

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Polivy 30 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

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

### Polivy 140 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

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

Po rekonstytucji każdy ml zawiera 20 mg polatuzumabu wedotyny.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

Biała do szarawobiałej, liofilizowana masa.

## 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

## Dawkowanie

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

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

### *Opóźnienie lub pominięcie przyjęcia dawek leku*

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

### *Modyfikacje dawki*

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

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

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

<b>Nasilenie PN w 1. dniu dowolnego cyklu</b>	<b>Modyfikacja dawki</b>
Stopień 2-3	Wstrzymać podawanie produktu Polivy do czasu uzyskania poprawy do stopnia $\leq 1$ . Jeśli nasilenie PN zmniejszy się do stopnia $\leq 1$ w 14. dniu cyklu lub wcześniej, wznowić podawanie produktu Polivy w zmniejszonej na stałe dawce 1,4 mg/kg mc. Jeśli dawka leku została wcześniej zmniejszona do 1,4 mg/kg mc., zakończyć leczenie produktem Polivy. Jeśli nasilenie PN nie zmniejszy się do stopnia $\leq 1$ w 14. dniu cyklu lub wcześniej, zakończyć leczenie produktem Polivy.
Stopień 4	Zakończyć leczenie produktem leczniczym Polivy.

Modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia mielosupresji, patrz Tabela 2.

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

Nasilenie mielosupresji w 1. dniu dowolnego cyklu	Modyfikacja dawki <sup>1</sup>
Neutropenia stopnia 3,-4,	<p>Wstrzymać podawanie wszystkich leków do czasu, gdy ANC osiągnie wartość &gt; 1000/<math>\mu</math>l.</p> <p>Jeśli wartość ANC osiągnie &gt; 1000/<math>\mu</math>l w 7. dniu cyklu lub wcześniej, należy wznowić podawanie wszystkich leków bez jakiegokolwiek dodatkowego zmniejszania ich dawek.</p> <p>Jeśli wartość ANC osiągnie &gt; 1000/<math>\mu</math>l po 7. dniu cyklu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wznowić podawanie wszystkich leków zmniejszając dawkę bendamustyny z 90 mg/m<sup>2</sup> pc. do 70 mg/m<sup>2</sup> pc. lub z 70 mg/m<sup>2</sup> pc. do 50 mg/m<sup>2</sup> pc.</li> <li>• jeśli dawka bendamustyny została już wcześniej zmniejszona do 50 mg/m<sup>2</sup> pc., zakończyć leczenie.</li> </ul>
Małopłytkowość stopnia 3,-4,	<p>Wstrzymać podawanie wszystkich leków do czasu, gdy liczba płytek krwi osiągnie wartość &gt; 75 000/<math>\mu</math>l.</p> <p>Jeśli liczba płytek krwi osiągnie wartości &gt; 75 000/<math>\mu</math>l w 7. dniu cyklu lub wcześniej, wznowić podawanie wszystkich leków bez jakiegokolwiek zmniejszania ich dawki.</p> <p>Jeśli liczba płytek krwi osiągnie wartości &gt; 75 000/<math>\mu</math>l po 7. dniu cyklu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wznowić całe leczenie zmniejszając dawkę bendamustyny z 90 mg/m<sup>2</sup> pc. do 70 mg/m<sup>2</sup> pc. lub z 70 mg/m<sup>2</sup> pc. do 50 mg/m<sup>2</sup> pc.</li> <li>• jeśli dawka bendamustyny została już wcześniej zmniejszona do 50 mg/m<sup>2</sup> pc., zakończyć całe leczenie.</li> </ul>

<sup>1</sup>Jeśli pierwotną przyczyną jest chłoniak, zmniejszenie dawki bendamustyny może nie być konieczne.

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

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

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

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

##### *Zaburzenia czynności nerek*

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

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

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

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

## *Dzieci i młodzież*

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

## Sposób podawania

Produkt Polivy jest przeznaczony do podawania dożylnego.

