

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Polivy 30 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.  
Polivy 140 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Polivy 30 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο πυκνού σκευάσματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 30 mg polatuzumab vedotin.

Μετά την ανασύσταση, κάθε ml περιέχει 20 mg polatuzumab vedotin.

Polivy 140 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο πυκνού σκευάσματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 140 mg polatuzumab vedotin.

Μετά την ανασύσταση, κάθε ml περιέχει 20 mg polatuzumab vedotin.

Το polatuzumab vedotin είναι ένα σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου που αποτελείται από τον αντιμιτωτικό παράγοντα μονομεθυλαυριστατίνη Ε (MMAE), ομοιοπολικά συζευγμένο με ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD79b (ανασυνδυασμένη ανθρωποποιημένη ανοσοσφαιρίνη G1 [IgG1], που παράγεται σε κύτταρα ωοθήκης κινεζικού κρικητού με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα).

Λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη πάστα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Polivy σε συνδυασμό με τη βενδαμυστίνη και τη ριτουξιμάμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον/ανθεκτικό διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL), οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Polivy θα πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία ασθενών με καρκίνο.

## Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Polivy είναι 1,8 mg/kg, χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση κάθε 21 ημέρες σε συνδυασμό με βενδαμουςτίνη και ριτουξιμάμπη για 6 κύκλους. Το Polivy, η βενδαμουςτίνη και η ριτουξιμάμπη μπορούν να χορηγηθούν με οποιαδήποτε σειρά την Ημέρα 1 κάθε κύκλου. Όταν χορηγείται με το Polivy, η συνιστώμενη δόση της βενδαμουςτίνης είναι 90 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα την Ημέρα 1 και την Ημέρα 2 κάθε κύκλου και η συνιστώμενη δόση της ριτουξιμάμπης είναι 375 mg/m<sup>2</sup> την Ημέρα 1 κάθε κύκλου. Λόγω της περιορισμένης κλινικής εμπειρίας σε ασθενείς που έλαβαν 1,8 mg/kg Polivy, σε μια συνολική δόση >240mg, συνιστάται να μην υπερβαίνεται η δόση των 240 mg/κύκλο.

Εάν δεν έχει ήδη χορηγηθεί προληπτική φαρμακευτική αγωγή, θα πρέπει να χορηγηθεί με ένα αντιισταμινικό και αντιτυρετικό στους ασθενείς πριν από το Polivy.

### *Καθυστερημένες ή παραλειπόμενες δόσεις*

Εάν παραλειφθεί κάποια προγραμματισμένη δόση του Polivy, θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό και το χρονοδιάγραμμα χορήγησης θα πρέπει να προσαρμοστεί για να διατηρηθεί το διάστημα 21 ημερών μεταξύ των δόσεων.

### *Τροποποιήσεις της δόσης*

Ο ρυθμός έγχυσης του Polivy θα πρέπει να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί προσωρινά εάν ο ασθενής παρουσιάσει σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση. Το Polivy θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και οριστικά εάν ο ασθενής παρουσιάσει απειλητική για τη ζωή αντίδραση.

Για τις τροποποιήσεις της δόσης για περιφερική νευροπάθεια (παράγραφος 4.4) βλ. Πίνακα 1 παρακάτω.

### **Πίνακας 1: Τροποποιήσεις της δόσης του Polivy για περιφερική νευροπάθεια (ΠΝ)**

<b>Σοβαρότητα ΠΝ την Ημέρα 1 οποιουδήποτε κύκλου</b>	<b>Τροποποίηση δόσης</b>
Βαθμού 2-3	Διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση του Polivy μέχρι να σημειωθεί βελτίωση σε ≤ Βαθμό 1. Εάν σημειωθεί ανάκαμψη σε ≤ Βαθμό 1 την Ημέρα 14 ή πριν από αυτή, ξεκινήστε εκ νέου το Polivy σε μια μόνιμα μειωμένη δόση των 1,4mg/kg. Εάν έχει ήδη εφαρμοστεί μείωση της δόσης στα 1,4mg/kg, διακόψτε οριστικά το Polivy. Εάν δεν σημειωθεί ανάκαμψη σε ≤ Βαθμό 1 την Ημέρα 14 ή πριν από αυτή, διακόψτε οριστικά το Polivy.
Βαθμού 4	Διακόψτε οριστικά το Polivy.

Για τις τροποποιήσεις της δόσης για μυελοκαταστολή βλ. Πίνακα 2.

**Πίνακας 2: Τροποποιήσεις της δόσης για το Polivy, τη βενδαμουστίνη και τη ριτουξιμάμπη για μυελοκαταστολή**

Σοβαρότητα μυελοκαταστολής την Ημέρα 1 οποιουδήποτε κύκλου	Τροποποίηση δόσης <sup>1</sup>
Ουδετεροπενία Βαθμού 3-4	<p>Διακόψτε προσωρινά κάθε θεραπεία μέχρι ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) να επανέλθει σε &gt; 1000/μl.</p> <p>Εάν ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων επανέλθει σε &gt; 1000/μl την Ημέρα 7 ή πριν από αυτή, ξεκινήστε εκ νέου κάθε θεραπεία χωρίς καμία συμπληρωματική μείωση δόσης.</p> <p>Εάν ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων επανέλθει σε &gt; 1000/μl μετά την Ημέρα 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ξεκινήστε εκ νέου κάθε θεραπεία μειώνοντας τη δόση της βενδαμουστίνης από 90 mg/m<sup>2</sup> σε 70 mg/m<sup>2</sup> ή από 70 mg/m<sup>2</sup> σε 50 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>• εάν έχει ήδη εφαρμοστεί μείωση της δόσης της βενδαμουστίνης στα 50 mg/m<sup>2</sup>, διακόψτε οριστικά κάθε θεραπεία.</li> </ul>
Θρομβοπενία Βαθμού 3-4	<p>Διακόψτε προσωρινά κάθε θεραπεία μέχρι τα αιμοπετάλια να επανέλθουν σε &gt;75.000/μl.</p> <p>Εάν τα αιμοπετάλια επανέλθουν σε &gt; 75.000/μl την Ημέρα 7 ή πριν από αυτή, συνεχίστε κάθε θεραπεία χωρίς καμία μείωση δόσης.</p> <p>Εάν τα αιμοπετάλια επανέλθουν σε &gt; 75.000/μl μετά την Ημέρα 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ξεκινήστε εκ νέου κάθε θεραπεία μειώνοντας τη δόση της βενδαμουστίνης από 90 mg/m<sup>2</sup> σε 70 mg/m<sup>2</sup> ή από 70 mg/m<sup>2</sup> σε 50 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>• εάν έχει ήδη εφαρμοστεί μείωση της δόσης της βενδαμουστίνης στα 50 mg/m<sup>2</sup>, διακόψτε οριστικά κάθε θεραπεία.</li> </ul>

<sup>1</sup>Εάν η πρωταρχική αιτία είναι εξαιτίας του λεμφώματος, η δόση της βενδαμουστίνης μπορεί να μη χρειάζεται μείωση.

