), se farmakokinetika acMMAE in nekonjugiranega MMAE ni značilno razlikovala.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago (očistek kreatinina 60–89 ml/min, n = 361) ali zmerno (očistek kreatinina 30–59 ml/min, n = 163) okvaro ledvic je bila na podlagi populacijskih farmakokinetičnih analiz izpostavljenost acMMAE in nekonjugiranemu MMAE podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≥ 90 ml/min, n = 356). Za oceno vpliva hude okvare ledvic (očistek kreatinina 15–29 ml/min, n = 4) na farmakokinetiko ni dovolj podatkov. Podatkov o bolnikih s končno odpovedjo ledvic in/ali na dializi ni.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (vrednost AST ali ALT $> 1,0$ do $2,5 \times$ ZMN ali vrednost celokupnega bilirubina $> 1,0$ do $1,5 \times$ ZMN, $n = 133$) je bila na podlagi populacijskih farmakokinetičnih analiz izpostavljenost acMMAE podobna, AUC nekonjugiranega MMAE pa ne več kot 40 % večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter ($n = 737$).

Za oceno vpliva zmerne okvare jeter (vrednost celokupnega bilirubina $> 1,5$ - do 3-kratna ZMN, $n = 11$) na farmakokinetiko ni dovolj podatkov. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter ali presajenimi jetri je malo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Sistemska toksičnost

Tako pri podganah kot pri opicah *cynomolgus* so bili med prevladujočimi sistemskimi toksičnimi učinki, povezanimi z uporabo MMAE in polatuzumaba vedotina, reverzibilna toksičnost za kostni mozeg in s tem povezani učinki na celice v periferni krvi.

Genotoksičnost

Namenskih študij mutagenosti s polatuzumabom vedotinom niso izvedli. MMAE ni bil mutagen ne v bakterijskem preizkusu reverzibilnih mutacij (Amesov test) ne v preizkusu za povečano tveganje za nastanek nadaljnjih mutacij v celicah mišjega limfoma L5178Y.

MMAE je bil v mikrojedrnem testu v kostnem mozgu podgan genotoksičen, verjetno zaradi anevgeničnega učinka. Ta učinek se sklada s farmakološkim učinkom MMAE, ki povzroča okvare mikrotubulov.

Kancerogenost

Namenskih študij kancerogenosti s polatuzumabom vedotinom in/ali MMAE niso izvedli.

Okvara plodnosti

Namenskih študij vpliva na plodnost na živalih s polatuzumabom vedotinom niso izvedli. Toda rezultati 4-tedenske študije toksičnosti pri podganah kažejo, da lahko polatuzumab vedotin pri moških okvari reproduktivno funkcijo in plodnost. Degeneracija semenskih cevk v modih se po 6-tedenskem obdobju brez zdravlila ni popravila in je korelirala z zmanjšanjem mase mod in makroskopskim zmanjšanjem in/ali zmehčanjem mod pri samcih, ki so prejeli ≥ 2 mg/kg, kar je bilo ugotovljeno na obdukciji po okrevanju.

Reproduktivna toksičnost

Namenskih študij teratogenosti na živalih s polatuzumabom vedotinom niso izvedli. Toda uporaba MMAE v odmerku 0,2 mg/kg je pri brejih podganah povzročila smrt zarodkov (embrioletalnost) in malformacije pri plodovih (vključno s protruzijo jezika, malrotacijo udov, gastroshizo in agnatijo). Sistemska izpostavljenost (AUC) pri podganah je med uporabo odmerka MMAE 0,2 mg/kg približno 50 % AUC pri bolnikih, ki so prejeli priporočeni odmerek zdravlila Polivy, to je 1,8 mg/kg vsakih 21 dni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jantarna kislina
Natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
Saharoza
Polisorbat 20 (E 432)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila se ne sme mešati ali redčiti z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

30 mesecev

Rekonstituirana raztopina

Z mikrobiološkega stališča je treba rekonstituirano raztopino uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur v hladilniku (2 °C do 8 °C), razen če je rekonstitucija opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Kemijska in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine med uporabo sta dokazani za do 72 ur v hladilniku (2 °C do 8 °C) in do 24 ur pri sobni temperaturi (9 °C do 25 °C).

