

Dawkowanie

POLIVY podawany jest w skojarzeniu z rytuksymabem i bendamustyną w 6 cyklach leczenia

Każdy cykl trwa 21 dni

	<p>Dzień 1.</p> <p>POLIVY 1,8 mg/kg + Rytuksymab 375 mg/m² + Bendamustyna 90 mg/m²</p>		<p>Dzień 2.</p> <p>Bendamustyna 90 mg/m²</p>		<p>6 CYKLI CO 21 DNI</p>
<p>3 tygodnie przerwy pomiędzy wlewami</p>					

POLIVY, rytuksymab, bendamustyna mogą być podawane w dowolnej kolejności

	<p>POLIVY jest przeznaczony do podawania dożylnego</p>		<p>Dawka leku zależy od masy ciała pacjenta</p>		<p>Nie należy przekraczać dawki POLIVY na cykl</p>
--	--	--	---	--	--

*Jeśli u pacjenta wystąpi neuropatia obwodowa, lekarz może zmniejszyć dawkę leku do 1,4 mg/kg mc.

Skrócona informacja o leku POLIVY

Nazwa handlowa (nazwa międzynarodowa): Polivy (polatuzumab wedotyny), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Skład i postać farmaceutyczna, dawka: 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.

Wskazania: Produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem jest wskazywany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Dawkowanie i sposób podawania: Produkt leczniczy Polivy musi być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z chorobami nowotworowymi. Zalecana dawka produktu leczniczego Polivy to 1,8 mg/kg mc, podawana w infuzji dożylną 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/m² pc./dobę w 1, i 2. dniu każdego cyklu, a zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m² pc. w 1. dniu każdego cyklu. W związku z ograniczonym doświadczeniem klinicznym, u pacjentów leczonych produktem Polivy w dawce 1,0 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. **Zaburzenia czynności wątroby:** Należy unikać stosowania produktu leczniczego Polivy u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby [stężenie bilirubiny większe niż 1,5 × 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 × 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 × GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej >1,0 do 1,5 × GGN), nastąpiło zwiększenie o 40% ekspozycji na nieskoniugowaną MMAE, co nie zostało uznane za istotne klinicznie. **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 dożylną przez oddzielną linię infuzyjną wyposażoną w jałowy, niepiropenny, wzdowany lub dołączany filtr o niskim stopniu wiązania z białkami (o średnicy porów 0,2 lub 0,22 mikrometra) i cewnik. Produkt leczniczy Polivy nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub bolusie.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Aktywne, ciężkie zakażenie.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności: **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. **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 niedoczułcia, przeczulica, parestezje, upośledzenie czucia, bóle neuropatyczne, 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. **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 reakcji w infekcji latentnych. Podczas leczenia lekiem Polivy pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów infekcji białaczki, 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.

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 (PML):** U pacjentów otrzymujących leczenie produktem Polivy zgłaszano występowanie PML. 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 (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 wlewie (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. **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. 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. 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. **Płodność:** W badaniach przedklinicznych polatuzumab wedotyny wykazywał toksyczny wpływ na jądra i może zaburzać funkcje reprodukcyjne i płodność u mężczyzn. Dlatego mężczyznom stosującym produkt Polivy zaleca się posiadanie zebranych przed leczeniem zakonserwowanych próbek nasienia. **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 G029365, w wieku ≥ 65 lat było 103 pacjentów (68%). U pacjentów w wieku ≥ 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 wystarczająco liczby pacjentów w wieku ≥ 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. 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.

Działania niepożądane: U pacjentów leczonych produktem Polivy w skojarzeniu z BR najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (≥ 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 wlewie (11,3%), zapalenie płuc (8,6%) oraz gorączka (7,9%). Działaniami niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia tym schematem u > 5% pacjentów była małopłytkowość (6,0%). 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. Zdarzeń z pacjentów nie zakończyło 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 wielogniskowa leukoencefalopatia (PML):** U jednego pacjenta otrzymującego produkt Polivy w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem 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.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/19/1388/001, EU/1/19/1388/002 nadany przez Komisję Europejską **Podmiot odpowiedzialny:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Niemcy **Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego:** Roche Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa **Kategoria dostępności:** Rpz - Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania

Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z aktualną charakterystyką produktu leczniczego, dostępną na życzenie oraz na www.roche.pl API wersja nr 1, z dnia 09.12.2020

Plómiennictwo
 1. Sehn i wsp. JCO 2020 vol.38, Issue 2
 2. Sehn i wsp. ASH 2020, abstr. 3020
 3. Aktualna Charakterystyka Produktu Leczniczego POLIVY znajduje się na stronie www.roche.pl



POLIVY W NAWROTOWYM/OPORNYM DLBCL BADANIE REJESTARCYJNE G029365

▼ Produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Zgłoszenia działań niepożądanych należy przekazywać do: Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301; fax: + 48 22 49 21 309; strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> lub Roche Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa, tel. +48 22 345 18 88, fax +48 22 345 18 74 lub za pomocą formularza zgłoszeniowego znajdującego się pod adresem internetowym www.roche.pl/portal/pl/zgloszanie_dzialan_niepozadanych.