Για τις τροποποιήσεις της δόσης για σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις βλ. Πίνακα 3.

**Πίνακας 3: Τροποποιήσεις της δόσης για το Polivy για σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs)**

Σοβαρότητα της Σχετιζόμενης με την έγχυση Αντίδρασης την Ημέρα 1 οποιουδήποτε κύκλου	Τροποποίηση δόσης
Σχετιζόμενη με την έγχυση Αντίδραση Βαθμού 1-3	<p>Διακόψτε την έγχυση Polivy και χορηγήστε υποστηρικτική θεραπεία.</p> <p>Για την πρώτη εμφάνιση συριγμού, βρογχόσπασμου ή γενικευμένης κνίδωσης Βαθμού 3, διακόψτε οριστικά το Polivy.</p> <p>Για υποτροπιάζοντα Βαθμού 2 συριγμό ή κνίδωση ή για υποτροπή οποιουδήποτε συμπτώματος Βαθμού 3, διακόψτε μόνιμα το Polivy.</p> <p>Διαφορετικά, μετά από πλήρη αποδρομή των συμπτωμάτων, η έγχυση μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου στο 50% του ρυθμού που είχε επιτευχθεί πριν από τη διακοπή. Ελλείψει συμπτωμάτων που σχετίζονται με την έγχυση, ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να κλιμακωθεί με αυξήσεις των 50 mg/ώρα κάθε 30 λεπτά.</p> <p>Για τον επόμενο κύκλο, εγχύστε το Polivy σε 90 λεπτά. Εάν δεν παρουσιαστεί σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση, οι επόμενες εγχύσεις μπορούν να χορηγηθούν σε 30 λεπτά. Χορηγήστε προληπτική φαρμακευτική αγωγή για όλους τους κύκλους.</p>
Σχετιζόμενη με την έγχυση Αντίδραση Βαθμού 4	<p>Διακόψτε την έγχυση Polivy αμέσως.</p> <p>Χορηγήστε υποστηρικτική αγωγή.</p> <p>Διακόψτε οριστικά το Polivy.</p>

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Polivy για ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Polivy για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCL)  $\geq 30$  ml/min. Δεν έχει καθοριστεί συνιστώμενη δόση για ασθενείς με CrCL  $< 30$  ml/min εξαιτίας περιορισμένων δεδομένων.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η χορήγηση του Polivy σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη μεγαλύτερη από  $1.5 \times$  ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN]) θα πρέπει να αποφεύγεται.

Δεν απαιτείται προσαρμογή στη δόση έναρξης όταν χορηγείται το Polivy σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη μεγαλύτερη από το ULN έως μικρότερη ή ίση με  $1.5 \times$  ULN ή ασπαρτική τρανσαμινάση [AST] μεγαλύτερη από το ULN).

Σύμφωνα με τον πληθυσμό που μελετήθηκε στην ήπια ηπατική δυσλειτουργία (η οποία ορίστηκε ως AST ή ALT > 1,0 έως 2,5 × ULN ή συνολική χολερυθρίνη > 1,0 έως 1,5 × ULN), υπήρξε αύξηση της έκθεσης σε μη συζευγμένη MMAE κατά 40%, η οποία δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Polivy είναι για ενδοφλέβια χρήση.

Η αρχική δόση του Polivy θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση 90 λεπτών. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις/αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για τουλάχιστον 90 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της αρχικής δόσης.

Εάν η προηγούμενη δόση ήταν καλά ανεκτή, η επόμενη δόση του Polivy μπορεί να χορηγηθεί ως έγχυση 30 λεπτών και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης.

Το Polivy πρέπει να ανασυσταθεί και να αραιωθεί χρησιμοποιώντας ασηπτική τεχνική υπό την επίβλεψη επαγγελματία υγείας. Θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μέσω αποκλειστικής γραμμής έγχυσης που διαθέτει αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρόσδεσης πρωτεϊνών, ενσωματωμένο ή πρόσθετο φίλτρο (μεγέθους πόρων 0,2 ή 0,22 μικρομέτρων) και καθετήρα. Το Polivy δε θα πρέπει να χορηγείται ως ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση (push ή bolus).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

#### *Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος*

Το Polivy περιέχει ένα κυτταροτοξικό συστατικό το οποίο είναι ομοιοπολικά συζευγμένο στο μονοκλωνικό αντίσωμα. Ακολουθήστε την κατάλληλη διαδικασία χειρισμού και απόρριψης (βλ. παράγραφο 6.6).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργές σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου θα πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια.

#### Μυελοκαταστολή

Έχει αναφερθεί σοβαρή και βαριάς μορφής ουδετεροπενία και εμπύρετη ουδετεροπενία σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Polivy από τον πρώτο κύκλο θεραπείας. Προφυλακτική χορήγηση παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) απαιτήθηκε κατά την κλινική ανάπτυξη και θα πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο. Με το Polivy μπορούν επίσης να παρουσιαστούν

θρομβοπενία ή αναιμία Βαθμού 3 ή 4. Πριν από κάθε δόση Polivy θα πρέπει να παρακολουθούνται οι γενικές εξετάσεις αίματος. Για ασθενείς με ουδετεροπενία και/ή θρομβοπενία Βαθμού 3 ή 4 θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συχνότερης εργαστηριακής παρακολούθησης και/ή καθυστέρησης ή οριστικής διακοπής του Polivy (βλ. παράγραφο 4.2).

### Περιφερική νευροπάθεια (ΠΝ)

Περιφερική νευροπάθεια έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Polivy από τον πρώτο κύκλο θεραπείας και ο κίνδυνος αυξάνεται με τις διαδοχικές δόσεις. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ΠΝ μπορεί να παρουσιάσουν επιδείνωση της πάθησης αυτής. Η ΠΝ που έχει αναφερθεί στη θεραπεία με Polivy είναι ως επί το πλείστον αισθητική ΠΝ. Ωστόσο, έχουν επίσης αναφερθεί κινητική και αισθητικοκινητική ΠΝ. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα ΠΝ όπως υπαισθησία, υπεραισθησία, παραισθησία, δυσαισθησία, νευροπαθητικό άλγος, αίσθημα καύσου, μυϊκή αδυναμία ή διαταραχή βαδίσματος. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν νέα ή επιδεινωμένη ΠΝ μπορεί να χρειάζονται καθυστέρηση, μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή του Polivy (βλ. παράγραφο 4.2).