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

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

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

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

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

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

## **4.3 Przeciwwskazania**

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

Aktywne, ciężkie zakażenie (patrz punkt 4.4).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Identyfikowalność

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

### Mielosupresja

U pacjentów leczonych produktem Polivy już w pierwszym cyklu leczenia zgłaszano występowanie poważnej i ciężkiej neutropenii oraz gorączki neutropenicznej. W programie badań klinicznych wymagane było profilaktyczne podanie czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) i dlatego należy je rozważyć. Po podaniu produktu Polivy może również wystąpić małopłytkowość lub niedokrwistość w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Przed każdym podaniem produktu leczniczego Polivy należy monitorować wyniki pełnej morfologii krwi. U pacjentów z neutropenią i (lub) małopłytkowością stopnia 3. lub stopnia 4. należy rozważyć częstsze monitorowanie parametrów laboratoryjnych i (lub) opóźnienie lub zakończenie podawania produktu Polivy (patrz punkt 4.2).

### Neuropatia obwodowa (PN)

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

### Zakażenia

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

### Ludzki wirus upośledzenia odporności (HIV)

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

### Immunizacja

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

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

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

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

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

### Reakcje związane z wlewem (IRR)

Produkt Polivy może powodować IRR, w tym także ciężkie. Opóźnione IRR stwierdzano nawet po 24 godzinach po podaniu produktu Polivy. Przed podaniem produktu Polivy należy zastosować lek przeciwhistaminowy i lek przeciwgorączkowy, a przez cały okres trwania wlewu należy dokładnie

monitorować pacjentów. W przypadku wystąpienia IRR należy przerwać wlew i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.2).

#### Toksyczny wpływ na zarodek i płód

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

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

#### Płodność

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

#### Pacjenci w podeszłym wieku

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

#### Toksyczny wpływ na wątrobę

U pacjentów leczonych produktem Polivy występowały ciężkie przypadki toksycznych działań na wątrobę, odpowiadające uszkodzeniu komórek wątrobowych, w tym zwiększeniu aktywności aminotransferaz i (lub) stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.8). Współwystępująca choroba wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych przed rozpoczęciem leczenia i jednocześnie stosowane produkty lecznicze mogą zwiększać to ryzyko. Należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych i stężenie bilirubiny (patrz punkt 4.2).

#### Substancje pomocnicze

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

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

Na podstawie symulacji farmakokinetyki opartej na modelach fizjologicznych (ang. *physiological-based pharmacokinetic*, PBPK) dotyczących uwalniania MMAE z polatuzumabu wedotyny stwierdzono, że silne inhibitory CYP3A4 i P-gp (np. ketokonazol) mogą zwiększać o 48% pole pod

krzywą (AUC) zależności stężenia nieskoniugowanej MMAE od czasu. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego leczenia z inhibitorem CYP3A4. Pacjenci otrzymujący jednocześnie silne inhibitory CYP3A4 (np. boceprewir, klarytromycynę, kobicystat, indynawir, itrakonazol, nefazodon, nelfinawir, pozakonazol, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, telitromycynę, worykonazol) powinni być ściślej monitorowani pod kątem występowania objawów działań toksycznych.

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

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

#### Interakcje między rytuksymabem i bendamustyną w skojarzeniu z polatuzumabem wedotyny

Polatuzumab wedotyny podawany w skojarzeniu z rytuksymabem i bendamustyną nie ma wpływu na farmakokinetykę (PK) tych leków. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji stwierdzono, że jednoczesne stosowanie rytuksymabu wiąże się ze zwiększeniem o 24% osoczowego AUC MMAE skoniugowanej z przeciwciałami (ang. *antibody conjugated MMAE*, acMMAE) oraz ze zmniejszeniem o 37% osoczowego AUC nieskoniugowanej MMAE. Dostosowanie dawki nie jest wymagane. Bendamustyna nie wpływa na osoczowe AUC acMMAE i nieskoniugowanej MMAE.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

#### *Kobiety*

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

#### *Mężczyźni*

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

### Ciąża

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

### Karmienie piersią

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



## Płodność

W badaniach przedklinicznych polatuzumab wedotyny wykazywał toksyczny wpływ na jądra i może zaburzać funkcje reprodukcyjne i płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3).

