

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Polivy 140 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 140 mg polatuzumab vedotina.

Nakon rekonstitucije jedan ml sadrži 20 mg polatuzumab vedotina.

Polatuzumab vedotin je konjugat protutijela i lijeka, koji se sastoji od antimitotskog lijeka monometilauristatina E (MMAE) kovalentnom vezom konjugiranog s monoklonskim protutijelom koje ciljano djeluje na CD79b (rekombinantni humanizirani imunoglobulin G1 [IgG1], proizveden u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNK).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Bijeli do sivkasto-bijeli liofilizirani kolačić.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Polivy je u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom indiciran za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim/refraktornim difuznim B-velikostaničnim limfomom (engl. *diffuse large B-cell lymphoma*, *DLBCL*) koji nisu kandidati za presađivanje hematopoetskih matičnih stanica.

4.2 Doziranje i način primjene

Polivy se mora primjenjivati isključivo pod nadzorom zdravstvenog radnika koji ima iskustva s dijagnosticiranjem i liječenjem bolesnika oboljelih od raka.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Polivy je 1,8 mg/kg, a primjenjuje se intravenskom infuzijom svakih 21 dan u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom tijekom 6 ciklusa. Polivy, bendamustin i rituksimab mogu se primijeniti bilo kojim redoslijedom 1. dana svakog ciklusa. Kod istodobne primjene s lijekom Polivy preporučena doza bendamustina je 90 mg/m² na dan 1. dana i 2. dana svakog ciklusa, dok je preporučena doza rituksimaba 375 mg/m² 1. dana svakog ciklusa. Zbog ograničenog kliničkog iskustva u bolesnika liječenih lijekom Polivy u dozi od 1,8 mg/kg koji su primili ukupnu dozu > 240 mg, preporučuje se ne prekoračiti dozu od 240 mg po ciklusu.

Ako bolesnici već nisu primili premedikaciju, prije primjene lijeka Polivy treba im dati premedikaciju antihistaminikom i antipiretikom.

Odgodene ili propuštene doze

Ako bolesnik propusti primiti planiranu dozu lijeka Polivy, treba je primijeniti što je prije moguće, a raspored primjene prilagoditi kako bi se održao 21-dnevni interval između doza.

Prilagodbe doze

Ako se u bolesnika javi reakcija povezana s infuzijom, treba smanjiti brzinu infuzije lijeka Polivy ili privremeno prekinuti njezinu primjenu. Liječenje lijekom Polivy mora se odmah trajno obustaviti ako u bolesnika nastupi reakcija opasna po život.

Za prilagodbe doze kod periferne neuropatije (dio 4.4) vidjeti Tablicu 1 u nastavku.

Tablica 1 Prilagodbe doze lijeka Polivy kod periferne neuropatije

Težina periferne neuropatije na 1. dan bilo kojeg ciklusa	Prilagodba doze
2. - 3. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka Polivy dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1 . stupnja. Ako se nuspojava ublaži do ≤ 1 . stupnja unutar 14 dana, Polivy treba ponovno uvesti u trajno smanjenoj dozi od 1,4 mg/kg. Ako je doza prethodno već smanjena na 1,4 mg/kg, liječenje lijekom Polivy treba obustaviti. Ako se nuspojava ne ublaži do ≤ 1 . stupnja unutar 14 dana, liječenje lijekom Polivy treba obustaviti.
4. stupanj	Obustaviti liječenje lijekom Polivy.

Za prilagodbe doze kod mijelosupresije vidjeti Tablicu 2.

Tablica 2 Prilagodbe doze lijeka Polivy, bendamustina i rituksimaba kod mijelosupresije

Težina mijelosupresije na 1. dan bilo kojeg ciklusa	Prilagodba doze¹
Neutropenija 3. - 4. stupnja	Odgoditi primjenu svih lijekova dok ABN ne poraste na $> 1000/\mu\text{l}$. Ako ABN poraste na $> 1000/\mu\text{l}$ unutar 7 dana, liječenje svim lijekovima treba nastaviti bez dodatnih smanjenja doza. Ako ABN poraste na $> 1000/\mu\text{l}$ nakon 7. dana: <ul style="list-style-type: none">• treba ponovno uvesti sve lijekove, uz smanjenje doze bendamustina s $90 \text{ mg}/\text{m}^2$ na $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ ili sa $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ na $50 \text{ mg}/\text{m}^2$• ako je doza bendamustina prethodno već smanjena na $50 \text{ mg}/\text{m}^2$, treba obustaviti primjenu svih lijekova
Trombocitopenija 3. - 4. stupnja	Odgoditi primjenu svih lijekova dok broj trombocita ne poraste na $> 75\ 000/\mu\text{l}$. Ako broj trombocita poraste na $> 75\ 000/\mu\text{l}$ unutar 7 dana, liječenje svim lijekovima treba nastaviti bez smanjenja doza. Ako broj trombocita poraste na $> 75\ 000/\mu\text{l}$ nakon 7. dana: <ul style="list-style-type: none">• treba ponovno uvesti sve lijekove, uz smanjenje doze bendamustina s $90 \text{ mg}/\text{m}^2$ na $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ ili sa $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ na $50 \text{ mg}/\text{m}^2$• ako je doza bendamustina prethodno već smanjena na $50 \text{ mg}/\text{m}^2$, treba obustaviti primjenu svih lijekova

¹Ako je primarni uzrok limfom, možda neće biti potrebno smanjiti dozu bendamustina.

Za prilagodbe doze kod reakcija povezanih s infuzijom vidjeti Tablicu 3.

Tablica 3: Prilagodbe doze lijeka Polivy, bendamustina i rituksimaba kod reakcija povezanih s infuzijom

Težina reakcije povezane s infuzijom na 1. dan bilo kojeg ciklusa	Prilagodba doze
Reakcija povezana s infuzijom 1. - 3. stupnja	<p>Privremeno prekinuti infuziju lijeka Polivy i primijeniti potporno liječenje.</p> <p>Kod prvog nastupa piskanja pri disanju, bronhospazma ili generalizirane urtikarije 3. stupnja treba trajno obustaviti liječenje lijekom Polivy.</p> <p>Kod ponovljenog nastupa piskanja pri disanju ili urtikarije 2. stupnja odnosno ponovljenog nastupa bilo kojeg simptoma 3. stupnja treba trajno obustaviti liječenje lijekom Polivy.</p> <p>Kod ostalih se reakcija nakon potpunog povlačenja simptoma infuzija može nastaviti brzinom 50% manjom od one koja se postigla prije prekida. Ako nema simptoma povezanih s infuzijom, brzina infuzije može se povećavati u koracima od 50 mg/h svakih 30 minuta.</p> <p>U sljedećem ciklusu Polivy treba infundirati tijekom razdoblja od 90 minuta. Ako ne nastupi nijedna reakcija povezana s infuzijom, daljnje infuzije mogu se primjenjivati tijekom razdoblja od 30 minuta. U svim ciklusima treba primijeniti premedikaciju.</p>
Reakcija povezana s infuzijom 4. stupnja	<p>Odmah prekinuti infuziju lijeka Polivy.</p> <p>Primijeniti potporno liječenje.</p> <p>Trajno obustaviti liječenje lijekom Polivy.</p>

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Polivy u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Polivy u bolesnika kojima je klirens kreatinina (CrCL) ≥ 30 ml/min. Zbog ograničenih podataka nije utvrđena preporučena doza za bolesnike kojima je CrCL < 30 ml/min.

Oštećenje funkcije jetre

Treba izbjegavati primjenu lijeka Polivy u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (bilirubin $> 1,5 \times$ gornja granica normale [GGN]).

Nije potrebno prilagođavati početnu dozu kada se Polivy primjenjuje u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (bilirubin $> \text{GGN}$ i $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ ili aspartat transaminaza [AST] $> \text{GGN}$).

U ispitivanoj populaciji s blagim oštećenjem jetrene funkcije (koje se definiralo kao AST ili ALT $> 1,0$ do $2,5 \times \text{GGN}$ ili ukupni bilirubin $> 1,0$ do $1,5 \times \text{GGN}$) zabilježeno je povećanje izloženosti nekonjugiranom MMAE-u za 40%, koje se nije smatralo klinički značajnim.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Polivy je namijenjen za intravensku primjenu.

Početnu dozu lijeka Polivy treba primijeniti u obliku 90-minutne intravenske infuzije. Bolesnike treba nadzirati tijekom infuzije i još najmanje 90 minuta nakon završetka primjene početne doze zbog moguće pojave reakcija povezanih s infuzijom/reakcija preosjetljivosti.