### Λοιμώξεις

Σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων, όπως η πνευμονία (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας από *pneumocystis jirovecii* και λοιπών μυκητιασικών πνευμονιών), η βακτηριαμία, η σήψη, η λοίμωξη από έρπητα και η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Polivy (βλ. παράγραφο 4.8). Έχει αναφερθεί επανενεργοποίηση λανθανουσών λοιμώξεων. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας για σημεία βακτηριακών, μυκητιασικών ή ιογενών λοιμώξεων και να αναζητούν ιατρική συμβουλή εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αντιλοιμώδους προφύλαξης καθ'όλη τη διάρκεια θεραπείας με Polivy. Το Polivy δε θα πρέπει να χορηγείται παρουσία ενεργούς σοβαρής λοίμωξης. Το Polivy και οποιαδήποτε συγχρηγούμενη χημειοθεραπεία θα πρέπει να διακόπτονται οριστικά σε ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρές λοιμώξεις.

### Ιός της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV)

Το Polivy δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με HIV. Σχετικά με τη συγχρηγίση με αναστολείς του CYP3A4 βλ. παράγραφο 4.5.

### Ανοσοποίηση

Εμβόλια που περιέχουν ζώντες ή ζώντες αδρανοποιημένους μικρο-οργανισμούς δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με τη θεραπεία. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν πρόσφατα εμβόλια με ζώντες μικρο-οργανισμούς.

### Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΑ)

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΑ) έχει αναφερθεί στη θεραπεία με Polivy (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για νέες ή επιδεινούμενες νευρολογικές, γνωστικές ή συμπεριφορικές μεταβολές που υποδηλώνουν ΠΠΑ. Το Polivy και οποιαδήποτε συγχρηγούμενη χημειοθεραπεία θα πρέπει να διακόπτονται προσωρινά εάν πιθανολογείται ΠΠΑ και οριστικά εάν η διάγνωση επιβεβαιωθεί.

### Σύνδρομο λύσης του όγκου (TLS)

Οι ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου και ταχέως πολλαπλασιαζόμενο όγκο μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο TLS. Θα πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα/προφυλάξεις, σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες πριν από τη θεραπεία με Polivy. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για το TLS κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Polivy.

## Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs)

Το Polivy μπορεί να προκαλέσει IRRs, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών περιπτώσεων. Παρατηρήθηκαν καθυστερημένες IRRs, έως και 24 ώρες μετά τη λήψη του Polivy. Ένα αντιισταμινικό και ένα αντιπυρετικό θα πρέπει να χορηγούνται πριν από τη χορήγηση του Polivy και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης. Εάν εμφανιστεί μια IRR, η έγχυση θα πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά κατάλληλη ιατρική διαχείριση (βλ. Παράγραφο 4.2).

## Εμβρυϊκή τοξικότητα

Βάσει του μηχανισμού δράσης και μη κλινικών μελετών, το Polivy μπορεί να είναι επιβλαβές για το έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα (βλ. παράγραφο 5.3). Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται αναφορικά με τον κίνδυνο για το έμβρυο.

Στις γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συνιστάται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Polivy και για τουλάχιστον 9 μήνες μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6). Στους άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συνιστάται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Polivy και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6).

## Γονιμότητα

Σε μη κλινικές μελέτες, το polatuzumab vedotin έχει οδηγήσει σε τοξικότητα των όρχεων και μπορεί να επηρεάσει την ανδρική αναπαραγωγική λειτουργία και τη γονιμότητα (βλ. Παράγραφο 5.3). Ως εκ τούτου, για τους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με το Polivy συνιστάται να διατηρούνται και να αποθηκεύονται δείγματα σπέρματος πριν από τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.6).

## Ηλικιωμένοι

Από τους 151 προθεραπευμένους ασθενείς με DLBCL, που έλαβαν θεραπεία με Polivy σε συνδυασμό με βενδαμυστίνη και ριτουξιμάμπη (BR) στη μελέτη GO29365, 103 (68%) ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών. Οι ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών εμφάνισαν παρόμοια συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (55%) σε σχέση με τους ασθενείς ηλικίας  $< 65$  ετών (56%). Οι κλινικές μελέτες του Polivy δεν περιέλαβαν επαρκή αριθμό ασθενών ηλικίας  $\geq 65$  ετών για να καθορίσουν εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς.

## Ηπατοτοξικότητα

Σοβαρά περιστατικά ηπατοτοξικότητας που υποδήλωναν ηπατοκυτταρική βλάβη, συμπεριλαμβανομένων των αυξήσεων των τρανσαμινασών και/ ή της χολερυθρίνης, έχουν παρουσιαστεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Polivy (βλ. παράγραφο 4.8). Προϋπάρχουσα ηπατική νόσος, αυξημένα ηπατικά ένζυμα κατά την έναρξη της θεραπείας και συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο. Τα ηπατικά ένζυμα και το επίπεδο χολερυθρίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται (βλ. παράγραφο 4.2).

## Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι δηλαδή ουσιαστικά “ελεύθερο νατρίου”.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων σε ανθρώπους για το polatuzumab vedotin.



Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές που αποτελούν αναστολείς, υποστρώματα ή επαγωγείς του CYP3A4 και συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές που αποτελούν αναστολείς της P-gp

Βάσει προσομοίωσης φαρμακοκινητικών μοντέλων βασισμένων στη φυσιολογία (PBPK) της MMAE, που αποδεσμεύεται από το rolatuzumab vedotin, οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp (π.χ. η κετοконаζόλη) μπορεί να αυξήσουν την περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) της μη συζευγμένης MMAE κατά 48%. Συνιστάται προσοχή στην περίπτωση ταυτόχρονης θεραπείας με αναστολέα του CYP3A4. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. μοσεπρεβίρη, κλαριθρομυκίνη, κομπισιστάτη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, νεφαζοδόνη, νελφίναβίρη, ποζακοναζόλη, ριτοναβίρη, σακουϊναβίρη, τελαπρεβίρη, τελιθρομυκίνη, βορικοναζόλη) θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο στενά για σημεία τοξικότητας.

Η μη συζευγμένη MMAE δεν προβλέπεται να μεταβάλει την AUC των συγχορηγούμενων φαρμάκων που αποτελούν υποστρώματα του CYP3A4 (π.χ. μιδαζολάμη).

Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, St John's wort/βαλσαμόχορτο [*Hypericum perforatum*]) μπορεί να μειώσουν την έκθεση της μη συζευγμένης MMAE.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις της ριτουξιμάμπης και της βενδαμουστίνης σε συνδυασμό με το rolatuzumab vedotin

Η φαρμακοκινητική (ΦΚ) της ριτουξιμάμπης και της βενδαμουστίνης δεν επηρεάζεται από τη συγχορήγηση με rolatuzumab vedotin. Η συγχορήγηση ριτουξιμάμπης συσχετίζεται με αυξημένη AUC στο πλάσμα συζευγμένης σε αντίσωμα MMAE (acMMAE) κατά 24% και μειωμένη AUC στο πλάσμα μη συζευγμένης MMAE κατά 37%, βάσει φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Η βενδαμουστίνη δεν επηρεάζει την AUC στο πλάσμα της acMMAE και της μη συζευγμένης MMAE.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

##### *Γυναίκες*

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλεύονται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με rolatuzumab vedotin και για τουλάχιστον 9 μήνες μετά την τελευταία δόση.

##### *Άνδρες*

Οι άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλεύονται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με rolatuzumab vedotin και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία δόση.

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα για εγκύους που χρησιμοποιούν Polivy. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Βάσει του μηχανισμού δράσης και μη κλινικών μελετών, το rolatuzumab vedotin μπορεί να είναι επιβλαβές για το έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, η κατάσταση εγκυμοσύνης πρέπει να ελέγχεται πριν από τη θεραπεία. Το Polivy δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, οι οποίες δε χρησιμοποιούν αντισύλληψη, εκτός εάν το δυνητικό όφελος για τη μητέρα υπερκαλύπτει τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

## Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το polatuzumab vedotin ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για βρέφη που θηλάζουν. Οι γυναίκες θα πρέπει να διακόπτουν το θηλασμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Polivy και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά από την τελευταία δόση.

## Γονιμότητα

Σε μη κλινικές μελέτες, το polatuzumab vedotin είχε σαν αποτέλεσμα τοξικότητα των όρχεων και μπορεί να διαταράξει την αναπαραγωγική λειτουργία και τη γονιμότητα του άρρενος (βλ. παράγραφο 5.3).

Ως εκ τούτου, για τους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με αυτό το φάρμακο συνιστάται να διατηρούνται και να αποθηκεύονται δείγματα σπέρματος πριν από τη θεραπεία. Οι άντρες που λαμβάνουν θεραπεία με το Polivy συνιστάται να μην τεκνοποιούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και 6 μήνες μετά την τελευταία δόση.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Polivy έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. IRRs, ΠΝ, κόπωση και ζάλη μπορεί να παρουσιαστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Polivy (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Για το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης του Polivy συνολικά, ένα εκτιμώμενο σύνολο 1.429 ασθενών έχουν λάβει Polivy. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) που περιγράφονται στην παράγραφο αυτή διαπιστώθηκαν κατά τη διάρκεια θεραπείας και παρακολούθησης ασθενών με DLBCL (n=151) που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία στο παρελθόν από την εγκριτική κλινική δοκιμή GO29365. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται ασθενείς εισαγωγικής φάσης (n=6), τυχαιοποιημένοι ασθενείς (n=39) και ασθενείς εκτεταμένης κούρτης (n=106), οι οποίοι έλαβαν Polivy συν BR συγκριτικά με τυχαιοποιημένους ασθενείς (n=39) που έλαβαν μόνο BR. Οι ασθενείς στα σκέλη θεραπείας έλαβαν διάμεσο αριθμό 5 κύκλων θεραπείας, ενώ οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς στο σκέλος σύγκρισης έλαβαν διάμεσο αριθμό 3 κύκλων θεραπείας.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ( $\geq 30\%$ ) ADRs σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Polivy σε συνδυασμό με BR ήταν αναιμία (31,8%), θρομβοπενία (32,5%), ουδετεροπενία (45,7%), διάρροια (35,8%), ναυτία (33,1%) και περιφερική νευροπάθεια (30,5%). Σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν στο 42,4% των ασθενών που έλαβαν Polivy συν BR. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε  $>5\%$  των ασθενών ήταν η εμπύρετη ουδετεροπενία (10,6%), η σηψαιμία (9,9%), οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) (11,3%), η πνευμονία (8,6%) και η πυρεξία (7,9%).

Η ADR που οδήγησε σε διακοπή του σχήματος θεραπείας σε  $>5\%$  των ασθενών ήταν η θρομβοπενία (6,0%).

#### Κατάλογος των ADRs από τις κλινικές δοκιμές υπό μορφή πίνακα

Οι ADRs παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) και κατηγορίες συχνότητας, σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται με σειρά μειούμενης σοβαρότητας.

**Πίνακας 4: Σύνοψη των ADRs που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Polivy σε συνδυασμό με BR**

<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Πολύ συχνές	σηψαιμία, πνευμονία <sup>α</sup> , λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Συχνές	λοίμωξη από ιό έρπητα <sup>α</sup> , λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές	εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία, λευκοπενία, λεμφοπενία
Συχνές	πανκυτταροπενία
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Πολύ συχνές	υποκαλιαιμία, μειωμένη όρεξη
Συχνές	υπασβεστιαίμια, υπολευκωματιναιμία
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές	περιφερική νευροπάθεια, ζάλη
Συχνές	διαταραχή στο βάδισμα, παραισθησία, υπαισθησία
<b>Οφθαλμικές Διαταραχές</b>	
Συχνές	Όραση θαμπή
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>	
Πολύ συχνές	βήχας
Συχνές	πνευμονίτιδα
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Πολύ συχνές	διάρροια, ναυτία, δυσκοιλιότητα, έμετος, κοιλιακό άλγος
Συχνές	άλγος άνω κοιλίας
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Συχνές	κνησμός
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος</b>	
Συχνές	αρθραλγία
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Πολύ συχνές	κόπωση, πυρεξία, εξασθένιση
Συχνές	ρίγη
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Πολύ συχνές	σωματικό βάρος μειωμένο
Συχνές	αύξηση τρανσαμινάσης, λιπάση αυξημένη, υποφωσφαταιμία
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>	
Πολύ συχνές	σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις <sup>β</sup>

<sup>α</sup>ADR συσχετιζόμενη με θανάσιμη έκβαση

Όχι συχνές, σπάνιες και πολύ σπάνιες ADRs: καμία

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου

Στα σκέλη του Polivy συν BR, αναφέρθηκε ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή υψηλότερου, θρομβοπενία και αναιμία στο 40,4%, 25,8% και 12,6% των ασθενών, αντίστοιχα.