Dlatego mężczyznom leczonym produktem Polivy zaleca się posiadanie zebranych przed leczeniem zakonserwowanych próbek nasienia. Mężczyźni leczeni produktem Polivy nie powinni płodzić dziecka podczas leczenia produktem Polivy i 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Szacuje się, że w całym programie badań klinicznych produktu leczniczego Polivy, łącznie 1429 pacjentów otrzymało produkt Polivy. Działania niepożądane leku (ang. *adverse drug reactions*, ADR) opisane w tym punkcie występowały u wcześniej leczonych pacjentów z DLBCL (n=151) uczestniczących w głównym badaniu klinicznym GO29365, podczas leczenia i w okresie obserwacji (ang. *follow-up*). Grupa ta obejmuje pacjentów włączonych do fazy „run-in” (n=6), pacjentów zrandomizowanych (n=39) oraz pacjentów z rozszerzonej kohorty (n=106) do grupy otrzymującej Polivy w skojarzeniu z BR (n=39), których porównano z grupą pacjentów otrzymujących tylko BR (n=39). Mediana liczby cykli leczenia pacjentów przydzielonych do grup otrzymujących Polivy wynosiła 5, a w grupie leczonej BR 3 cykle.

U pacjentów leczonych produktem Polivy w skojarzeniu z BR najczęściej zgłaszanymi ADR ( $\geq 30\%$ ) były niedokrwistość (31,8%), małopłytkowość (32,5%), neutropenia (45,7%), biegunka (35,8%), nudności (33,1%) i neuropatia obwodowa (30,5%). Ciężkie działania niepożądane zgłoszono u 42,4% pacjentów leczonych produktem Polivy w skojarzeniu z BR. Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane zgłaszane u  $> 5\%$  pacjentów to gorączka neutropeniczna (10,6%), posocznica (9,9%), reakcje związane z wlewem (11,3%), zapalenie płuc (8,6%) oraz gorączka (7,9%).

ADR prowadzącym do zakończenia leczenia tym schematem u  $> 5\%$  pacjentów była małopłytkowość (6,0%).

#### Tabelaryczne zestawienie ADR występujących w badaniach klinicznych

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

**Tabela 4 Podsumowanie ADR występujących u pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL, którzy otrzymali produkt Polivy w skojarzeniu z BR**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Bardzo często	posocznica, zapalenie płuc <sup>a</sup> , infekcja górnych dróg oddechowych
Często	zakażenie wirusem opryszczki <sup>a</sup> , infekcja cytomegalowirusem
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo często	gorączka neutropeniczna, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, limfopenia
Często	pancytopenia
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	hipokaliemia, zmniejszone łaknienie
Często	hipokalcemia, hipoalbuminemia
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często	neuropatia obwodowa, zawroty głowy
Często	zaburzenia chodu, parestezje, niedoczulica
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często	zaburzenia widzenia
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo często	kaszel
Często	zapalenie płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	biegunka, nudności, zaparcia, wymioty, ból brzucha
Często	ból w nadbrzuszu
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	świąd
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Często	ból stawów
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	uczucie zmęczenia, gorączka, astenia
Często	dreszcze
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Bardzo często	zmniejszenie masy ciała
Często	zwiększona aktywność aminotransferaz, zwiększona aktywność lipazy, hipofosfatemia
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	
Bardzo często	reakcje związane z infuzją

<sup>a</sup> ADR zakończone zgonem

ADR występujące niezbyt często, rzadko, bardzo rzadko: brak

#### Opis wybranych działań niepożądanych

W grupach leczonych produktem Polivy w skojarzeniu z BR zgłoszono, występujące w stopniu 3 lub wyższym, neutropenię, małopłytkowość i niedokrwistość, odpowiednio u 40,4%, 25,8% i 12,6% pacjentów.