Ako je bolesnik dobro podnio prethodnu infuziju, sljedeća doza lijeka Polivy može se primijeniti u obliku 30-minutne infuzije, a bolesnika treba nadzirati tijekom infuzije i još najmanje 30 minuta nakon njezina završetka.

Polivy se mora rekonstituirati i razrijediti primjenom aseptične tehnike pod nadzorom zdravstvenog radnika. Treba ga primijeniti intravenskom infuzijom kroz posebnu infuzijsku liniju opremljenu sterilnim, nepirogenim, ugrađenim ili pričvršnim filtrom male sposobnosti vezanja proteina (veličina pora: 0,2 ili 0,22 mikrometra) i kateterom. Polivy se ne smije primijeniti brzo ni bolusnom intravenskom injekcijom.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Polivy sadrži citotoksičnu sastavnicu koja je kovalentno vezana za monoklonsko protutijelo. Treba se pridržavati primjenjivog postupka za pravilno rukovanje lijekom i njegovo zbrinjavanje (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
Aktivne teške infekcije (vidjeti dio 4.4)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Mijelosupresija

U bolesnika liječenih lijekom Polivy već su u prvom ciklusu liječenja prijavljene ozbiljna i teška neutropenija i febrilna neutropenija. Tijekom kliničkog razvoja lijeka bila je potrebna profilaktička primjena faktora stimulacije rasta kolonija granulocita (engl. *granulocyte colony stimulating factors*, G-CSF) pa je treba razmotriti. Kod primjene lijeka Polivy također se mogu javiti trombocitopenija ili anemija 3. ili 4. stupnja. Prije svake doze lijeka Polivy potrebno je provjeriti kompletnu krvnu sliku. U bolesnika s neutropenijom i trombocitopenijom 3. ili 4. stupnja treba razmotriti češće laboratorijsko praćenje i/ili odgodu odnosno prekid primjene lijeka Polivy (vidjeti dio 4.2).

Periferna neuropatija

U bolesnika liječenih lijekom Polivy već je u prvom ciklusu liječenja prijavljena periferna neuropatija, a rizik od nje povećava se sa svakom sljedećom dozom. U bolesnika s otprije postojećom perifernom neuropatijom može doći do pogoršanja toga stanja. Kod liječenja lijekom Polivy prvenstveno se prijavljuje senzorna periferna neuropatija. Međutim, prijavljene su i motorička te senzomotorička periferna neuropatija. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave simptoma periferne neuropatije, kao što su hipoestezija, hiperestezija, parestezija, dizestezija, neuropatska bol, osjećaj žarenja, mišićna slabost ili poremećaj hoda. U bolesnika kod kojih se razvije ili pogorša periferna neuropatija možda će trebati odgoditi primjenu, smanjiti dozu ili prekinuti liječenje lijekom Polivy (vidjeti dio 4.2).

Infekcije

U bolesnika liječenih lijekom Polivy prijavljene su ozbiljne, po život opasne ili smrtonosne infekcije, uključujući oportunističke infekcije, kao što su pneumonija (uključujući pneumoniju uzrokovanu gljivicom *Pneumocystis jirovecii* i druge gljivične pneumonije), bakterijemija, sepsa, herpesna infekcija i citomegalovirusna infekcija (vidjeti dio 4.8). Prijavljena je reaktivacija latentnih infekcija. Bolesnike treba pažljivo nadzirati tijekom liječenja zbog moguće pojave znakova bakterijskih, gljivičnih ili virusnih infekcija i uputiti ih da zatraže medicinski savjet ako se pojave takvi znakovi i simptomi. Treba razmotriti antimikrobnu profilaksu tijekom cijelog liječenja lijekom Polivy. Polivy se ne smije primjenjivati u prisutnosti aktivne teške infekcije. U bolesnika kod kojih se razviju ozbiljne infekcije potrebno je prekinuti liječenje lijekom Polivy i bilo kojom istodobnom kemoterapijom.

Virus humane imunodeficijencije (HIV)

Polivy se nije ocjenjivao u bolesnika s HIV-om. Za informacije o istodobnoj primjeni inhibitora CYP3A vidjeti dio 4.5.

Cijepljenje

Živa ili živa atenuirana cjepiva ne smiju se davati istodobno s liječenjem ovim lijekom. Nisu provedena ispitivanja u bolesnika koji su nedavno primili živa cjepiva.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Kod liječenja lijekom Polivy prijavljen je PML (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave ili pogoršanja neuroloških, kognitivnih ili biheviornalnih promjena koje ukazuju na PML. Posumnja li se na PML, primjenu lijeka Polivy i svake istodobne kemoterapije treba odgoditi te trajno prekinuti ako se dijagnoza potvrdi.

Sindrom tumorske lize

U bolesnika s velikim tumorskim opterećenjem i brzo proliferirajućim tumorom može postojati povećan rizik od sindroma tumorske lize. Prije liječenja lijekom Polivy treba poduzeti odgovarajuće mjere/primijeniti profilaksu u skladu s lokalnim smjernicama. Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućeg nastupa sindroma tumorske lize tijekom liječenja lijekom Polivy.

Reakcije povezane s infuzijom

Polivy može uzrokovati reakcije povezane s infuzijom, uključujući teške slučajeve. Zabilježene su odgođene reakcije povezane s infuzijom, koje su nastupile do čak 24 sata nakon primjene lijeka Polivy. Prije primjene lijeka Polivy bolesnicima treba dati antihistaminik i antipiretik te ih pažljivo nadzirati tijekom cijele infuzije. Ako nastupi reakcija povezana s infuzijom, potrebno je privremeno prekinuti njezinu primjenu i uvesti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.2).

Embriofetalna toksičnost

S obzirom na mehanizam djelovanja i podatke iz nekliničkih ispitivanja, Polivy može naškoditi plodu kada se primjenjuje u trudnica (vidjeti dio 5.3). Trudnice treba upozoriti na rizik za plod.

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Polivy i još najmanje 9 mjeseci nakon posljednje doze (vidjeti dio 4.6). Bolesnicima čije su partnerice reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Polivy i još najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze (vidjeti dio 4.6).

Plodnost

U nekliničkim je ispitivanjima polatuzumab vedotin bio toksičan za testise pa može utjecati na reproduktivnu funkciju i plodnost muškaraca (vidjeti dio 5.3). Stoga se muškarcima koji se liječe lijekom Polivy savjetuje da prije liječenja sačuvaju i pohrane uzorke sperme (vidjeti dio 4.6).

Starije osobe

Od 173 bolesnika liječena lijekom Polivy u ispitivanju GO29365, njih 95 (55%) bilo je u dobi od ≥ 65 godina. Bolesnici u dobi od ≥ 65 godina imali su brojčano višu incidenciju ozbiljnih nuspojava (64%) nego bolesnici mlađi od 65 godina (53%). U klinička ispitivanja lijeka Polivy nije bio uključen dovoljan broj bolesnika u dobi od ≥ 65 godina da bi se utvrdilo odgovaraju li ti bolesnici drugačije od mlađih bolesnika.

Hepatotoksičnost

U bolesnika liječenih lijekom Polivy zabilježeni su ozbiljni slučajevi hepatotoksičnosti koji su odgovarali hepatocelularnom oštećenju, uključujući povišene vrijednosti transaminaza i/ili bilirubina (vidjeti dio 4.8). Otprije postojeća jetrena bolest, povišene početne vrijednosti jetrenih enzima i istodobna primjena drugih lijekova mogu povećati taj rizik. Potrebno je pratiti vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena posebna klinička ispitivanja interakcija između polatuzumab vedotina i drugih lijekova u ljudi.

Interakcije s istodobno primijenjenim lijekovima koji su inhibitori, supstrati ili induktori CYP3A4 i lijekovima koji su inhibitori P-gp-a

Prema simulacijama oslobađanja MMAE-a iz polatuzumab vedotina dobivenima fiziološkim farmakokinetičkim modelom, snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp-a (npr. ketokonazol) mogli bi povećati područje ispod krivulje koncentracije nekonjugiranog MMAE-a kroz vrijeme (AUC) za 48%. Preporučuje se oprez u slučaju istodobnog liječenja inhibitorom CYP3A4. Bolesnike koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A4 (npr. boceprevir, klaritromicin, kobicistat, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol) treba pažljivije nadzirati kako bi se uočili mogući znakovi toksičnosti.

Ne očekuje se da će nekonjugirani MMAE izmijeniti AUC istodobno primijenjenih lijekova koji su supstrati CYP3A4 (npr. midazolam).

Snažni induktori CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, gospina trava [*Hypericum perforatum*]) mogli bi smanjiti izloženost nekonjugiranom MMAE-u.