### *Μυελοκαταστολή*

Το 4% των ασθενών στα σκέλη του Polivy συν BR διέκοψαν το Polivy λόγω ουδετεροπενίας συγκριτικά με το 2,6% των ασθενών στο σκέλος BR οι οποίοι διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ουδετεροπενίας. Τα συμβάντα θρομβοπενίας οδήγησαν σε διακοπή θεραπείας στο 7,9% των ασθενών στα σκέλη Polivy συν BR και στο 5,1% των ασθενών στο σκέλος BR. Κανένας ασθενής δε διέκοψε τη θεραπεία λόγω αναιμίας τόσο στα σκέλη Polivy συν BR όσο και στο σκέλος BR.

### *Περιφερική νευροπάθεια (ΠΝ)*

Στα σκέλη του Polivy συν BR, αναφέρθηκαν ΠΝ Βαθμού 1 και ΠΝ Βαθμού 2 στο 15,9% και το 12,6% των ασθενών, αντίστοιχα. Στο σκέλος BR, αναφέρθηκαν συμβάντα ΠΝ Βαθμού 1 και ΠΝ Βαθμού 2 στο 2,6% και το 5,1% των ασθενών, αντίστοιχα. Ένα συμβάν ΠΝ Βαθμού 3 αναφέρθηκε στα σκέλη του Polivy συν BR και κανένας ασθενής δεν ανέφερε συμβάντα ΠΝ στο σκέλος BR. Δεν αναφέρθηκαν συμβάντα ΠΝ βαθμού 4-5 ούτε στα σκέλη Polivy συν BR, ούτε στο σκέλος BR. Το 2,6% των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία με Polivy λόγω ΠΝ και στο 2,0% των ασθενών μειώθηκε η δόση του Polivy λόγω ΠΝ. Κανένας ασθενής στο σκέλος BR δε διέκοψε τη θεραπεία λόγω ΠΝ, ούτε υπήρξε μείωση της δόσης λόγω ΠΝ. Στα σκέλη Polivy συν BR, ο διάμεσος χρόνος εκδήλωσης του πρώτου συμβάντος ΠΝ ήταν 1,6 μήνες, και το 39,1% των ασθενών με συμβάντα ΠΝ ανέφεραν υποχώρηση του συμβάντος.

### *Λοιμώξεις*

Λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας και άλλων ειδών λοιμώξεων, αναφέρθηκαν στο 48,3% των ασθενών στα σκέλη του Polivy συν BR και στο 51,3% των ασθενών στο σκέλος BR. Στα σκέλη του Polivy συν BR, σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 27,2% των ασθενών και θανατηφόρες λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 6,6% των ασθενών. Στο σκέλος BR, σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 30,8% των ασθενών και θανατηφόρες λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 10,3% των ασθενών. Τέσσερις ασθενείς (2,6%) στα σκέλη Polivy συν BR διέκοψαν τη θεραπεία λόγω λοίμωξης συγκριτικά με 2 ασθενείς (5,1%) στο σκέλος BR.

### *Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ)*

Ένα περιστατικό ΠΠΛ, το οποίο ήταν θανατηφόρο, παρουσιάστηκε σε έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με Polivy συν βενδαμυστίνη και ομπινουτουζουμάμπη. Ο ασθενής αυτός είχε υποβληθεί σε τρεις προηγούμενες γραμμές θεραπείας που περιλάμβαναν αντι-CD20 αντισώματα.

### *Ηπατοτοξικότητα*

Σε μια άλλη μελέτη, δύο περιστατικά σοβαρής ηπατοτοξικότητας (ηπατοκυτταρική βλάβη και ηπατική στεάτωση) αναφέρθηκαν και ήταν αναστρέψιμα.

### *Γαστρεντερική τοξικότητα*

Συμβάντα γαστρεντερικής τοξικότητας αναφέρθηκαν στο 72,8% των ασθενών στα σκέλη του Polivy συν BR συγκριτικά με το 66,7% των ασθενών στα σκέλη BR. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν Βαθμού 1-2 και συμβάντα Βαθμού 3-4 αναφέρθηκαν στο 16,5% των ασθενών στα σκέλη του Polivy συν BR συγκριτικά με 12,9% των ασθενών στο σκέλος BR. Τα συχνότερα συμβάντα γαστρεντερικής τοξικότητας ήταν η διάρροια και η ναυτία.

## Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας σε κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους. Η υψηλότερη δόση που έχει δοκιμαστεί έως τώρα είναι 2,4 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση· συσχετίστηκε με υψηλότερη συχνότητα και σοβαρότητα συμβάντων ΠΝ. Οι ασθενείς που λαμβάνουν υπερβολική δόση πρέπει να διακόπτουν άμεσα την έγχυση και να παρακολουθούνται στενά.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες· άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες· μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01XC37

#### Μηχανισμός δράσης

Το rolatuzumab vedotin είναι ένα σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου που στοχεύει στο CD79b και μεταφέρει επιλεκτικά έναν ισχυρό αντιμιτωτικό παράγοντα (μονομεθυλαυριστατίνη E, ή MMAE) στα B κύτταρα, το οποίο έχει σαν αποτέλεσμα τη θανάτωση των κακοηθών B κυττάρων. Το μόριο του rolatuzumab vedotin αποτελείται από MMAE, ομοιοπολικά προσδεμένη σε ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης G1 μέσω διασπάσμου συνδέτη. Το μονοκλωνικό αντίσωμα προσδέεται με υψηλή συγγένεια και εκλεκτικότητα στο CD79b, ένα επιφανειακό κυτταρικό μέρος του υποδοχέα των B κυττάρων. Η έκφραση του CD79b περιορίζεται στα φυσιολογικά κύτταρα της B κυτταρικής σειράς (με εξαίρεση τα πλασματοκύτταρα) και στα κακοήθη B-κύτταρα. Εκφράζεται σε > 95% των περιπτώσεων διάχυτου από μεγάλα B-κύτταρα λεμφώματος. Όταν προσδεθεί στο CD79b, το rolatuzumab vedotin ενδοκυτταρώνεται ταχέως και ο συνδέτης διασπάται από λυσοσωμικές πρωτεάσες για να επιτραπεί η ενδοκυτταρική μεταφορά της MMAE. Η MMAE προσδέεται στους μικροσωληνίσκους και εξοντώνει τα διαιρούμενα κύτταρα αναστέλλοντας την κυτταρική διαίρεση και επάγοντας απόπτωση.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

##### *Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς*

Το rolatuzumab vedotin δεν παρέτεινε το μέσο διάστημα QTc σε οποιαδήποτε κλινικά σχετική έκταση βάσει δεδομένων από ΗΚΓ (ECG) από δύο μελέτες ανοιχτής επισήμανσης σε ασθενείς με κακοήθειες B-κυττάρων, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία στη συνιστώμενη δοσολογία.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Polivy αξιολογήθηκε σε μια διεθνή, πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη (GO29365) η οποία περιλάμβανε τυχαίοποιημένη κοόρτη 80 ασθενών με προθεραπευμένο DLBCL. Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν Polivy συν BR ή μόνο BR για έξι κύκλους διάρκειας 21 ημερών. Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν βάσει της διάρκειας ανταπόκρισης στην αμέσως προηγούμενη θεραπεία σε ≤ 12 μήνες ή > 12 μήνες.