### *Mielosupresja*

W grupach otrzymujących produkt Polivy w skojarzeniu z BR 4% pacjentów zakończyło przyjmowanie produktu Polivy z powodu neutropenii w porównaniu do 2,6% pacjentów z grupy otrzymującej BR. Wystąpienie małopłytkowości doprowadziło do zakończenia leczenia u 7,9% pacjentów z grup otrzymujących produkt Polivy w skojarzeniu z BR i u 5,1% pacjentów z grupy otrzymującej BR. Żaden z pacjentów nie zakończył leczenia z powodu niedokrwistości ani w grupach otrzymujących produkt Polivy w skojarzeniu z BR, ani w grupie otrzymującej BR.

### *Neuropatia obwodowa (PN)*

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

### *Zakażenia*

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

### *Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)*

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

### *Toksyczny wpływ na wątrobę*

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

### *Toksyczny wpływ na układ pokarmowy*

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

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

### **4.9 Przedawkowanie**

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe; inne leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC37

#### Mechanizm działania

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

#### Działanie farmakodynamiczne

##### *Elektrofizjologia serca*

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego Polivy oceniano w międzynarodowym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu (GO29365), obejmującym kohortę 80 pacjentów wcześniej leczonych z powodu

DLBCL. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grup terapeutycznych, otrzymujących produkt Polivy w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) lub tylko BR przez sześć 21-dniowych cykli. Stratyfikacja pacjentów uwzględniała czas trwania odpowiedzi na ostatnią wcześniejszą terapię:  $\leq 12$  lub  $> 12$  miesięcy.

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

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

Wśród 80 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej produkt Polivy w skojarzeniu z BR (n = 40) lub tylko BR (n = 40), większość stanowiły osoby rasy białej (71%) i mężczyźni (66%). Mediana wieku wynosiła 69 lat (zakres: 30-86 lat). U 64 z 80 pacjentów (80%) stan sprawności (ang. *performance score*, PS) wg ECOG wynosił 0-1, a u 14 z 80 pacjentów (18%) PS wg ECOG wynosił 2. Większość pacjentów (98%) miało DLBCL bliżej nieokreślony (NOS). Łącznie 48% pacjentów miało DLBCL z aktywowanych komórek B (ang. *activated B-cell*, ABC), a 40% DLBCL z komórek B ośrodka rozmnażania (ang. *germinal center B-cell like*, GCB). Główne przyczyny, dla których pacjenci nie kwalifikowali się do HSCT obejmowały wiek (40%), niewystarczającą odpowiedź na terapię ratunkową (26%) i wcześniejsze niepowodzenie transplantacji (20%). Mediana liczby wcześniejszych terapii wyniosła 2 (zakres: 1-7), przy czym 29% (n = 23) pacjentów otrzymało wcześniej jedną terapię, 25% (n = 20) otrzymało 2 wcześniejsze terapie, a 46% (n = 37) otrzymało 3 lub więcej wcześniejszych terapii. Wszyscy pacjenci z wyjątkiem jednego pacjenta z grupy otrzymującej polatuzumab w skojarzeniu z BR w randomizowanym badaniu fazy II, nie byli wcześniej leczeni bendamustyną. U 80% pacjentów występowała choroba oporna na leczenie. U pacjentów, którzy otrzymywali polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z BR i mieli podwyższoną liczbę limfocytów CD3+, bezwzględna liczba limfocytów CD3+ wynosiła  $> 200$  komórek/ $\mu$ l odpowiednio u 95%, 79% oraz 83% pacjentów analizowanych przed rozpoczęciem leczenia (n=134), pod koniec leczenia (n=72) oraz 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (n=18).