Razredčena raztopina

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur v hladilniku (2 °C do 8 °C), razen če je razredčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Kemijska in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine za infundiranje sta dokazani za trajanja, navedena v preglednici 7. Razredčeno raztopino zdravila Polivy je treba zavreči, če čas shranjevanja preseže meje, navedene v preglednici 7.

Preglednica 7. Trajanja, za katera sta dokazani kemijska in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine za infundiranje

Vehikel za pripravo raztopine za infundiranje	Pogoji shranjevanja raztopine za infundiranje¹
Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %)	Do 72 ur v hladilniku (2 °C do 8 °C) ali do 4 ure pri sobni temperaturi (9 °C do 25 °C)
Natrijev klorid 4,5 mg/ml (0,45 %)	Do 72 ur v hladilniku (2 °C do 8 °C) ali do 8 ur pri sobni temperaturi (9 °C do 25 °C)
5-% glukoza	Do 72 ur v hladilniku (2 °C do 8 °C) ali do 8 ur pri sobni temperaturi (9 °C do 25 °C)

¹ Da boste zagotovili stabilnost zdravila, ne prekoračite specificiranega trajanja shranjevanja.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji in razredčenju glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Polivy 30 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

6-ml viala (brezbarvno steklo tipa 1), zaprta z zamaškom (laminat fluorove smole) z aluminijasto zaporo s plastično snemno zaporko, ki vsebuje 30 mg polatuzumaba vedotina. Velikost pakiranja z eno vialo.

Polivy 140 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

20-ml viala (brezbarvno steklo tipa 1), zaprta z zamaškom (laminat fluorove smole) z aluminijasto zaporo s plastično snemno zaporko, ki vsebuje 140 mg polatuzumaba vedotina. Velikost pakiranja z eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Splošna opozorila

Zdravilo Polivy vsebuje citotoksično komponento. Aplicira se lahko le pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo citotoksičnih zdravil. Upoštevati je treba postopke za pravilno ravnanje in odlaganje antineoplastičnih in citotoksičnih zdravil.

Rekonstituirano zdravilo ne vsebuje konzervansov in je namenjeno samo za enkratno uporabo. Med celotnim ravnanjem s tem zdravilom je treba upoštevati ustrezen aseptični postopek.

Zdravilo Polivy je treba pred aplikacijo rekonstituirati s sterilno vodo za injekcije in razredčiti v intravenski vrečki, ki vsebuje raztopino natrijevega klorida za injiciranje z 9 mg/ml (0,9 %) ali raztopino natrijevega klorida za injiciranje s 4,5 mg/ml (0,45 %) ali 5-% raztopino glukoze.

Rekonstituirane raztopine in raztopine za infundiranje se ne sme zamrzniti ali izpostavljati neposredni sončni svetlobi.

Navodila za rekonstitucijo

- **Polivy 30 mg:** S sterilno brizgo počasi injicirajte 1,8 ml sterilne vode za injekcije v 30-mg vialo zdravila Polivy, da dobite raztopino za en odmerek, ki vsebuje 20 mg/ml polatuzumaba vedotina. Usmerite curek v steno viala, ne neposredno na liofilizirano pogačo.
- **Polivy 140 mg:** S sterilno brizgo počasi injicirajte 7,2 ml sterilne vode za injekcije v 140-mg vialo zdravila Polivy, da dobite raztopino za en odmerek, ki vsebuje 20 mg/ml polatuzumaba vedotina. Usmerite curek v steno viala, ne neposredno na liofilizirano pogačo.
- Vialo rahlo vrtite, dokler se zdravilo povsem ne raztopi. Ne stresajte.
- Rekonstituirano raztopino preglejte, da ni spremenjene barve in da ne vsebuje delcev. Rekonstituirana raztopina mora biti brezbarvna do rjavkasta, bistra do rahlo opalescentna in brez vidnih delcev. Če je rekonstituirana raztopina spremenjene barve, motna ali vsebuje vidne delce, je ne uporabite.