Οι επιλέξιμοι ασθενείς δεν ήταν υποψήφιοι λήπτες αυτόλογου μοσχεύματος αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων (HSCT) και παρουσίαζαν υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσο μετά τη λήψη τουλάχιστον ενός προηγούμενου συστηματικού χημειοθεραπευτικού σχήματος. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με προηγούμενο αλλογενές HSCT, λέμφωμα κεντρικού νευρικού συστήματος, μετατροπή βραδέως εξελισσόμενου λεμφώματος, οζώδες λέμφωμα (FL) βαθμού 3b, σοβαρή καρδιαγγειακή ή πνευμονική νόσο, ενεργές λοιμώξεις, AST ή τρανσαμινάση της αλανίνης (ALT) > 2,5 x ULN ή συνολική χολερυθρίνη  $\geq$  1,5 x ULN, κρεατινίνη > 1,5 x ULN (ή CrCl <40 ml/min), εκτός εάν οφείλεται σε υποκείμενο λέμφωμα.

Το Polivy χορηγήθηκε ενδοφλεβίως με δόση 1,8 mg/kg χορηγούμενο την Ημέρα 2 του Κύκλου 1 και την Ημέρα 1 των Κύκλων 2-6. Η βενδαμυστίνη χορηγήθηκε με δόση 90 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως ημερησίως τις Ημέρες 2 και 3 του Κύκλου 1 και τις Ημέρες 1 και 2 των Κύκλων 2-6. Η ριτουξιμάμπη χορηγήθηκε με δόση 375 mg/m<sup>2</sup> την Ημέρα 1 των Κύκλων 1-6.

Μεταξύ των 80 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν, ώστε να λάβουν Polivy συν BR (n=40) ή μόνο BR (n = 40) η πλειοψηφία ήταν λευκοί (71%) και άρρενες (66%). Η διάμεση ηλικία ήταν 69 έτη (εύρος: 30-86 έτη). Εξήντα τέσσερις από τους 80 ασθενείς (80%) σημείωσαν 0-1 στη βαθμολογία επίδοσης (PS) κατά ECOG και 14 από τους 80 ασθενείς (18%) σημείωσαν PS κατά ECOG ίσο με 2. Η πλειοψηφία των ασθενών (98%) παρουσίασαν DLBCL μη περαιτέρω ταξινομούμενο (NOS). Συνολικά, το 48% των ασθενών παρουσίαζαν DLBCL με ενεργοποιημένα Β-κύτταρα (ABC) και το 40% παρουσίαζαν DLBCL του Β κυτταρικού τύπου του βλαστικού κέντρου (GCB). Οι κύριοι λόγοι για τους οποίους οι ασθενείς δεν ήταν υποψήφιοι για HSCT συμπεριλάμβαναν την ηλικία (40%), την ανεπαρκή ανταπόκριση στη θεραπεία διάσωσης (26%) και προηγούμενη αποτυχία μεταμόσχευσης (20%). Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 2 (εύρος: 1-7), με το 29% (n = 23) να έχει υποβληθεί σε μία προηγούμενη θεραπεία, το 25% (n = 20) να έχει υποβληθεί σε 2 προηγούμενες θεραπείες, και το 46% (n = 37) να έχει υποβληθεί σε 3 ή περισσότερες προηγούμενες θεραπείες. Όλοι, εκτός από έναν ασθενή στο σκέλος του pola + BR της τυχαιοποιημένης Φάσης II, δεν είχαν λάβει θεραπεία με βενδαμυστίνη. Το 80% των ασθενών είχε ανθεκτική νόσο. Για ασθενείς που έλαβαν polatuzumab vedotin συν BR και είχαν αξιολογηθεί ως προς τον αριθμό των CD3 + λεμφοκυττάρων τους, ο απόλυτος αριθμός CD3 + λεμφοκυττάρων ήταν > 200 κύτταρα/μl σε 95%, 79% και 83% των ασθενών που αναλύθηκαν πριν από τη θεραπεία (n = 134), στο τέλος της θεραπείας (n = 72) και 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας (n = 18), αντίστοιχα.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR) στο τέλος της θεραπείας (6-8 εβδομάδες μετά την Ημέρα 1 του Κύκλου 6 ή την τελευταία θεραπεία της μελέτης), όπως αξιολογήθηκε με PET-CT από Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης (IRC).

**Πίνακας 5 Σύνοψη αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με προθεραπευμένο DLBCL από τη μελέτη GO29365**

	<b>Polivy + βενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη N = 40</b>	<b>Βενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη N = 40</b>
<b>Διάμεσος χρόνος παρατήρησης 22 μήνες</b>		
<b>Πρωτεύον Καταληκτικό σημείο</b>		
Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης* (αξιολογημένο από IRC) κατά το τέλος της θεραπείας** Ανταποκριθέντες (%) Διαφορά ποσοστού ανταπόκρισης (%) [95% ΔΕ] Τιμή-p (CMH chi-squared δοκιμασία***)	16 (40,0)  22,5 [2,6, 40,2]  0,0261	7 (17,5)     
<b>Κύρια Δευτερεύοντα και Διερευνητικά Καταληκτικά σημεία</b>		
Διάρκεια ανταπόκρισης (αξιολογημένη από INV) Αριθμός ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν Διάμεση DOR (95% ΔΕ), μήνες HR [95% ΔΕ] Τιμή-p (δοκιμασία Log-rank, στρωματοποιημένη***)	28 17 (60,7) 10,3 (5,6, MA) 0,44 [0,20, 0,95] 0,0321	13 11 (84,6) 4,1 (2,6, 12,7)   
Ποσοστό ολικής ανταπόκρισης* (αξιολογημένο από INV) κατά τη λήξη της θεραπείας** Ανταποκριθέντες (%) (CR, PR) Διαφορά ποσοστού ανταπόκρισης (%) [95% ΔΕ] Τιμή-p (δοκιμή chi-squared CMH***) Πλήρης ανταπόκριση (%) (CR) Διαφορά ποσοστού ανταπόκρισης (%) [95% ΔΕ] Τιμή-p (δοκιμή chi-squared CMH***) Μερική ανταπόκριση (%) (PR) 95% ΔΕ Clopper-Pearson	19 (47,5)  30,0 [9,5, 47,4]  0,0036 17 (42,5) 27,5 [7,7, 44,7]  0,0061 2 (5,0) [0,6, 16,9]	7 (17,5)     6 (15,0)   1 (2,5) [0,06, 13,2]
Καλύτερο συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης* (αξιολογημένο από INV) Ανταποκριθέντες (%) (CR, PR) Διαφορά ποσοστού ανταπόκρισης (%) [95% ΔΕ] Πλήρης ανταπόκριση (%) (CR) 95% ΔΕ Clopper-Pearson Μερική ανταπόκριση (%) (PR) 95% ΔΕ Clopper-Pearson	28 (70,0)  37,5 [15,6, 54,7]  23 (57,5) [40,9, 73,0] 5 (12,5) [4,2, 26,8]	13 (32,5)    8 (20,0) [9,1, 35,7] 5 (12,5) [4,2, 26,8]