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

**Tabela 5 Ocena skuteczności w badaniu GO29365 u wcześniej leczonych pacjentów z DLBCL**

	<b>Polivy + bendamustyna + rytuksymab N = 40</b>	<b>Bendamustyna + rytuksymab N = 40</b>
	<b>Mediana czasu obserwacji: 22 miesiące</b>	
<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy</b>		
Odsetek odpowiedzi całkowitych * (w ocenie IRC) po zakończeniu leczenia **		
Pacjenci z odpowiedzią (%)	16 (40,0)	7 (17,5)
Różnica w odsetku odpowiedzi (%) [95% CI]	22,5 [2,6; 40,2]	
Wartość p (test chi-kwadrat CMH ***)	0,0261	
<b>Główne drugorzędowe i eksploracyjne punkty końcowe</b>		
Czas trwania odpowiedzi (w ocenie badacza)		
Liczba pacjentów objętych analizą	28	13
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniem	17 (60,7)	11 (84,6)
Mediana DOR (95% CI), miesiące	10,3 (5,6; NE)	4,1 (2,6; 12,7)
HR [95% CI]	0,44 [0,20; 0,95]	
Wartość p (logarytmiczny test rang, ze stratyfikacją ***)	0,0321	
Całkowity odsetek odpowiedzi * (w ocenie badacza) po zakończeniu leczenia **		
Pacjenci z odpowiedzią (%) (CR, PR)	19 (47,5)	7 (17,5)
Różnica w odsetku odpowiedzi (%) [95% CI]	30,0 [9,5; 47,4]	
Wartość p (test chi-kwadrat CMH ***)	0,0036	
Odpowiedź całkowita (%) (CR)	17 (42,5)	6 (15,0)
Różnica w odsetku odpowiedzi (%) [95% CI]	27,5 [7,7; 44,7]	
Wartość p (test chi-kwadrat CMH ***)	0,0061	
Odpowiedź częściowa (%) (PR)	2 (5,0)	1 (2,5)
95% CI Cloppera-Pearsona	[0,6; 16,9]	[0,06; 13,2]
Najlepszy całkowity odsetek odpowiedzi * (w ocenie badacza)		
Pacjenci z odpowiedzią (%) (CR, PR)	28 (70,0)	13 (32,5)
Różnica w odsetku odpowiedzi (%) [95% CI]	37,5 [15,6; 54,7]	
Odpowiedź całkowita (%) (CR)	23 (57,5)	8 (20,0)
95% CI Cloppera-Pearsona	[40,9; 73,0]	[9,1; 35,7]
Odpowiedź częściowa (%) (PR)	5 (12,5)	5 (12,5)
95% CI Cloppera-Pearsona	[4,2; 26,8]	[4,2; 26,8]

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

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

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

\*\*\* Stratyfikacja uwzględniająca czas trwania odpowiedzi na wcześniejszą terapię ( $\leq 12$  miesięcy lub  $> 12$  miesięcy)

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

Eksploracyjnym punktem końcowym, niekontrolowanym prawdopodobieństwem popełnienia błędu pierwszego rodzaju był czas przeżycia wolny od progresji (PFS) oceniany przez badacza. Mediana

PFS w grupie otrzymującej Polivy w skojarzeniu z BR wyniosła 7,6 miesiąca (95% CI: 6,0; 17,0), w porównaniu do 2 miesięcy (95% CI: 1,5; 3,7) w grupie kontrolnej. Szacowany dla PFS nieskorygowany współczynnik HR wyniósł 0,34.

### Immunogenność

U pacjentów leczonych polatuzumabem wedotyny, podobnie jak w przypadku stosowania wszystkich białek terapeutycznych, istnieje możliwość wystąpienia odpowiedzi immunologicznej. We wszystkich grupach badania GO29365, u 8 ze 134 (6,0%) pacjentów uzyskano dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko polatuzumabowi wedotyny w jednym lub większej liczbie punktów czasowych po rozpoczęciu leczenia. W siedmiu badaniach klinicznych dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko polatuzumabowi wedotyny w co najmniej jednym punkcie czasowym po rozpoczęciu leczenia, stwierdzono u 14 z 536 (2,6%) pacjentów. Ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko polatuzumabowi wedotyny, nie można wyciągnąć wniosków dotyczących potencjalnego wpływu immunogenności na skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania leku.