Navodila za razredčenje

1. Zdravilo Polivy je treba na končno koncentracijo od 0,72 do 2,7 mg/ml razredčiti v intravenski infuzijski vrečki z minimalno količino 50 ml raztopine 9 mg/ml natrijevega klorida za infundiranje ali raztopino 4,5 mg/ml natrijevega klorida za infundiranje ali 5-% raztopino glukoze.
2. Potrebno količino rekonstituirane raztopine 20 mg/ml določite glede na zahtevani odmerek (glejte spodaj):
$$\text{Celotni odmerek zdravila Polivy (ml), ki ga je treba dodatno razredčiti} = \frac{\text{odmerek zdravila Polivy (mg/kg)} \times \text{bolnikova telesna masa (kg)}}{\text{koncentracija v rekonstituirani viali (20 mg/ml)}}$$
3. Izvlecite potrebno količino rekonstituirane raztopine iz vial zdravila Polivy s sterilno brizgo in to količino razredčite v intravenski infuzijski vrečki. Morebitni neporabljeni ostanek v viali zavržite.
4. Previdno premešajte vsebino intravenske vrečke, tako da jo počasi obračate. Ne stresajte.
5. Intravensko vrečko preglejte glede prisotnosti delcev; če so delci prisotni, jo zavržite.

Izogibajte se transportiranju pripravljene raztopine za infundiranje, ker lahko tresenje povzroči agregacijo. Če bo pripravljena infuzija transportirana, iz infuzijske vrečke odstranite zrak in omejite transport na 30 minut pri sobni temperaturi (9 °C do 25 °C) ali na 24 ur v hladilniku (2 °C do 8 °C). Če je zrak odstranjen, je potreben infuzijski komplet s konico za dovajanje zraka za zagotovitev točnega odmerjanja med infundiranjem. Celotni čas shranjevanja in transporta razredčenega zdravila skupno ne sme preseči trajanja shranjevanja, navedenega v preglednici 7 (glejte poglavje 6.3).

Zdravilo Polivy je treba aplicirati po namenski infuzijski liniji, opremljeni s sterilnim nepirogenim filtrom (v sami liniji ali kot dodatek), ki malo veže beljakovine (velikost por 0,2 ali 0,22 mikrona) in s katetrom.

Zdravilo Polivy je kompatibilno z intravenskimi infuzijskimi vrečkami iz materialov, ki so vsebovali polivinilklorid (PVC) ali poliolefine, na primer polietilen (PE) in polipropilen. Poleg tega niso ugotovili nekompatibilnosti z infuzijskimi kompleti ali infuzijskimi pripomočki, pri katerih je zdravilo v stiku z materiali iz PVC, PE, poliuretana, polibutadiena, akrilnitrilbutadienstirena, polikarbonata, polieteruretana, fluoriranega etilenpropilena ali politetrafluoretilena oziroma filtrirnimi membranami iz polietersulfona ali polisulfona.

Odlaganje

Zdravilo Polivy je le za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKI DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. januar 2020

Datum zadnjega podaljšanja: 3. december 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCA BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCA BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Švica

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Polivy 140 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
polatuzumab vedotin

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena viala vsebuje 140 mg polatuzumaba vedotina.
Po rekonstituciji en ml vsebuje 20 mg polatuzumaba vedotina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

jantarna kislina, natrijev hidroksid, saharoza, polisorbat 20
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično
Ne stresajte

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79693 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/19/1388/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Polivy 140 mg prašek za koncentrat
polatuzumab vedotin
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

i.v. po rekonstituciji in redčenju

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

140 mg

6. DRUGI PODATKI

Citotoksično

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Polivy 30 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
polatuzumab vedotin