ΔΕ: Διάστημα Εμπιστοσύνης· CMH Cochran-Mantel-Haenszel· CR: Πλήρης Ανταπόκριση· DOR: Διάρκεια της Ανταπόκρισης· HR: Λόγος κινδύνου· INV: Ερευνητής· IRC: Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης· MA: Μη αξιολογήσιμο· PR: Μερική Ανταπόκριση

\*Σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια Lugano 2014: Απαιτείται επιβεβαίωση στον μυελό των οστών της CR βάσει PET-CT. Η απαιτούμενη PR βάσει PET-CT πληροί τα κριτήρια PET-CT και τα κριτήρια CT.

\*\*6-8 εβδομάδες μετά την Ημέρα 1 του Κύκλου 6 ή την τελευταία θεραπεία της μελέτης

\*\*\* Στρωματοποίηση σύμφωνα με τη διάρκεια ανταπόκρισης στην προηγούμενη θεραπεία (≤ 12 μήνες έναντι > 12 μήνες)

Η συνολική επιβίωση (OS) ήταν ένα διερευνητικό καταληκτικό σημείο το οποίο δεν ήταν ελεγχόμενο για σφάλμα τύπου 1. Η διάμεση OS στο σκέλος Polivy συν BR ήταν 12,4 μήνες (95% CI: 9,0, NE) έναντι 4,7 μήνες (95% CI: 3,7, 8,3) στο σκέλος ελέγχου. Η μη προσαρμοσμένη εκτίμηση για το HR της OS ήταν 0,42. Κατά τον υπολογισμό της επίδρασης των βασικών μεταβλητών, το OS HR προσαρμόστηκε σε 0,59. Οι μεταβλητές περιελάμβαναν την αρχική κατάσταση ανθεκτικότητας, τον

αριθμό των προηγούμενων γραμμών θεραπείας, το IPI και την προηγούμενη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων.

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) που αξιολογήθηκε από τον ερευνητή ήταν ένα διερευνητικό καταληκτικό σημείο το οποίο δεν ήταν ελεγχόμενο για σφάλμα τύπου 1. Η διάμεση PFS στο σκέλος Polivy συν BR ήταν 7,6 μήνες (95% CI: 6,0, 17,0) έναντι 2,0 μήνες (95% CI: 1,5, 3,7) στο σκέλος ελέγχου. Η μη προσαρμοσμένη εκτίμηση για το HR της PFS ήταν 0,34.

### Ανοσογονικότητα

Όπως με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει το ενδεχόμενο ανοσολογικής απόκρισης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με polatuzumab vedotin. Σε όλα τα σκέλη της μελέτης GO29365, 8 από τους 134 (6,0%) ασθενείς βρέθηκαν θετικοί για αντισώματα έναντι του polatuzumab vedotin σε ένα ή περισσότερα χρονικά σημεία μετά την έναρξη. Σε επτά κλινικές μελέτες, 14 από τους 536 (2,6%) ασθενείς βρέθηκαν θετικοί για αντισώματα έναντι του polatuzumab vedotin σε ένα ή περισσότερα χρονικά σημεία μετά την έναρξη. Λόγω του περιορισμένου αριθμού ασθενών θετικών για αντισώματα έναντι του polatuzumab vedotin, δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα αναφορικά με τη δυνητική επίπτωση της ανοσογονικότητας στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια.

Τα αποτελέσματα από δοκιμασίες ανοσογονικότητας εξαρτώνται ιδιαίτερα από πολλαπλούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένων της ευαισθησίας και της ειδικότητας της δοκιμασίας, της μεθοδολογίας της δοκιμασίας, του χειρισμού των δειγμάτων, του χρόνου συλλογής δειγμάτων, των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών αγωγών και της υποκείμενης νόσου. Για τους λόγους αυτούς, η σύγκριση της επίπτωσης των αντισωμάτων έναντι του polatuzumab vedotin με την επίπτωση των αντισωμάτων έναντι άλλων προϊόντων μπορεί να είναι παραπλανητική.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Polivy σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία των νεοπλασμάτων ώριμων Β-κυττάρων (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η έκθεση στο πλάσμα της συζευγμένης σε αντίσωμα MMAE (acMMAE) αυξανόταν ανάλογα με τη δόση, στο εύρος δόσεων 0,1 ως 2,4 mg/kg polatuzumab vedotin. Μετά την πρώτη δόση polatuzumab vedotin των 1,8 mg/kg, η μέση μέγιστη συγκέντρωση της acMMAE ( $C_{max}$ ) ήταν 803 ( $\pm$  233) ng/ml και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου από τον χρόνο μηδέν ως το άπειρο ( $AUC_{inf}$ ) ήταν 1860 ( $\pm$ 966) ημέρα·ng/ml. Βάσει της φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, η AUC της acMMAE στον Κύκλο 3 αυξήθηκε κατά περίπου 30% σε σχέση με την AUC του Κύκλου 1 και επιτεύχθηκε περισσότερο από 90% της AUC του Κύκλου 6. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής στον Κύκλο 6 ήταν περίπου 12 ημέρες (95% ΔΕ ίσο με 8,1-19,5 ημέρες) για την acMMAE. Βάσει της φαρμακοκινητικής ανάλυσης του πληθυσμού, η προβλεπόμενη συγκέντρωση της acMMAE στο τέλος του κύκλου 6 είναι περίπου 80% της θεωρητικής τιμής στη σταθερή κατάσταση.