Interakcije kod primjene rituksimaba i bendamustina u kombinaciji s polatuzumab vedotinom

Istodobna primjena polatuzumab vedotina ne utječe na farmakokinetiku rituksimaba i bendamustina. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, istodobna primjena rituksimaba povezana je s povećanjem plazmatskog AUC-a MMAE-a konjugiranog s protutijelom (engl. *antibody conjugated MMAE*, acMMAE) za 24% i smanjenjem plazmatskog AUC-a nekonjugiranog MMAE-a za 37%. Nije potrebno prilagođavati dozu.

Bendamustin ne utječe na plazmatski AUC acMMAE-a ni nekonjugiranog MMAE-a.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Žene

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja polatuzumab vedotinom i još najmanje 9 mjeseci nakon posljednje doze.

Muškarci

Bolesnicima čije su partnerice reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja polatuzumab vedotinom i još najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Polivy u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). S obzirom na mehanizam djelovanja i podatke iz nekliničkih ispitivanja, polatuzumab vedotin može naškoditi plodu kada se primjenjuje u trudnica. U žena reproduktivne dobi će se prije liječenja provjeriti jesu li trudne. Ne preporučuje se primjena lijeka Polivy tijekom trudnoće kao ni u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju, osim u slučajevima kada moguća korist za majku nadmašuje mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se polatuzumab vedotin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za dojenčad. Žene trebaju prestati dojiti tijekom liječenja lijekom Polivy.

Plodnost

U nekliničkim je ispitivanjima polatuzumab vedotin bio toksičan za testise pa bi mogao narušiti reproduktivnu funkciju i plodnost muškaraca (vidjeti dio 5.3). Stoga se muškarcima koji se liječe ovim lijekom savjetuje da prije liječenja sačuvaju i pohrane uzorke sperme. Muškarcima koji se liječe lijekom Polivy savjetuje se da odustanu od začeca djeteta tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon posljednje doze.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Polivy malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom liječenja lijekom Polivy mogu se javiti reakcije povezane s infuzijom, periferna neuropatija, umor i omaglica (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Procjenjuje se da je u sklopu cjelokupnog programa kliničkog razvoja Polivy primilo ukupno 588 bolesnika. Nuspojave opisane u ovom dijelu utvrđene su tijekom liječenja i praćenja prethodno liječenih bolesnika s DLBCL-om iz pivotalnog kliničkog ispitivanja GO29365. To uključuje bolesnike iz uvodnog razdoblja (n=6) i randomizirane bolesnike (n=39) koji su primali Polivy u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom (BR) u odnosu na randomizirane bolesnike (n=39) koji su primali samo BR. Bolesnici randomizirani za liječenje ispitivanom terapijom primili su medijan od 5 ciklusa liječenja, dok su oni randomizirani u usporednu skupinu primili medijan od 3 ciklusa liječenja.

Najčešće nuspojave ($\geq 30\%$) prijavljene u bolesnika liječenih lijekom Polivy u kombinaciji s BR-om bile su anemija (46,7%), trombocitopenija (46,7%), neutropenija (46,7%), umor (40,0%), proljev (37,8%), mučnina (33,3%) i pireksija (33,3%). Ozbiljne nuspojave prijavljene su u 27% bolesnika koji su primali Polivy plus BR, a uključivale su febrilnu neutropeniju (6,7%), pireksiju (4,4%) i pneumoniju (4,4%).

Nuspojave koje su dovele do prekida primjene terapijskog režima u > 5% bolesnika bile su trombocitopenija (8,9%) i neutropenija (6,7%).

Tablični prikaz nuspojava iz kliničkih ispitivanja

Nuspojave u nastavku navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Pripadajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 4 Sažetak nuspojava koje su se javile u bolesnika s relapsnim ili refraktornim DLBCL-om koji su primali Polivy u kombinaciji s BR-om

Infekcije i infestacije	
vrlo često	pneumonija ^a , infekcija virusom herpesa ^a , infekcija gornjih dišnih putova
često	sepsa, citomegalovirusna infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
vrlo često	febrilna neutropenija, neutropenija, trombocitopenija, anemija, leukopenija, limfopenija
često	pancitopenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	
vrlo često	hipokalijemija, hipokalcijemija, hipoalbuminemija, smanjen tek
Poremećaji živčanog sustava	
vrlo često	periferna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, omaglica
često	poremećaj hoda, parestezija, hipoestezija
Poremećaji oka	
često	zamagljen vid
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
vrlo često	kašalj
često	pneumonitis
Poremećaji probavnog sustava	
vrlo često	proljev, mučnina, konstipacija, povraćanje, bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
vrlo često	pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
često	artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
vrlo često	umor, pireksija, astenija, zimica
Pretrage	
vrlo često	smanjenje tjelesne težine
često	povišene vrijednosti transaminaza, povišene vrijednosti lipaze, hipofosfatemija
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	
vrlo često	reakcije povezane s infuzijom ^b

^a Nuspojave povezane sa smrtnim ishodom

^b Definiiraju se kao sve nuspojave prijavljene kao povezane s ispitivanim liječenjem unutar 24 sata nakon infuzije terapije

Manje česte, rijetke i vrlo rijetke nuspojave lijeka: nema.

Opis odabranih nuspojava

U skupini koja je primala Polivy plus BR neutropenija, trombocitopenija i anemija 3. ili višeg stupnja težine prijavljene su u 40%, 37,8% odnosno 24,4% bolesnika.

Mijelosupresija

Zbog neutropenije je liječenje lijekom Polivy prekinulo 8,9% bolesnika koji su primali Polivy plus BR u odnosu na 2,6% onih koji su primali samo BR. Slučajevi trombocitopenije doveli su do prekida liječenja u 11,1% bolesnika koji su primali Polivy plus BR i 5,1% onih koji su primali samo BR. Ni u skupini koja je primala Polivy plus BR ni u onoj koja je primala samo BR nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje zbog anemije.

Periferna neuropatija

Periferna neuropatija 1. stupnja prijavljena je u 26,7%, a periferna neuropatija 2. stupnja u 13,3% bolesnika koji su primali Polivy plus BR. U skupini koja je primala samo BR slučajevi periferne neuropatije 1. i 2. stupnja prijavljeni su u 2,6% odnosno 5,1% bolesnika. Ni u skupini koja je primala Polivy plus BR ni u onoj koja je primala samo BR nije prijavljen nijedan slučaj periferne neuropatije 3. - 5. stupnja. Zbog periferne je neuropatije 2,2% bolesnika prekinulo liječenje lijekom Polivy, dok je u njih 4,4% smanjena doza lijeka Polivy. Ni u jednog bolesnika iz skupine koja je primala samo BR nije prekinuto liječenje niti je smanjena doza zbog periferne neuropatije. Medijan vremena do prvog nastupa periferne neuropatije u skupini koja je primala Polivy plus BR iznosio je 1,8 mjeseci, a 61,1% bolesnika s perifernom neuropatijom prijavilo je da se nuspojava povukla.

Infekcije

Infekcije, uključujući pneumoniju i druge vrste infekcija, prijavljene su u 53,3% bolesnika koji su primali Polivy plus BR i 51,3% onih koji su primali samo BR. U skupini koja je primala Polivy plus BR ozbiljne su infekcije prijavljene u 28,9% bolesnika, a infekcije sa smrtnim ishodom u 8,9% bolesnika. U skupini koja je primala samo BR ozbiljne su infekcije prijavljene u 30,8% bolesnika, a infekcije sa smrtnim ishodom u 10,3% bolesnika. Liječenje je zbog infekcije prekinuo jedan bolesnik (2,2%) u skupini koja je primala Polivy plus BR, u usporedbi s 5,1% bolesnika u skupini koja je primala samo BR.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Prijavljen je jedan slučaj PML-a, koji je imao smrtni ishod, u jednog bolesnika koji je primao Polivy u kombinaciji s bendamustinom i obinutuzumabom. Taj je bolesnik prethodno primio tri linije liječenja, koje su uključivale protutijela na CD20.

Hepatotoksičnost

U drugom su ispitivanju prijavljena dva slučaja ozbiljne hepatotoksičnosti (hepatocelularno oštećenje i steatoza jetre), koja su bila reverzibilna.