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena viala vsebuje 30 mg polatuzumaba vedotina.
Po rekonstituciji en ml vsebuje 20 mg polatuzumaba vedotina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

jantarna kislina, natrijev hidroksid, saharoza, polisorbit 20
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično
Ne stresajte

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79693 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/19/1388/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Polivy 30 mg prašek za koncentrat
polatuzumab vedotin
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

i.v. po rekonstituciji in redčenju

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

30 mg

6. DRUGI PODATKI

Citotoksično

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Polivy 30 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje **Polivy 140 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje** polatuzumab vedotin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden začnete dobivati to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Polivy in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Polivy
3. Kako se daje zdravilo Polivy
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Polivy
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Polivy in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Polivy

Zdravilo Polivy je zdravilo proti raku, ki vsebuje učinkovino polatuzumab vedotin.

Vedno se uporablja skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje raka – glejte spodnje poglavje “Katera druga zdravila uporabljamo z zdravilom Polivy”.

Za kaj uporabljamo zdravilo Polivy

Zdravilo Polivy uporabljamo za zdravljenje difuznega velikoceličnega limfoma B, ki še ni bil zdravljen.

Zdravilo Polivy uporabljamo tudi za zdravljenje difuznega velikoceličnega limfoma B, če se je bolezen pri vas ponovila ali se niste odzvali:

- na vsaj eno predhodno zdravljenje in
- presaditev matičnih celic za vas ne pride v poštev.

Difuzni velikocelični limfom B je rak, ki se razvije iz limfocitov B. To je vrsta krvnih celic, imenovanih tudi celice B.

Kako deluje zdravilo Polivy

Zdravilo Polivy vsebuje sestavino, imenovano monoklonsko protitelo, in snov MMAE, ki lahko uniči raka.

- Del zdravila z monoklonskim protitelesom se pritrdi na tarčo na celicah B.

- Ko je pritrjeno na celice B, vanje sprosti MMAE in jih ubije.

Katera druga zdravila uporabljamo z zdravilom Polivy

Zdravilo Polivy uporabljamo v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje raka:

- rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom za zdravljenje difuznega velikoceličnega limfoma B, ki še ni bil zdravljen.
- rituksimabom in bendamustinom za zdravljenje difuznega velikoceličnega limfoma B, če se je bolezen pri vas ponovila ali se na vsaj eno predhodno zdravljenje niste odzvali in presaditev matičnih celic za vas ne pride v poštev.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Polivy

Zdravila Polivy ne smete dobiti:

- če ste alergični na polatuzumab vedotin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate trenutno aktivno hudo okužbo.

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas, zdravila Polivy ne smete dobiti. Če ste negotovi, se, preden boste dobili zdravilo Polivy, posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Predn boste začeli dobivati zdravilo Polivy, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če za vas velja kar koli od spodaj naštetega (ali če niste prepričani):

- če imate ali ste kdaj imeli težave z možgani ali živci, na primer:
 - težave s spominom,
 - težave z gibanjem ali zaznave v telesu, kot so občutki zbadanja, pekoča bolečina, bolečina in neugodje, celo ob rahlemu dotiku,
 - težave z vidom;
- če ste kadar koli imeli težave z jetri;
- če menite, da imate kakšno okužbo, ali če ste v preteklosti imeli dolgotrajne ali ponavljajoče se okužbe, kot je herpes (glejte "Okužbe" v poglavju 4);
- se boste kmalu cepili ali veste, da boste cepljenje potrebovali v bližnji prihodnosti.

Če kar koli od naštetega velja za vas (ali niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden boste dobili zdravilo Polivy.

Bodite pozorni na naslednje neželene učinke

Zdravilo Polivy lahko povzroči nekatere resne neželene učinke, o katerih morate nemudoma obvestiti zdravnika ali medicinsko sestro. Med temi resnimi neželenimi učinki so:

Mielosupresija

Mielosupresija je motnja, pri kateri je nastajanje krvnih celic zmanjšano. Zato se število rdečih krvnih celic (eritrocitov), belih krvnih celic (levkocitov) in krvnih ploščic (trombocitov) zmanjša. Zdravnik vam bo opravil preiskave krvi, da bo preveril število krvnih celic.

Nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če:

- se pri vas pojavi mrzlica ali drgetanje,
- imate zvišano telesno temperaturo,
- imate glavobole,
- ste utrujeni,
- ste omotični,
- ste bledi,

- se vam pojavljajo nenavadne krvavitve, podplutbe pod kožo, dolgotrajnejše krvavitve po odvzemu krvi ali krvavitve iz dlesni.

Periferna nevropatija

Zdravnika ali medicinsko sestro nemudoma obvestite, če imate težave s spremenjeno občutljivostjo kože, zlasti kože dlani ali stopal, na primer:

- omrtničnost,
- mravljinčenje,
- pekoč občutek,
- bolečine,
- nelagodje ali šibkost,
- težave s hojo.

Če ste imeli katerega od teh simptomov že pred zdravljenjem z zdravilom Polivy, zdravnika nemudoma obvestite, če opazite kakšno spremembo.

Če imate simptome periferne nevropatije, vam lahko zdravnik zmanjša odmere tega zdravila.

Okužbe

Znaki in simptomi okužbe se lahko od osebe do osebe razlikujejo; zdravnika ali medicinsko sestro morate nemudoma obvestiti, če se pri vas pojavijo simptomi okužbe, na primer:

- zvišana telesna temperatura,
- kašelj,
- bolečine v prsih,
- utrujenost,
- boleč izpuščaj,
- vnetje žrela,
- pekoče bolečine pri uriniranju,
- občutek šibkosti ali splošno slabo počutje.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

PML je zelo redka in življenje ogrožajoča okužba v možganih, ki se je pojavila pri enem bolniku, zdravljenem z zdravilom Polivy skupaj z bendamustinom in še enim zdravilom, imenovanim obinituzumab.

Zdravnika ali medicinsko sestro morate nemudoma obvestiti, če:

- se vam poslabša spomin,
- imate težave z govorjenjem,
- težko hodite,
- imate težave z vidom.

Nemudoma obvestite zdravnika, če ste imeli katerega od teh simptomov že pred zdravljenjem z zdravilom Polivy ali če opazite kakršno koli spremembo. Morda boste potrebovali zdravljenje z zdravili.

Sindrom razpada tumorja

Nekaterim osebam se zaradi hitre razgradnje rakavih celic med zdravljenjem lahko pojavi nenormalna koncentracija nekaterih snovi (na primer kalija in sečne kisline) v krvi. To imenujemo sindrom razpada tumorja. Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra vam bodo opravili preiskave krvi za preverjanje tega sindroma.

Reakcije, povezane z infundiranjem

Lahko se pojavijo reakcije, povezane z infundiranjem, alergijske ali anafilaktične (bolj hude alergijske) reakcije. Zdravnik ali medicinska sestra bo spremljala morebiten pojav neželenih učinkov med infundiranjem in še 30 do 90 minut po njem. Če se pri vas pojavi resna reakcija, lahko zdravnik zdravljenje z zdravilom Polivy ustavi.

Okvara jeter

To zdravilo lahko povzroči vnetje ali okvaro jetrnih celic in tako prizadene normalno delovanje jeter. Okvarjene jetrne celice v kri sproščajo velike količine določenih snovi (jetrnih encimov in bilirubina), kar odkrijemo na preiskavah krvi.

Večinoma to ne povzroči simptomov, vendar morate zdravnika ali medicinsko sestro nemudoma obvestiti, če se pri vas pojavi:

- porumenelost kože in očesnih beločnic (zlatenica).

Zdravnik vam bo pred zdravljenjem in redno med zdravljenjem kontroliral kri zaradi preverjanja delovanja jeter.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, kajti o njegovi uporabi pri tej starostni skupini ni nobenih podatkov.

Druga zdravila in zdravilo Polivy

Druga zdravila in cepiva

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, in za zdravila rastlinskega izvora.