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

### Dzieci i młodzież

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

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z tzw. procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody dotyczące tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym co najmniej raz w roku, a niniejsza ChPL zostanie w razie potrzeby zaktualizowana.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Ekspozycja na MMAE skoniugowaną z przeciwciałem (acMMAE) w osoczu zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 0,1 do 2,4 mg/kg mc. polatuzumabu wedotyny. Po pierwszej dawce 1,8 mg/kg mc. polatuzumabu wedotyny, średnie maksymalne stężenie acMMAE ( $C_{max}$ ) wyniosło 803 ( $\pm$  233) ng/ml, a pole pod krzywą zależności stężenia od czasu liczone od czasu zero do nieskończoności ( $AUC_{inf}$ ), wyniosło 1860 ( $\pm$ 966)  $dobę \cdot ng/ml$ . Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji stwierdzono, że  $AUC$  acMMAE w cyklu 3. zwiększyło się o około 30% w porównaniu z  $AUC$  w cyklu 1. i osiągnęło ponad 90%  $AUC$  w cyklu 6. Końcowy okres półtrwania acMMAE w cyklu 6. wyniósł około 12 dni (95% CI 8,1-19,5 dni). Na podstawie wyników analizy farmakokinetycznej populacji, przewidywane stężenie acMMAE na koniec 6. cyklu stanowi w przybliżeniu 80% wartości teoretycznego stężenia w stanie stacjonarnym.

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

Na podstawie symulacji farmakokinetyki populacji, analiza wrażliwości przewiduje u pacjentów o masie ciała powyżej 100 kg, zwiększenie ekspozycji na nieskoniugowaną MMAE o 27%.

## Wchłanianie

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

## Dystrybucja

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

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

## Metabolizm

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

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

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

## Eliminacja

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

## Dzieci i młodzież

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

## Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji pacjentów w wieku 20-89 lat stwierdzono, że wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę acMMAE i nieskoniugowanej MMAE. Nie obserwowano znamiennej różnicy w farmakokinetyce acMMAE i nieskoniugowanej MMAE u pacjentów w wieku < 65 lat (n = 187) i u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (n = 273).

## Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji stwierdzono, że u pacjentów z łagodnymi (CrCL 60-89 ml/min, n = 161) lub umiarkowanymi (CrCL 30- 59 ml/min, n = 109) zaburzeniami czynności nerek, ekspozycja na acMMAE i ekspozycja na nieskoniugowaną MMAE jest podobna jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CrCL ≥ 90 ml/min, n = 185). Brak wystarczających danych umożliwiających ocenę wpływu ciężkiego zaburzenia nerek (CrCL 15-29 ml/min, n = 3) na farmakokinetykę leku. Dane od pacjentów ze schyłkową chorobą nerek i (lub) pacjentów dializowanych nie są dostępne.



## Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji stwierdzono, że u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (AspaT lub AlAT > 1,0 do 2,5 × GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej > 1,0 do 1,5 × GGN, n = 54) ekspozycja na acMMAE jest podobna, natomiast AUC nieskoniugowanej MMAE jest o 40% większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (n = 399).

Brak wystarczających danych, aby ocenić wpływ umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej > 1,5-3 × GGN, n = 2) na farmakokinetykę leku. Dane od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub po transplantacji wątroby nie są dostępne.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Toksyczność układowa

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

#### Genotoksyczność

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

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

#### Rakotwórczość

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

#### Wpływ na płodność

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

#### Toksyczny wpływ na rozród

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

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

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

### 6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

30 miesięcy

Roztwór po rekonstytucji (rozpuszczeniu produktu)

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

Rozcieńczony roztwór

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji, należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie natychmiast zużyty, za czas i warunki jego przechowywania przed podaniem odpowiada użytkownik. Zwykle nie powinien być przechowywany dłużej niż przez 24 godziny w lodówce (2°C - 8°C), chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Przygotowany roztwór do infuzji wykazuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres podany w Tabeli 6. Rozcieńczony roztwór produktu Polivy należy wyrzucić, jeśli czas przechowywania przekracza wartości graniczne podane w Tabeli 6.