Gastrointestinalna toksičnost

Slučajevi gastrointestinalne toksičnosti prijavljeni su u 80,0% bolesnika u skupini koja je primala Polivy plus BR, u usporedbi sa 64,1% bolesnika koji su primali samo BR. Većina događaja bila je 1. - 2. stupnja, dok su događaji 3. - 4. stupnja prijavljeni u 22,2% bolesnika koji su primali Polivy plus BR te 12,8% onih koji su primali samo BR. Najčešći događaji gastrointestinalne toksičnosti bili su proljev i mučnina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine

4.9 Predoziranje

Nema iskustva s predoziranje iz kliničkih ispitivanja provedenih u ljudi. Najveća dosad ispitana doza je 2,4 mg/kg, primijenjena u obliku intravenske infuzije, koja je bila povezana s većom učestalošću i težinom događaja periferne neuropatije. Bolesnicima u kojih dođe do predoziranja treba odmah prekinuti primjenu infuzije i pažljivo ih nadzirati.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, ostali antineoplastici, monoklonska protutijela
ATK oznaka: L01XC37

Mehanizam djelovanja

Polatuzumab vedotin je konjugat protutijela i lijeka koji ciljano djeluje na CD79b i preferencijalno dostavlja snažan antimitotik (monometilauristatin E, odnosno MMAE) u B-stanice, čime omogućuje uništavanje zloćudnih B-stanica. Molekula polatuzumab vedotina sastoji se od MMAE-a koji je raskidivom poveznicom kovalentno vezan s humaniziranim imunoglobulinskim (G1) monoklonskim protutijelom. Monoklonsko se protutijelo s visokim afinitetom i selektivnošću vezuje za CD79b, komponentu B-staničnog receptora koja se nalazi na staničnoj površini. Ekspresija CD79b ograničena je na normalne stanice unutar obitelji B-stanica (uz izuzetak plazma stanica) i zloćudne B-stanice; eksprimira se kod > 95% difuznih B-velikostaničnih limfoma. Nakon vezivanja za CD79b, polatuzumab vedotin brzo ulazi u stanicu, gdje lizosomske proteaze raskidaju kovalentnu vezu i tako omogućuju unutarstaničnu isporuku MMAE-a. MMAE se vezuje za mikrotubule i uništava stanice koje se dijele tako što inhibira staničnu diobu i inducira apoptozu.

Farmakodinamički učinci

Elektrofiziologija srca

Prema podacima prikupljenima EKG-om u dvama otvorenim ispitivanjima provedenima u bolesnika s prethodno liječenim zloćudnim B-staničnim bolestima, polatuzumab vedotin primijenjen u preporučenoj dozi nije produžio srednju vrijednost QTc intervala u klinički značajnoj mjeri.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Polivy ocjenjivala se u međunarodnom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju (GO29365), koje je uključivalo randomiziranu kohortu od 80 prethodno liječenih bolesnika s DLBCL-om. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje lijeka Polivy plus BR-a ili samo BR-a tijekom šest 21-dnevnih ciklusa. Bolesnici su bili stratificirani prema trajanju odgovora na posljednje primijenjeno liječenje (≤ 12 mjeseci ili > 12 mjeseci).

U ispitivanju su mogli sudjelovati bolesnici koji nisu bili kandidati za autologno presađivanje hematopoetskih matičnih stanica (engl. *haematopoietic stem cell transplant*, HSCT) i koji su imali relapsnu ili refraktornu bolest nakon primanja najmanje jednog prethodnog sistemskog kemoterapijskog protokola. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici koji su prethodno bili podvrgnuti alogenom HSCT-u, kao ni oni koji su imali limfom u središnjem živčanom sustavu, transformirani indolentni limfom, folikularni limfom (FL) stadija 3b, značajnu kardiovaskularnu ili plućnu bolest, aktivne infekcije, AST ili alanin transaminazu (ALT) $> 2,5 \times$ GGN ili ukupni bilirubin $\geq 1,5 \times$ GGN te kreatinin $> 1,5 \times$ GGN (ili CrCL < 40 ml/min), osim ako je uzrok odstupanja bio podležeći limfom.

Polivy se primjenjivao intravenski u dozi od 1,8 mg/kg 2. dana 1. ciklusa i 1. dana 2. - 6. ciklusa. Bendamustin se primjenjivao intravenski u dnevnoj dozi od 90 mg/m² 2. i 3. dana 1. ciklusa te 1. i 2. dana 2. - 6. ciklusa. Rituksimab se primjenjivao u dozi od 375 mg/m² 1. dana 1. - 6. ciklusa.

Od 80 bolesnika randomiziranih za primanje lijeka Polivy plus BR-a (n=40) ili samo BR-a (n=40), većina su bili bijelci (71%) i muškarci (66%). Medijan dobi iznosio je 69 godina (raspon: 30 - 86 godina). Šezdeset i četiri (64) od 80 bolesnika (80%) imala su funkcionalni ECOG status 0 - 1, dok je 14 od 80 bolesnika (18%) imalo funkcionalni ECOG status 2. Većina je bolesnika (98%) imala DLBCL koji nije drugačije specificiran. Sveukupno je 48% bolesnika imalo DLBCL aktiviranih B-stanica (engl. *activated B-cell*, ABC), a njih 40% DLBCL B-stanica germinalnog centra (engl. *germinal center B-cell*, GCB). Primarni razlozi zbog kojih bolesnici nisu bili kandidati za HSCT uključivali su dob (40%), nedostatan odgovor na spasonosnu terapiju (26%) i prethodno neuspješno presađivanje (20%). Medijan broja prethodnih terapija bio je 2 (raspon: 1 - 7), pri čemu je 29% bolesnika (n=23) prethodno primilo jednu terapiju, 25% (n=20) dvije terapije, a njih 46% (n=37) tri ili više terapija. Od svih bolesnika u randomiziranom ispitivanju faze II bendamustinom je prethodno bio liječen samo jedan ispitanik u skupini koja je primala polatuzumab plus BR. Osamdeset posto (80%) bolesnika imalo je refraktornu bolest.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je stopa potpunog odgovora na kraju liječenja (6 - 8 tjedana nakon 1. dana 6. ciklusa ili posljednje doze ispitivane terapije) prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (engl. *Independent Review Committee*, IRC) na temelju nalaza PET-CT oslikavanja.

Tablica 5 Sažetak podataka o djelotvornosti u bolesnika s prethodno liječenim DLBCL-om iz ispitivanja GO29365

	Polivy + bendamustin + rituksimab N = 40	Bendamustin + rituksimab N = 40
	Medijan vremena promatranja: 22 mjeseca	
Primarna mjera ishoda		
Stopa potpunog odgovora* (prema ocjeni IRC-a) na kraju liječenja**		
Bolesnici s odgovorom (%)	16 (40,0)	7 (17,5)
Razlika u stopi odgovora (%) [95% CI]	22,5 [2,6; 40,2]	
p-vrijednost (CMH hi-kvadrat test***)	0,0261	
Ključne sekundarne i eksploracijske mjere ishoda		
Trajanje odgovora (prema ocjeni ispitivača)		
Broj bolesnika uključenih u analizu	28	13
Broj (%) bolesnika s događajem	17 (60,7)	11 (84,6)
Medijan trajanja odgovora (95% CI), mjeseci	10,3 (5,6; NP)	4,1 (2,6; 12,7)
HR [95% CI]	0,44 [0,20; 0,95]	
p-vrijednost (log-rang test, stratificiran***)	0,0321	
Stopa ukupnog odgovora* (prema ocjeni ispitivača) na kraju liječenja**		
Bolesnici s odgovorom (%) (potpun odgovor, djelomičan odgovor)	19 (47,5)	7 (17,5)
Razlika u stopi odgovora (%) [95% CI]	30,0 [9,5; 47,4]	
p-vrijednost (CMH hi-kvadrat test***)	0,0036	
Potpun odgovor (%)	17 (42,5)	6 (15,0)
Razlika u stopi odgovora (%) [95% CI]	27,5 [7,7; 44,7]	
p-vrijednost (CMH hi-kvadrat test***)	0,0061	
Djelomičan odgovor (%)	2 (5,0)	1 (2,5)
95% CI prema Clopper-Pearsonu	[0,6; 16,9]	[0,06; 13,2]
Stopa najboljeg ukupnog odgovora* (prema ocjeni ispitivača)		
Bolesnici s odgovorom (%) (potpun odgovor, djelomičan odgovor)	28 (70,0)	13 (32,5)
Razlika u stopi odgovora (%) [95% CI]	37,5 [15,6; 54,7]	
Potpun odgovor (%)	23 (57,5)	8 (20,0)
95% CI prema Clopper-Pearsonu	[40,9; 73,0]	[9,1; 35,7]
Djelomičan odgovor (%)	5 (12,5)	5 (12,5)
95% CI prema Clopper-Pearsonu	[4,2; 26,8]	[4,2; 26,8]

IRC: Neovisno ocjenjivačko povjerenstvo; HR (engl. *hazard ratio*): omjer hazarda; CI (engl. *confidence interval*): interval pouzdanosti; NP: ne može se procijeniti; CMH: Cochran-Mantel-Haenszelov

*Prema modificiranim Lugano kriterijima iz 2014. godine: Potpun odgovor prema nalazima PET-CT oslikavanja trebalo je potvrditi testiranjem koštane srži. Djelomičan odgovor prema nalazima PET-CT oslikavanja morao je ispunjavati i kriterije za PET-CT oslikavanje i kriterije za CT oslikavanje.