Zdravnika ali medicinsko sestro obvestite tudi, če imate določen termin za cepljenje ali če veste, da boste cepljenje morali opraviti v bližnji prihodnosti.

Kontracepcija (ženske in moški)

Če ste ženska v rodni dobi, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 9 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Polivy.

Moški morajo uporabljati kontracepcijo med zdravljenjem in še 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Polivy.

Nosečnost

Pomembno je, da zdravniku pred zdravljenjem in med zdravljenjem poveste, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev. Zdravilo Polivy namreč lahko prizadene otrokovo zdravje.

Tega zdravila med nosečnostjo ne uporabljajte, razen če skupaj s svojim zdravnikom presodite, da pričakovana korist za vas pretehta možno tveganje za nerojenega otroka.

Dojenje

Medtem ko dobivate zdravilo Polivy in še najmanj 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila, ne smete dojiti, ker lahko majhna količina zdravila Polivy preide v materino mleko.

Plodnost

Priporočljivo je, da moški pred zdravljenjem s tem zdravilom dajo vzorce semena v hrambo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Polivy ima blag vpliv na sposobnost upravljanja vozil, koles ter orodij in strojev.

- Če se vam pojavijo z infundiranjem povezane reakcije ali okvara živcev ali če ste utrujeni, šibki ali omotični (glejte poglavje 4), ne upravljajte vozil, ne kolesarite in ne uporabljajte orodij ali strojev, dokler reakcija ne mine.

Za več podatkov o teh neželenih učinkih glejte poglavje 4.

Zdravilo Polivy vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Zdravilo Polivy vsebuje polisorbata

Zdravilo Polivy 30 mg vsebuje 1,8 mg polisorbata 20 v eni viali. Zdravilo Polivy 140 mg vsebuje 8,4 mg polisorbata 20 v eni viali, kar je enako 1,2 mg/ml. Polisorbata lahko povzroči alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako se daje zdravilo Polivy

Zdravilo Polivy boste prejemali pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z dajanjem takšnih zdravil.

Zdravilo boste dobili v veno v obliki 90-minutne infuzije (kapalne).

Koliko zdravila Polivy se daje

Odmerek zdravila je odvisen od vaše telesne mase.

- Običajni začetni odmerek je 1,8 mg na kilogram telesne mase.
- Če imate periferno nevropatijo, vam zdravnik lahko odmerek zmanjša.

Kako pogosto se daje zdravilo Polivy?

- Vsak cikel traja 21 dni.
- Dobili boste 6 ciklov zdravljenja z zdravilom Polivy, in sicer skupaj z drugimi zdravili.

Katera druga zdravila uporabljamo z zdravilom Polivy?

- rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin in prednizon za zdravljenje difuznega velikoceličnega limfoma B, ki še ni bil zdravljen, ali
- rituksimab in bendamustin za zdravljenje difuznega velikoceličnega limfoma B, če se je bolezen pri vas ponovila ali se na vsaj eno predhodno zdravljenje niste odzvali in presaditev matičnih celic za vas ne pride v poštev.

Če ste izpustili odmerek zdravila Polivy

- Če ste izpustili obisk pri zdravniku, ga obiščite takoj.
- Da bi bilo zdravljenje popolnoma učinkovito, je zelo pomembno, da ne izpustite odmerka.

Če ste prenehali dobivati zdravilo Polivy

Ne prenehajte zdravljenja z zdravilom Polivy, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom. Prenehanje zdravljenja namreč lahko poslabša vašo bolezen.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Med uporabo tega zdravila so bili opisani naslednji neželeni učinki:

Resni neželeni učinki

Če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro – morda boste potrebovali nujno zdravniško pomoč. Pojavijo se vam lahko novi simptomi ali pa se spremenijo simptomi, ki jih trenutno imate.