POLIVY wskazanie rejestracyjne

POLIVY w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych 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.**

Badanie G029365

Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie fazy Ib/II, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo POLIVY u chorych z nawrotowym/opornym DLBCL*

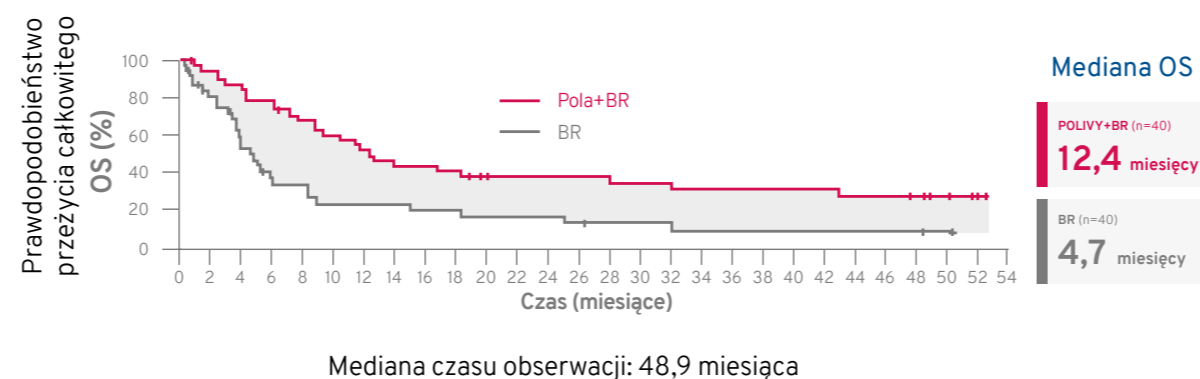
Schemat badania G029365
Faza II



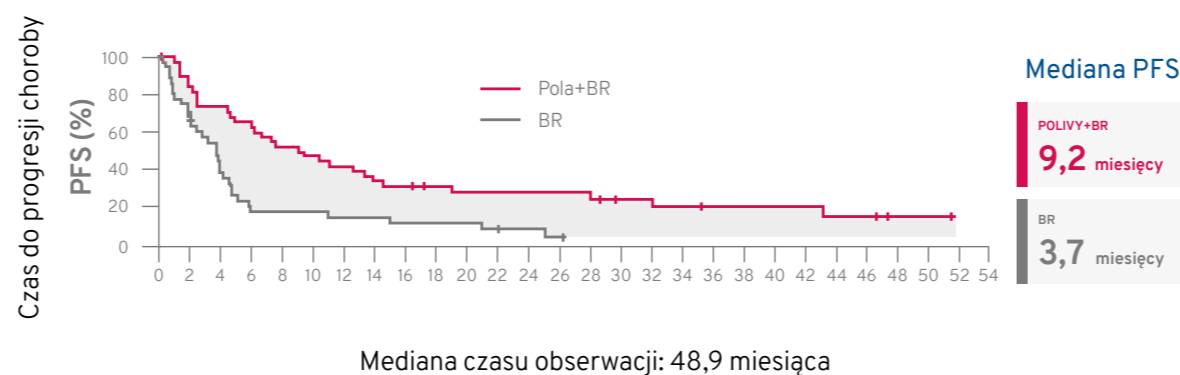
** Chorzy niekwalifikujący się do przeszczepu > 1. linii leczenia lub po niepowodzeniu ASCT (autologus stem cell transplantation)

*Przedstawiono tylko część badania z randomizacją

POLIVY w skojarzeniu z BR wydłuża czas przeżycia całkowitego u chorych na RR DLBCL



POLIVY w skojarzeniu z BR wydłuża czas do progresji choroby



OS – przeżycie całkowite; PFS – czas wolny od progresji choroby

POLIVY ma akceptowalny profil bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie) (AE)	Faza II BR (N = 39)	Faza II POLIVY + BR (N = 39)
Hematologiczne, %		
Neutropenia	39	54
Małopłytkowość	28	49
Niedokrwistość	26	54
Limfopenia	0	13
Gorączka neutropeniczna	13	10
Niehematologiczne, %*		
Neuropatia obwodowa	8	44

AE 3-4 stopnia	Faza II BR (N = 39)	Faza II POLIVY + BR (N = 39)
Hematologiczne, %		
Neutropenia	33	46
Małopłytkowość	23	41
Niedokrwistość	18	28
Limfopenia	0	13
Gorączka neutropeniczna	13	10
Niehematologiczne, %*		
Neuropatia obwodowa	0	0

* AE o szczególnym znaczeniu