**6 - 8 tjedana nakon 1. dana 6. ciklusa ili posljednje doze ispitivane terapije

***Stratifikacija prema trajanju odgovora na prethodnu terapiju (≤ 12 mjeseci naspram > 12 mjeseci)

Ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) bilo je eksploracijska mjera ishoda koja nije bila kontrolirana za pogrešku tipa 1. Medijan OS-a u skupini koja je primala Polivy + BR iznosio je 12,4 mjeseca (95% CI: 9,0; NP) naspram 4,7 mjeseci (95% CI: 3,7; 8,3) u kontrolnoj skupini. Neprilagođen procijenjeni HR za OS iznosio je 0,42. Kada se uzme u obzir utjecaj početnih kovarijabli, prilagođeni HR za OS bio je 0,59. Kovarijable su uključivale primarni refraktorni status, broj prethodnih terapijskih linija, međunarodni prognostički indeks (engl. *international prognostic index*, IPI) i prethodno presađivanje matičnih stanica.

Preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema ocjeni ispitivača bilo je eksploracijska mjera ishoda koja nije bila kontrolirana za pogrešku tipa 1. Medijan PFS-a u skupini

koja je primala Polivy + BR iznosio je 7,6 mjeseci (95% CI: 6,0; 17,0) naspram 2,0 mjeseci (95% CI: 1,5; 3,7) u kontrolnoj skupini. Neprilagođen procijenjeni HR za PFS iznosio je 0,34.

Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, u bolesnika liječenih polatuzumab vedotinom može doći do imunskog odgovora. U svim skupinama u ispitivanju GO29365, 8 od 134 bolesnika (6,0%) bilo je pozitivno na protutijela na polatuzumab vedotin u jednoj ili više vremenskih točaka nakon početka ispitivanja. U sedam je kliničkih ispitivanja 14 od 536 bolesnika (2,6%) bilo pozitivno na protutijela na polatuzumab vedotin u jednoj ili više vremenskih točaka nakon početka ispitivanja. Zbog ograničenog broja bolesnika pozitivnih na protutijela na polatuzumab vedotin ne mogu se donijeti zaključci o mogućem učinku imunogenosti na djelotvornost ili sigurnost.

Rezultati testova imunogenosti uvelike ovise o nekoliko faktora, uključujući osjetljivost i specifičnost testa, metodologiju testiranja, rukovanje uzorcima, vrijeme prikupljanja uzoraka, istodobnu primjenu drugih lijekova i podležću bolest. Zbog toga usporedba incidencije protutijela na polatuzumab vedotin s incidencijom protutijela na druge lijekove može navesti na krivi trag.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Polivy u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju novotvorina zrelih B-stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Izloženost MMAE-u konjugiranom s protutijelom (acMMAE) u plazmi povećavala se proporcionalno dozi u rasponu doza polatuzumab vedotina od 0,1 do 2,4 mg/kg. Srednja vrijednost maksimalne koncentracije (C_{max}) acMMAE-a nakon prve doze polatuzumab vedotina od 1,8 mg/kg iznosila je 803 (\pm 233) ng/ml, a područje ispod krivulje koncentracije kroz vrijeme od nulte vremenske točke do beskonačnosti (AUC_{inf}) iznosilo je 1860 (\pm 966) dan \cdot ng/ml. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, AUC acMMAE-a u 3. ciklusu povećao se približno 30% u odnosu na AUC u 1. ciklusu te je dosegao više od 90% AUC -a zabilježenog u 6. ciklusu. Terminalni poluvijek acMMAE-a u 6. ciklusu iznosio je približno 12 dana (95% CI: 8,1 - 19,5 dana). Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, predviđena koncentracija acMMAE-a na kraju 6. ciklusa iznosi približno 80% teoretske vrijednosti u stanju dinamičke ravnoteže. Izloženost nekonjugiranom MMAE-u, citotoksičnoj sastavnici polatuzumab vedotina, povećavala se proporcionalno dozi u rasponu doza polatuzumab vedotina od 0,1 do 2,4 mg/kg. Plazmatske koncentracije MMAE-a slijedile su kinetiku ograničenu brzinom nastanka. Nakon prve doze polatuzumab vedotina od 1,8 mg/kg, C_{max} je iznosio 6,82 (\pm 4,73) ng/ml, vrijeme do maksimalne plazmatske koncentracije približno 2,5 dana, a terminalni poluvijek približno 4 dana. Plazmatska izloženost nekonjugiranom MMAE-u iznosi < 3% izloženosti acMMAE-u. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, nakon ponovljene primjene svaka tri tjedna dolazi do smanjenja plazmatske izloženosti nekonjugiranom MMAE-u (AUC).

Na temelju simulacija populacijske farmakokinetike, analizom osjetljivosti predviđeno je povećanje izloženosti nekonjugiranom MMAE-u za 27% u bolesnika tjelesne težine veće od 100 kg.

Apsorpcija

Polivy se primjenjuje intravenskom infuzijom. Nisu provedena ispitivanja s drugim putovima primjene.

Distribucija

Procijenjeni centralni volumen distribucije acMMAE-a na temelju populacijske farmakokinetike iznosio je 3,15 l, što je približno odgovaralo plazmatskom volumenu. MMAE se *in vitro* umjereno vezuje (71 - 77%) za proteine u ljudskoj plazmi. MMAE se ne nakuplja u značajnoj mjeri u ljudskim eritrocitima *in vitro*; omjer količine u krvi i plazmi iznosi 0,79 - 0,98.

Podaci *in vitro* ukazuju na to da je MMAE supstrat P-gp-a, ali ne inhibira P-gp u klinički relevantnim koncentracijama.

Biotransformacija

U bolesnika se očekuje katabolizam polatuzumab vedotina, kojim dolazi do nastanka malih peptida, aminokiselina, nekonjugiranog MMAE-a i katabolita povezanih s nekonjugiranim MMAE-om. Nisu se određivale razine metabolita MMAE-a u ljudskoj plazmi.

Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da je MMAE supstrat CYP3A4/5, ali ne inducira glavne CYP enzime. MMAE je slab inhibitor CYP3A4/5 ovisan o vremenu, ali ne dovodi do kompetitivne inhibicije CYP3A4/5 pri klinički relevantnim koncentracijama.

MMAE ne inhibira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2D6.

Eliminacija

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, konjugat (acMMAE) se prvenstveno eliminira nespecifičnim linearnim klirensom, uz vrijednost od 0,9 l na dan. Ispitivanja *in vivo* na štakorima koji su primali polatuzumab vedotin (s radiooznačenim MMAE-om) pokazala su da se većina radioaktivnosti izlučuje kroz feces, a manji dio kroz mokraću.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenila farmakokinetika polatuzumab vedotina u pedijatrijskoj populaciji (dob < 18 godina).

Starije osobe

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi podataka prikupljenih u bolesnika u dobi od 20 do 89 godina, dob nije utjecala na farmakokinetiku acMMAE-a ni nekonjugiranog MMAE-a. Nije primijećena značajna razlika u farmakokinetici acMMAE-a i nekonjugiranog MMAE-a između bolesnika u dobi od < 65 godina (n=187) i onih u dobi od ≥ 65 godina (n=273).

Oštećenje funkcije bubrega

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, izloženost acMMAE-u i nekonjugiranom MMAE-u u bolesnika s blagim (CrCL: 60 - 89 ml/min, n=161) ili umjerenim (CrCL: 30 - 59 ml/min; n=109) oštećenjem bubrene funkcije slična je onoj u bolesnika s normalnom bubrenom funkcijom (CrCL ≥ 90 ml/min, n=185). Nema dovoljno podataka da bi se ocijenio utjecaj teškog oštećenja bubrene funkcije (CrCL: 15 - 29 ml/min; n=3) na farmakokinetiku. Nema dostupnih podataka o primjeni u bolesnika koji su u terminalnoj fazi bubrene bolesti i/ili na dijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, izloženost acMMAE-u u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (AST ili ALT > 1,0 do 2,5 × GGN ili ukupni bilirubin > 1,0 do 1,5 × GGN; n=54) slična je kao u bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom (n=399), dok je AUC nekonjugiranog MMAE-a 40% veći.