- z infundiranjem povezane reakcije – zdravnik bo spremljal njihov morebiten pojav 30–90 minut po infundiranju
- zvišana telesna temperatura in mrzlica
- izpuščaj/koprivnica
- hude okužbe
- pljučnica (okužba pljuč)
- okužba s herpesom
- virusne okužbe
- okužba zgornjih dihal
- okužba kože
- okužba sečil
- nenavadne krvavitve ali modrice pod kožo
- izguba spomina, težave z govorjenjem, hojo ali vidom
- porumenelost kože ali očesnih beločnic
- zadihanost in težave z dihanjem

Drugi neželeni učinki

Zdravniku ali medicinski sestri morate povedati, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- pljučnica (okužba pljuč)
- izcedek iz nosu, kihanje, vneto grlo in kašelj (okužba zgornjih dihal)
- odrevenelost, mravljinčenje, pekoč občutek, bolečina, nelagodje ali šibkost in/ali težave s hojo (periferna nevropatija)
- zvišana telesna temperatura
- kašelj
- bruhanje
- driska ali zaprtost
- bolečina ali vnetje ust in/ali črevesa (mukozitis)
- siljenje na bruhanje
- bolečine v trebuhu
- občutek utrujenosti
- pomanjkanje apetita
- hujšanje
- z infundiranjem povezane reakcije

- prehlad
- izpadanje las
- spremembe, ki se pokažejo na preiskavah krvi:
 - nizke ravni vseh vrst belih krvnih celic (kombinirano)
 - nizke ravni nevtrofilcev (vrste belih krvnih celic) z zvišano telesno temperaturo ali brez nje
 - nizka raven trombocitov (vrste krvnih celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi)
 - nizke ravni rdečih krvnih celic (anemija)
 - nizka raven kalija v krvi (hipokaliemija)

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- huda okužba (sepsa)
- okužba sečil
- virusne okužbe
- okužba s herpesom
- okužba kože
- vnetje pljuč
- zadihanost in težave z dihanjem
- omotica
- zastajanje tekočine, ki povzroča otekanje spodnjih delov rok in nog (periferni edem)
- visoka raven transaminaz v krvi
- bolečine v sklepih
- srbenje
- mrzlica
- izpuščaj
- suha koža
- bolečina v mišicah
- spremembe, ki se pokažejo na preiskavah kri:
 - zmanjšano število vseh krvnih celic (pancitopenija)
 - nizke ravni limfocitov (vrste belih krvnih celic)
 - nizka raven fosfata v krvi (hipofosfatemija)
 - nizka raven kalcija v krvi (hipokalcemija)
 - nizka raven albumina v krvi (hipoalbuminemija)
 - visoka raven encima lipaze v krvi

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- zamegljen vid

Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Polivy

Zdravilo Polivy bodo shranjevali zdravstveni delavci v bolnišnici ali ambulantni. Podrobnosti o shranjevanju so:

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).
- Ne zamrzujte.
- Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravil ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacij

Kaj vsebuje zdravilo Polivy

- Učinkovina je polatuzumab vedotin.
- Polivy 30 mg: Ena viala vsebuje 30 miligramov (mg) polatuzumaba vedotina.
- Polivy 140 mg: Ena viala vsebuje 140 miligramov (mg) polatuzumaba vedotina.
- Po pripravi vsebuje en mililiter (ml) 20 mg polatuzumaba vedotina.
- Druge sestavine so: jantarna kislina, natrijev hidroksid, saharoza, polisorbit 20. Glejte poglavje 2 “Zdravilo Polivy vsebuje natrij in polisorbit”.

Izgled zdravila Polivy in vsebina pakiranja

Zdravilo Polivy prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je bela do rahlo sivkasta pogača v stekleni viali.

Eno pakiranje zdravila Polivy vsebuje eno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 – 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 – 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 – 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 – 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 – 039 2471

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 – 6 7039831

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

Irreferi għall-Irlanda

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 – 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 – 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 – 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 – 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 – 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Treba je upoštevati postopke za primerno ravnanje in odstranjevanje zdravil za zdravljenje raka.