**Tabela 6 Warunki, w jakich przygotowany do infuzji roztwór wykazuje stabilność chemiczną i fizyczną**

<b>Rozcieńczalnik użyty do przygotowania roztworu do infuzji</b>	<b>Warunki przechowywania roztworu do infuzji<sup>1</sup></b>
Sodu chlorek 9 mg/ml (0,9%)	Do 72 godzin w lodówce (2°C - 8°C) lub do 4 godzin w temperaturze pokojowej (9°C - 25°C)
Sodu chlorek 4,5 mg/ml (0,45%)	Do 72 godzin w lodówce (2°C - 8°C) lub do 8 godzin w temperaturze pokojowej (9°C - 25°C)
5% Glukoza	Do 72 godzin w lodówce (2°C - 8°C) lub do 8 godzin w temperaturze pokojowej (9°C - 25°C)

<sup>1</sup> Aby zapewnić stabilność produktu nie należy przekraczać podanych czasów przechowywania.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Polivy 30 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji:

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

Polivy 140 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji:

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

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

Ogólne środki ostrożności

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

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

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

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

Instrukcja rekonstytucji (rozpuszczenia) produktu

- Polivy 30 mg: Za pomocą sterylnej strzykawki powoli wstrzyknąć 1,8 ml jałowej wody do wstrzykiwań do fiolki zawierającej 30 mg produktu Polivy, aby otrzymać roztwór z pojedynczą dawką leku, zawierający 20 mg/ml polatuzumabu wedotyny. Strumień należy skierować na ściankę fiolki, a nie bezpośrednio na liofilizowaną masę.
- Polivy 140 mg: Za pomocą sterylnej strzykawki powoli wstrzyknąć 7,2 ml jałowej wody do wstrzykiwań do fiolki zawierającej 140 mg produktu Polivy, aby otrzymać roztwór z pojedynczą dawką leku, zawierający 20 mg/ml polatuzumabu wedotyny. Strumień należy skierować na ściankę fiolki, a nie bezpośrednio na liofilizowaną masę.
- Delikatnie obracać fiolkę aż do całkowitego rozpuszczenia jej zawartości. Nie wstrząsać.

- Obejrzyć otrzymany roztwór pod kątem przebarwień i obecności cząstek - powinien być bezbarwny do lekko brązowego, klarowny do lekko opalizującego i nie powinien zawierać widocznych cząstek. Nie używać roztworu otrzymanego po rozpuszczeniu produktu, jeśli jest przebarwiony, mętny lub zawiera widoczne cząstki.

### Instrukcja rozcieńczenia produktu

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

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

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

Unikać przewożenia przygotowanego roztworu do infuzji, ponieważ wzburzenie roztworu może spowodować zlepianie się leku. Jeśli przygotowany roztwór do infuzji będzie transportowany, usunąć powietrze z worka infuzyjnego i ograniczyć transport do 30 minut w temperaturze pokojowej (9°C - 25°C) lub 24 godzin w lodówce (2°C - 8°C). Jeśli powietrze zostanie usunięte, należy użyć zestawu do infuzji wyposażonego w kolec z odpowietrznikiem, aby zapewnić precyzyjne podanie dawki leku podczas infuzji. Całkowity czas przechowywania wraz z transportem rozcieńczonego produktu nie powinien przekroczyć czasu przechowywania określonego w Tabeli 6 (patrz punkt 6.3).

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

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

### Usuwanie

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

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 stycznia 2020  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 grudnia 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

5 maja 2021

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