Nema dovoljno podataka da bi se ocijenio utjecaj umjerenog oštećenja jetrene funkcije (ukupni bilirubin $> 1,5 - 3 \times \text{GGN}$; $n=2$) na farmakokinetiku. Nema dostupnih podataka o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije ili presađenom jetrom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sistemska toksičnost

Predominantni sistemski toksični učinci povezani s primjenom MMAE-a i polatuzumab vedotina u štakora i makaki majmuna uključivali su reverzibilnu toksičnost za koštanu srž i s time povezane učinke na periferne krvne stanice.

Genotoksičnost

Nisu provedena posebna ispitivanja mutagenosti polatuzumab vedotina. MMAE nije bio mutagen u bakterijskom testu reverzne mutacije (Amesov test) ni u testu mutacija na stanicama mišjeg limfoma (L5178Y).

MMAE je ostvario genotoksične učinke u mikronukleusnom testu na koštanoj srži štakora, vjerojatno aneugenim mehanizmom. Taj je mehanizam u skladu s farmakološkim učinkom MMAE-a kao tvari koja narušava funkciju mikrotubula.

Kancerogenost

Nisu provedena posebna ispitivanja kancerogenosti polatuzumab vedotina i/ili MMAE-a.

Poremećaj plodnosti

Nisu provedena posebna ispitivanja utjecaja polatuzumab vedotina na plodnost životinja. Međutim, rezultati 4-tjednog ispitivanja toksičnosti na štakorima ukazuju na mogući štetan utjecaj polatuzumab vedotina na reproduktivnu funkciju i plodnost mužjaka. Degeneracija sjemenih kanalića nije se povukla nakon 6-tjednog razdoblja bez primjene lijeka, a bila je u korelaciji sa smanjenom masom testisa i makroskopskim nalazom malih i/ili mekih testisa pri nekropsiji provedenoj radi ocjene reverzibilnosti učinaka u mužjaka koji su primali dozu od $\geq 2 \text{ mg/kg}$.

Reproduktivna toksičnost

Nisu provedena posebna ispitivanja teratogenosti polatuzumab vedotina na životinjama. Međutim, primjena MMAE-a u dozi od $0,2 \text{ mg/kg}$ skotnim ženjkama štakora uzrokovala je smrt zametka i malformacije ploda (uključujući protruziju jezika, malrotaciju ekstremiteta, gastroshizu i agnatiiju). Sistemska izloženost MMAE-u (AUC) u štakora nakon primjene doze od $0,2 \text{ mg/kg}$ iznosila je približno 50% AUC-a u bolesnika koji su primali preporučenu dozu lijeka Polivy od $1,8 \text{ mg/kg}$ svakih 21 dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

sukcinatna kiselina
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
saharoza
polisorbat 20 (E 432)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek ne smije miješati niti razrjeđivati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

2 godine

Rekonstituirana otopina

S mikrobiološkog stanovišta, rekonstituiranu otopinu treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika. Rekonstituirani lijek ne bi se smio čuvati dulje od 24 sata u hladnjaku (2°C - 8°C), osim u slučajevima kada je rekonstitucija provedena u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima. Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituirane otopine tijekom najviše 72 sata u hladnjaku (2°C - 8°C) te tijekom najviše 24 sata na sobnoj temperaturi (9°C - 25°C).

Razrijeđena otopina

S mikrobiološkog stanovišta, pripremljenu otopinu za infuziju treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika. Razrijeđeni lijek ne bi se smio čuvati dulje od 24 sata u hladnjaku (2°C - 8°C), osim u slučajevima kada je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima. Kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine za infuziju dokazana je tijekom razdoblja navedenih u Tablici 6. Razrijeđena otopina lijeka Polivy mora se baciti ako vrijeme čuvanja premaši razdoblja navedena u Tablici 6.

Tablica 6 Razdoblja tijekom kojih je dokazana kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine za infuziju

Sredstvo za razrjeđivanje upotrijebljeno za pripremu otopine za infuziju	Uvjeti čuvanja otopine za infuziju ¹
Otopina natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%)	Do 24 sata u hladnjaku (2°C - 8°C) ili do 4 sata na sobnoj temperaturi (9°C - 25°C)
Otopina natrijeva klorida od 4,5 mg/ml (0,45%)	Do 72 sata u hladnjaku (2°C - 8°C) ili do 8 sati na sobnoj temperaturi (9°C - 25°C)
Otopina glukoze (5%)	Do 72 sata u hladnjaku (2°C - 8°C) ili do 8 sati na sobnoj temperaturi (9°C - 25°C)

¹ Da bi se osigurala stabilnost lijeka, navedena vremena čuvanja ne smiju se prekoračiti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica volumena 20 ml (bezbojno staklo tipa 1), zatvorena čepom (laminiranim fluorosmolom) i aluminijskim zatvaračem s plastičnom *flip-off* kapičicom, koja sadrži 140 mg polatuzumab vedotina. Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opće mjere opreza

Polivy sadrži citotoksičnu sastavnicu. Mora se primjenjivati pod nadzorom liječnika koji ima iskustva s primjenom citotoksičnih lijekova. Potrebno je pridržavati se postupaka za pravilno rukovanje i zbrinjavanje antineoplastičnih i citotoksičnih lijekova.

Rekonstituirani lijek ne sadrži konzervanse i namijenjen je za primjenu samo jedne doze. Tijekom rukovanja ovim lijekom treba se cijelo vrijeme pridržavati odgovarajuće aseptične tehnike.

Polivy se prije primjene mora rekonstituirati sterilnom vodom za injekcije i razrijediti dodavanjem u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), otopinu natrijeva klorida za injekciju od 4,5 mg/ml (0,45%) ili 5%-tnu otopinu glukoze.

Rekonstituirana otopina i otopina za infuziju ne smiju se zamrzavati niti izlagati izravnoj sunčevoj svjetlosti.

Upute za rekonstituciju

1. Sterilnom štrcaljkom polako injicirajte 7,2 ml sterilne vode za injekcije u bočicu sa 140 mg lijeka Polivy kako biste dobili jednodoznu otopinu koja sadrži polatuzumab vedotin u koncentraciji od 20 mg/ml. Usmjerite mlaz prema stijenci bočice, a ne izravno u liofilizirani kolačić.
2. Nježno okrećite bočicu dok se prašak potpuno ne otopi. Nemojte je tresti.
3. Pregledajte rekonstituiranu otopinu kako biste utvrdili je li promijenila boju i sadrži li čestice. Rekonstituirana otopina treba biti bezbojna do svjetlosmeđa, bistra do blago opalescentna te ne smije sadržavati vidljive čestice. Nemojte upotrijebiti rekonstituiranu otopinu ako je promijenila boju, ako je mutna ili ako sadrži vidljive čestice.

Upute za razrjeđivanje

1. Polivy se mora razrijediti do konačne koncentracije od 0,72 - 2,7 mg/ml u vrećici za intravensku infuziju volumena najmanje 50 ml, koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml, otopinu natrijeva klorida za injekciju od 4,5 mg/ml ili 5%-tnu otopinu glukoze.
2. Odredite potreban volumen rekonstituirane otopine koncentracije 20 mg/ml na temelju željene doze (vidjeti u nastavku):

$$\text{Ukupna doza lijeka Polivy (ml) koju treba dodatno razrijediti} = \frac{\text{doza lijeka Polivy (mg/kg)} \times \text{tjelesna težina bolesnika (kg)}}{\text{koncentracija rekonstituirane otopine u bočici (20 mg/ml)}}$$

3. Sterilnom štrcaljkom izvucite potreban volumen rekonstituirane otopine iz bočice lijeka Polivy i dodajte ga u vrećicu za intravensku infuziju. Bacite svu neupotrijebljenu otopinu koja je preostala u bočici.
4. Nježno promiješajte sadržaj vrećice za intravensku infuziju polako je okrećući. Nemojte je tresti.
5. Provjerite ima li u vrećici za intravensku infuziju čestica i bacite je ako ih ima.

Izbjegavajte prevoženje pripremljene otopine za infuziju jer tresenje tijekom prijevoza može dovesti do stvaranja agregata. Ako će se pripremljena infuzija prevoziti, uklonite zrak iz infuzijske vrećice i ograničite prijevoz na 30 minuta na sobnoj temperaturi (9°C - 25°C) odnosno 24 sata u hladnjaku (2°C - 8°C). Ako se iz vrećice ukloni zrak, za točno doziranje tijekom infuzije bit će potreban infuzijski set opremljen šiljkom s odzračnikom. Ukupno vrijeme čuvanja plus prijevoza razrijeđenog lijeka ne smije premašiti vrijeme čuvanja navedeno u Tablici 6 (vidjeti dio 6.3).