Navodila za rekonstitucijo

- Polivy 30 mg: S sterilno brizgo počasi injicirajte 1,8 ml sterilne vode za injekcije v 30-mg vialo zdravila Polivy, da dobite raztopino za en odmerek, ki vsebuje 20 mg/ml polatuzumaba vedotina. Usmerite curek v steno viala, ne neposredno na liofilizirano pogačo.
- Polivy 140 mg: S sterilno brizgo počasi injicirajte 7,2 ml sterilne vode za injekcije v 140-mg vialo zdravila Polivy, da dobite raztopino za en odmerek, ki vsebuje 20 mg/ml polatuzumaba vedotina. Usmerite curek v steno viala, ne neposredno na liofilizirano pogačo.
- Vialo rahlo vrtite, dokler se zdravilo povsem ne raztopi. Ne stresajte.
- Rekonstituirano raztopino preglejte, da ni spremenjene barve in da ne vsebuje delcev. Rekonstituirana raztopina mora biti brezbarvna do rjavkasta, bistra do rahlo opalescentna in brez vidnih delcev. Če je rekonstituirana raztopina spremenjene barve, motna ali vsebuje vidne delce, je ne uporabite.

Navodila za razredčenje

1. Zdravilo Polivy je treba na končno koncentracijo od 0,72 do 2,7 mg/ml razredčiti v intravenski infuzijski vrečki z minimalno količino 50 ml raztopine 9 mg/ml natrijevega klorida za infundiranje ali raztopino 4,5 mg/ml natrijevega klorida za infundiranje ali 5-% raztopino glukoze.
2. Potrebno količino rekonstituirane raztopine 20 mg/ml določite glede na zahtevani odmerek (glejte spodaj):
$$\text{Celotni odmerek zdravila Polivy (ml), ki ga je treba dodatno razredčiti} = \frac{\text{odmerek zdravila Polivy (mg/kg)} \times \text{bolnikova telesna masa (kg)}}{\text{koncentracija v rekonstituirani viali (20 mg/ml)}}$$
3. Izvlecite potrebno količino rekonstituirane raztopine iz viala zdravila Polivy s sterilno brizgo in to količino razredčite v intravenski infuzijski vrečki. Morebitni neuporabljeni ostanek v viali zavržite.
4. Previdno premešajte vsebino intravenske vrečke, tako da jo počasi obračate. Ne stresajte.
5. Intravensko vrečko preglejte glede prisotnosti delcev; če so delci prisotni, jo zavržite.

Rekonstituirana raztopina

Z mikrobiološkega stališča je treba rekonstituirano raztopino uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur v hladilniku (2 °C do 8 °C), razen če je rekonstitucija opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Kemijska in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine med uporabo sta dokazani za do 72 ur v hladilniku (2 °C do 8 °C) in do 24 ur pri sobni temperaturi (od 9 °C do 25 °C).

Razredčena raztopina

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur v hladilniku (2 °C do 8 °C), razen če je razredčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Kemijska in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine za infundiranje sta dokazani za trajanja, navedena v preglednici 1. Razredčeno raztopino zdravila Polivy zavržite, če čas shranjevanja preseže meje, navedene v preglednici 1.

Preglednica 1. Trajanja, za katera sta dokazani kemijska in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine za infundiranje

Vehikel za pripravo raztopine za infundiranje	Pogoji shranjevanja raztopine za infundiranje¹
Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9-%)	Do 72 ur v hladilniku (2 °C do 8 °C) ali do 4 ure pri sobni temperaturi (9 °C do 25 °C)
Natrijev klorid 4,5 mg/ml (0,45-%)	Do 72 ur v hladilniku (2 °C do 8 °C) ali do 8 ur pri sobni temperaturi (9 °C do 25 °C)
5-% glukoza	Do 72 ur v hladilniku (2 °C do 8 °C) ali do 8 ur pri sobni temperaturi (9 °C do 25 °C)

¹ Da boste zagotovili stabilnost zdravila, ne prekoračite specificiranega trajanja shranjevanja.