Polivy se mora primijeniti kroz posebnu infuzijsku liniju opremljenu sterilnim, nepirogenim, ugrađenim ili pričvršnim filtrom male sposobnosti vezanja proteina (veličina pora: 0,2 ili 0,22 mikrometra) i kateterom.

Polivy je kompatibilan s vrećicama za intravensku infuziju kod kojih su dijelovi koji dolaze u doticaj s lijekom izrađeni od polivinilklorida (PVC) ili poliolefina, kao što su polietilen (PE) i polipropilen. Uz to, nisu opažene ni inkompatibilnosti između lijeka Polivy i infuzijskih kompleta ili infuzijskih pomagala kod kojih su dijelovi koji dolaze u doticaj s lijekom izrađeni od PVC-a, PE-a, poliuretana, polibutadiena, akrilonitril-butadien-stirena, polikarbonata, polieteruretana, fluoriranog etilen propilena ili politetrafluoretilena, kao ni između lijeka Polivy i filtarskih membrana načinjenih od polietersulfona ili polisulfona.

Zbrinjavanje

Polivy je namijenjen samo za jednokratnu primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1388/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16. siječnja 2020.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Švicarska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a stavku 4. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi dodatno potvrdio sigurnost i djelotvornost polatuzumab vedotina u kombinaciji s BR-om, nositelj odobrenja mora dostaviti primarno izvješće o kliničkom ispitivanju za ispitivanje GO29365, uključujući primarnu analizu skupine H (n=64) te objedinjenu analizu skupine G (n=42) i skupine H (n=64).	3. tromjesečje 2020.
Kako bi osigurao daljnje dokaze o sigurnosti i djelotvornosti polatuzumab vedotina u liječenju DLBCL-a, nositelj odobrenja mora provesti randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje GO39942 radi ocjene polatuzumab vedotina u kombinaciji s protokolom R-CHP (rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, prednizon) u odnosu na protokol R-CHOP u bolesnika s prethodno neliječenim difuznim B-velikostaničnim limfomom.	4. tromjesečje 2021.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Polivy 140 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
polatuzumab vedotin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 140 mg polatuzumab vedotina.
Nakon rekonstitucije jedan ml sadrži 20 mg polatuzumab vedotina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sukcinatna kiselina, natrijev hidroksid, saharoza, polisorbit 20.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično
Ne tresti

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku
Ne zamrzavati
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1388/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Polivy 140 mg prašak za koncentrat
polatuzumab vedotin
Intravenski

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za IV primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

140 mg

6. DRUGO

Ne tresti
Citotoksično

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Polivy 140 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju polatuzumab vedotin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Polivy i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Polivy
3. Kako se Polivy primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Polivy
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Polivy i za što se koristi

Što je Polivy

Polivy je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar polatuzumab vedotin.

Za što se Polivy koristi

Polivy se daje za liječenje "difuznog B-velikostaničnog limfoma" koji se vratio ili se nije poboljšao uz najmanje jednu prethodnu terapiju te u slučajevima kada nije moguće provesti presađivanje matičnih stanica.

Difuzni B-velikostanični limfom je rak koji se razvija iz B-limfocita, koji se nazivaju i B-stanicama. Oni su jedna vrsta krvnih stanica.

Kako Polivy djeluje

Djelatna tvar u lijeku Polivy sastoji se od monoklonskog protutijela vezanog za MMAE, tvar koja može uništiti stanice raka. Monoklonsko protutijelo iz lijeka vezuje se za ciljni receptor na B-stanicama. Nakon što se veže za B-stanice, lijek u njih otpušta MMAE i uništava ih.

S kojim se drugim lijekovima Polivy daje

Polivy se daje u kombinaciji s još dva lijeka za liječenje raka, koji se zovu rituksimab i bendamustin.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Polivy

Ne smijete primiti Polivy

- ako ste alergični na polatuzumab vedotin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Polivy.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Polivy ako se bilo što od sljedećega odnosi na Vas (ili ako niste sigurni):

- ako ste ikada imali tegoba s mozgom ili živcima, kao što su:
 - poteškoće s pamćenjem
 - poteškoće s kretanjem ili osjetima u tijelu, poput trnaca i bockanja, žarenja, boli i nelagode uzrokovane čak i laganim dodirrom
 - tegobe s vidom
- ako ste ikada imali jetrenih tegoba
- ako mislite da imate infekciju ili ako ste imali dugotrajne ili opetovane infekcije poput herpesa (pogledajte odlomak 'Infekcije' u dijelu 4.)
- ako trebate primiti cjepivo ili ako znate da ćete ga možda trebati primiti u bliskoj budućnosti

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom prije nego primite Polivy.

Obratite pozornost na sljedeće nuspojave

Polivy može uzrokovati neke ozbiljne nuspojave o kojima odmah morate obavijestiti svog liječnika ili medicinsku sestru. One uključuju sljedeće:

Mijelosupresija

Mijelosupresija je stanje kod kojega je proizvodnja krvnih stanica smanjena, zbog čega je smanjen i broj crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica te krvnih pločica. Liječnik će provesti krvne pretrage kako bi provjerio Vašu krvnu sliku.

Odmah se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri:

- ako se pojave zimica ili drhtanje
- ako imate vrućicu
- ako imate glavobolje
- ako osjećate umor
- ako imate omaglicu
- ako izgledate blijedo
- ako primijetite neuobičajeno krvarenje, modrice ispod kože, krvarenje nakon vađenja krvi koje traje dulje nego inače ili krvarenje iz desni

Periferna neuropatija

Odmah se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo kakve promjene u osjetljivosti kože, osobito na šakama ili stopalima, kao što su:

- utrnulost
- trnci
- osjećaj žarenja
- bol
- nelagoda ili slabost

Ako ste imali bilo koji od tih simptoma prije liječenja lijekom Polivy, odmah se obratite svom liječniku ako primijetite bilo kakve promjene u njima.

Ako imate simptome periferne neuropatije, liječnik će Vam možda smanjiti dozu.

Infekcije

Iako se znakovi i simptomi infekcija razlikuju od osobe do osobe, odmah se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako se pojave simptomi infekcije kao što su:

- vrućica
- kašalj
- bol u prsnom košu
- umor
- bolan osip
- grlobolja
- žareća bol pri mokrenju
- slabost ili opće loše osjećanje

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

PML je vrlo rijetka i po život opasna infekcija u mozgu koja se javila u jednog bolesnika liječenog lijekom Polivy u kombinaciji s bendamustinom i još jednim lijekom koji se zove obinutuzumab.

Odmah se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite:

- gubitak pamćenja
- poteškoće s govorom
- poteškoće s hodanjem
- tegobe s vidom

Ako ste imali bilo koji od tih simptoma prije liječenja lijekom Polivy, odmah se obratite svom liječniku ako primijetite bilo kakve promjene u njima. Možda će Vam biti potrebno liječenje.

Sindrom tumorske lize

Kod nekih osoba može doći do neuobičajenih razina nekih tvari u krvi (kao što su kalij i mokraćna kiselina) zbog brze razgradnje stanica raka tijekom liječenja. To se naziva sindromom tumorske lize. Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra provest će krvne pretrage kako bi provjerili imate li navedeno stanje.

Reakcije povezane s infuzijom

Mogu se javiti reakcije povezane s infuzijom te alergijske ili anafilaktičke (teže alergijske) reakcije. Vaš liječnik ili medicinska sestra nadzirat će Vas tijekom infuzije i još 30 do 90 minuta nakon toga, kako bi uočili moguće nuspojave. Ako se kod Vas pojavi bilo koja ozbiljna reakcija, Vaš će liječnik možda prekinuti liječenje lijekom Polivy.

Oštećenje jetre

Ovaj lijek može uzrokovati upalu ili oštećenje jetrenih stanica koje utječe na normalnu funkciju jetre. Oštećene stanice jetre mogu u krvotok otpuštati velike količine određenih tvari (jetrenih enzima i bilirubina), što se može utvrditi krvnim pretragama.

U većini slučajeva nema nikakvih simptoma, ali odmah se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako se pojavi:

- žuta boja kože i bjeloočnica (žutica)

Liječnik će krvnom pretragom ocijeniti jetrenu funkciju prije liječenja i redovito tijekom liječenja.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije primjenjivati u djece ili osoba mlađih od 18 godina. Naime, nema informacija o njegovoj primjeni u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Polivy

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli početi uzimati bilo koje druge lijekove, uključujući one koje ste nabavili bez recepta i biljne lijekove.

Kontracepcija (žene i muškarci)

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 9 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Polivy.
Muškarci moraju koristiti kontracepciju tijekom liječenja i još 6 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Polivy.

Trudnoća

Važno je da prije i tijekom liječenja obavijestite svog liječnika ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću. Naime, Polivy može utjecati na zdravlje Vašeg djeteta. Ne smijete primati ovaj lijek ako ste trudni, osim ako Vi i Vaš liječnik ne odlučite da korist liječenja za Vas nadmašuje mogući rizik za nerođeno dijete.

Dojenje

Nemojte dojiti dok primete Polivy jer se male količine tog lijeka mogu izlučiti u majčino mlijeko.

Plodnost

Muškarcima koji se liječe ovim lijekom savjetuje se da prije liječenja sačuvaju i pohrane uzorke sperme.

Upravljanje vozilima i strojevima

Polivy malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima, vožnje bicikla ili rukovanja bilo kakvim alatima ili strojevima. Ako se kod Vas pojavi reakcija povezana s infuzijom, ako dođe do oštećenja živaca ili ako osjećate umor, slabost ili omaglicu (pogledajte dio 4.), nemojte upravljati vozilima, voziti bicikl niti rukovati alatima ili strojevima dok se reakcija ne povuče.

Pogledajte dio 4. za više informacija o nuspojavama.

Polivy sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se Polivy primjenjuje

Polivy se daje pod nadzorom liječnika koji ima iskustva s primjenom takvih terapija. Daje se u venu, kao drip u trajanju od 90 minuta.

Koliko se lijeka Polivy daje

Doza ovog lijeka ovisi o Vašoj tjelesnoj težini.

- Uobičajena početna doza je 1,8 mg po kilogramu tjelesne težine.

- Ako imate perifernu neuropatiju, liječnik će Vam možda smanjiti dozu na 1,4 mg po kilogramu tjelesne težine.

Primit ćete 6 ciklusa liječenja lijekom Polivy u kombinaciji s još dva lijeka, koji se zovu rituksimab i bendamustin.

Svaki ciklus traje 21 dan.

Ako ste propustili dozu lijeka Polivy

Ako propustite doći na termin, odmah dogovorite novi. Da bi liječenje postiglo puni učinak, vrlo je važno da ne propustite nijednu dozu.

Ako prestanete primati Polivy

Nemojte prekinuti liječenje lijekom Polivy ako o tome prethodno niste razgovarali sa svojim liječnikom. Naime, prekid liječenja mogao bi dovesti do pogoršanja Vašeg stanja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod primjene ovog lijeka prijavljene su sljedeće nuspojave:

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda će Vam biti potrebno hitno liječenje. Može se raditi o pojavi novih ili promjeni postojećih simptoma.

- vrućica i zimica
- osip/koprivnjača
- teške infekcije
- upala pluća (plućna infekcija)
- infekcija virusom herpesa
- virusne infekcije
- neuobičajeno krvarenje ili potkožne modrice
- gubitak pamćenja, otežan govor, poteškoće s hodanjem ili tegobe s vidom
- žuta boja kože ili bjeloočnica

Ostale nuspojave

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- vrućica ili zimica
- kašalj
- povraćanje
- upala pluća (plućna infekcija)
- proljev ili zatvor
- mučnina
- bol u trbuhu
- umor (anemija)
- gubitak teka

- svrbež
- gubitak tjelesne težine
- reakcije povezane s infuzijom
- prehlada
- infekcija virusom herpesa
- omaglica
- neuobičajeni osjeti

Česte

- teške infekcije
- virusne infekcije
- poteškoće s hodanjem
- upala pluća
- povišene razine jetrenih enzima
- bol u zglobovima

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine

Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Polivy

Polivy će čuvati zdravstveni radnici u bolnici ili klinici. Uvjeti čuvanja su sljedeći:

- Lijek čuvati izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake "Rok valjanosti" ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
- Ne zamrzavati.
- Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Polivy sadrži

- Djelatna tvar je polatuzumab vedotin. Jedna bočica sadrži 140 miligrama (mg) polatuzumab vedotina. Nakon pripreme za primjenu jedan mililitar (ml) sadrži 20 mg polatuzumab vedotina.
- Drugi sastojci su sukcinatna kiselina, natrijev hidroksid, saharoza, polisorbit 20. Pogledajte odlomak „Polivy sadrži natrij“ u dijelu 2.

Kako Polivy izgleda i sadržaj pakiranja

Polivy prašak za koncentrat za otopinu za infuziju je bijeli do sivkasto-bijeli kolačić koji dolazi u staklenoj bočici.

Jedno pakiranje lijeka Polivy sadži jednu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Hrvatska

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u siječnju 2020.

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Treba razmotriti postupke za pravilno rukovanje protutumorskim lijekovima i njihovo zbrinjavanje.

Upute za rekonstituciju

1. Sterilnom štrcaljkom polako injicirajte 7,2 ml sterilne vode za injekcije u bočicu sa 140 mg lijeka Polivy kako biste dobili jednodoznu otopinu koja sadrži polatuzumab vedotin u koncentraciji od 20 mg/ml. Usmjerite mlaz prema stijenci bočice, a ne izravno u liofilizirani kolačić.
2. Nježno okrećite bočicu dok se prašak potpuno ne otopi. Nemojte je tresti.
3. Pregledajte rekonstituiranu otopinu kako biste utvrdili je li promijenila boju i sadrži li čestice. Rekonstituirana otopina treba biti bezbojna do svjetlosmeđa, bistra do blago opalescentna te ne smije sadržavati vidljive čestice. Nemojte upotrijebiti rekonstituiranu otopinu ako je promijenila boju, ako je mutna ili ako sadrži vidljive čestice.

Upute za razrjeđivanje

1. Polivy se mora razrijediti do konačne koncentracije od 0,72 - 2,7 mg/ml u vrećici za intravensku infuziju volumena najmanje 50 ml, koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml, otopinu natrijeva klorida za injekciju od 4,5 mg/ml ili 5%-tnu otopinu glukoze.
2. Odredite potreban volumen rekonstituirane otopine koncentracije 20 mg/ml na temelju željene doze (vidjeti u nastavku):

$$\text{Ukupna doza lijeka Polivy (ml) koju treba dodatno razrijediti} = \frac{\text{doza lijeka Polivy (mg/kg)} \times \text{tjelesna težina bolesnika (kg)}}{\text{koncentracija rekonstituirane otopine u bočici (20 mg/ml)}}$$

3. Sterilnom štrcaljkom izvucite potreban volumen rekonstituirane otopine iz bočice lijeka Polivy i dodajte ga u vrećicu za intravensku infuziju. Bacite svu neupotrijebljenu otopinu koja je preostala u bočici.
4. Nježno promiješajte sadržaj vrećice za intravensku infuziju polako je okrećući. Nemojte je tresti.
5. Provjerite ima li u vrećici za intravensku infuziju čestica i bacite je ako ih ima.

Rekonstituirana otopina

S mikrobiološkog stanovišta, rekonstituiranu otopinu treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika. Rekonstituirani lijek ne bi se smio čuvati dulje od 24 sata u hladnjaku (2°C - 8°C), osim u slučajevima kada je rekonstitucija provedena u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima. Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituirane otopine tijekom najviše 72 sata u hladnjaku (2°C - 8°C) te tijekom najviše 24 sata na sobnoj temperaturi (9°C - 25°C).

Razrijeđena otopina

S mikrobiološkog stanovišta, pripremljenu otopinu za infuziju treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika. Razrijeđeni lijek ne bi se smio čuvati dulje od 24 sata u hladnjaku (2°C - 8°C), osim u slučajevima kada je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima. Kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine za infuziju dokazana je tijekom razdoblja navedenih u Tablici 1. Razrijeđenu otopinu lijeka Polivy treba baciti ako vrijeme čuvanja premaši razdoblja navedena u Tablici 1.

Tablica 1 Razdoblja tijekom kojih je dokazana kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine za infuziju

Sredstvo za razrjeđivanje upotrijebljeno za pripremu otopine za infuziju	Uvjeti čuvanja otopine za infuziju¹
Otopina natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%)	Do 24 sata u hladnjaku (2°C - 8°C) ili do 4 sata na sobnoj temperaturi (9°C - 25°C)
Otopina natrijeva klorida od 4,5 mg/ml (0,45%)	Do 72 sata u hladnjaku (2°C - 8°C) ili do 8 sati na sobnoj temperaturi (9°C - 25°C)
Otopina glukoze (5%)	Do 72 sata u hladnjaku (2°C - 8°C) ili do 8 sati na sobnoj temperaturi (9°C - 25°C)

¹ Da bi se osigurala stabilnost lijeka, navedena vremena čuvanja ne smiju se prekoračiti.

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU UVJETNOG
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.