Οι εκθέσεις της μη συζευγμένης MMAE, το κυτταροτοξικό συστατικό του polatuzumab vedotin αυξάνονταν ανάλογα με τη δόση στο εύρος δόσεων 0,1 ως 2,4 mg/kg polatuzumab vedotin. Οι συγκεντρώσεις της MMAE στο πλάσμα ακολουθούσαν κινητική καθοριζόμενη από τον ρυθμό σχηματισμού. Μετά την πρώτη δόση polatuzumab vedotin των 1,8 mg/kg, η  $C_{max}$  ήταν 6,82 ( $\pm$  4,73) ng/ml, ο χρόνος για τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα είναι περίπου 2,5 ημέρες, και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 4 ημέρες. Οι εκθέσεις στο πλάσμα της μη συζευγμένης



MMAE είναι < 3% των εκθέσεων σε acMMAE. Βάσει της φαρμακοκινητικής ανάλυσης του πληθυσμού, σημειώνεται μείωση στην έκθεση σε μη συζευγμένη MMAE στο πλάσμα (AUC) μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση κάθε τρεις εβδομάδες.

Με βάση τις προσομοιώσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού, μια ανάλυση ευαισθησίας προέβλεψε ότι η έκθεση σε μη συζευγμένη MMAE, για ασθενείς με σωματικό βάρος άνω των 100 kg, θα αυξηθεί κατά 27%.

### Απορρόφηση

Το Polivy χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση. Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες για άλλες οδούς χορήγησης.

### Κατανομή

Η πληθυσμιακή εκτίμηση του κεντρικού όγκου κατανομής της acMMAE ήταν 3,15 l, η οποία προσέγγιζε τον όγκο στο πλάσμα. *In vitro*, η MMAE είναι μέτρια προσδεμένη (71%-77%) στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος. Η MMAE δεν συγκεντρώνεται σημαντικά στα ανθρώπινα ερυθρά αιμοσφαίρια *in vitro*. Η αναλογία αίματος - πλάσματος είναι 0,79 προς 0,98.

Δεδομένα *in vitro* δείχνουν ότι η MMAE είναι υπόστρωμα της P-gp αλλά δεν αναστέλλει την P-gp σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

### Βιομετασχηματισμός

Το polatuzumab vedotin εκτιμάται ότι καταβολίζεται στους ασθενείς, με αποτέλεσμα την παραγωγή μικρών πεπτιδίων, αμινοξέων, μη συζευγμένης MMAE, και καταβολιτών σχετιζόμενων με μη συζευγμένη MMAE. Τα επίπεδα των μεταβολιτών της MMAE δεν έχουν μετρηθεί σε ανθρώπινο πλάσμα.

Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι η MMAE είναι υπόστρωμα του CYP3A4/5 αλλά δεν επάγει τα κύρια ένζυμα του CYP. Η MMAE είναι ένας ασθενής χρονοεξαρτώμενος αναστολέας του CYP3A4/5, αλλά δεν αναστέλλει ανταγωνιστικά το CYP3A4/5 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Η MMAE δεν αναστέλλει τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, ή CYP2D6.

### Αποβολή

Βάσει φαρμακοκινητικής (ΦΚ) ανάλυσης πληθυσμού, η συζευγμένη μορφή (acMMAE) αποβάλλεται κυρίως από μη ειδικό μονοπάτι γραμμικής αποβολής με τιμή 0,9 l/ημέρα. Μελέτες *in vivo* με polatuzumab vedotin σε επίμυς (με ραδιενεργή επισήμανση της MMAE) καταδεικνύουν ότι η πλειοψηφία της ραδιενέργειας απεκκρίνεται στα κόπρανα και η μειοψηφία της ραδιενέργειας απεκκρίνεται στα ούρα.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής του polatuzumab vedotin στον παιδιατρικό πληθυσμό (ηλικίας <18 ετών).

### Ηλικιωμένοι

Η ηλικία δεν είχε επίπτωση στη φαρμακοκινητική της acMMAE και της μη συζευγμένης MMAE βάσει φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού ασθενών ηλικίας 20-89 ετών. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική της acMMAE και της μη συζευγμένης MMAE μεταξύ ασθενών ηλικίας < 65 ετών (n = 187) και ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών (n = 273).

### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια (CrCL 60-89 ml/min, n = 161) ή μέτρια (CrCL 30- 59 ml/min, n = 109) νεφρική δυσλειτουργία, οι εκθέσεις σε acMMAE και μη συζευγμένη MMAE είναι παρόμοιες με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCL  $\geq$  90 ml/min, n = 185), βάσει ΦΚ ανάλυσης πληθυσμού. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την αξιολόγηση των επιπτώσεων της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (CrCL 15-29 ml/min, n = 3) στη ΦΚ. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου και/ ή που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία [AST ή ALT  $>1.0$  έως  $2.5 \times$  ULN ή ολική χολερυθρίνη  $>1.0$  έως  $1.5 \times$  ULN, n = 54], οι εκθέσεις σε acMMAE είναι παρόμοιες, ενώ η AUC της μη συζευγμένης MMAE είναι κατά 40% μεγαλύτερη συγκριτικά με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (n = 399), βάσει ΦΚ ανάλυσης πληθυσμού.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την αξιολόγηση των επιπτώσεων της μέτριας ηπατικής δυσλειτουργίας (ολική χολερυθρίνη  $> 1,5-3 \times$ ULN, n = 2) στη ΦΚ. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή μεταμόσχευση ήπατος.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### Συστηματική τοξικότητα

Σε αμφοτέρους τους επίμυς και τους πιθήκους cynomolgus, οι κυριότερες συστηματικές τοξικότητες που σχετίζονται με τη χορήγηση της MMAE και του polatuzumab vedotin περιελάμβαναν αναστρέψιμη τοξικότητα του μυελού των οστών με σχετικές επιδράσεις των κυττάρων του περιφερικού αίματος.

### Γονοτοξικότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες μεταλλαξιγένεσης με το polatuzumab vedotin. Η MMAE δεν ήταν μεταλλαξιγόνο στη βακτηριακή δοκιμασία αναστροφής μετάλλαξης (δοκιμή Ames) ή στη δοκιμασία πρόσθιας μετάλλαξης σε λέμφωμα ποντικού L5178Y.

Η MMAE ήταν γονοτοξική στη μελέτη μικροπυρήνων μυελού των οστών επίμυων, πιθανώς μέσω ενός ανευγηνικού μηχανισμού. Αυτός ο μηχανισμός είναι συνεπής με τη φαρμακολογική επίδραση της MMAE, ως παράγοντα διαταραχής των μικροσωληνίσκων.

### Καρκινογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες καρκινογένεσης με το polatuzumab vedotin και/ή την MMAE.

### Διαταραχή της γονιμότητας

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες στο αναπαραγωγικό σύστημα των ζώων με το polatuzumab vedotin. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της μελέτης τοξικότητας 4-εβδομάδων σε επίμυς δείχνουν ότι το polatuzumab vedotin έχει τη δυναμική ικανότητα διαταραχής της αναπαραγωγικής λειτουργίας και της γονιμότητας των αρρένων. Η εκφύλιση των σπερματικών σωληναρίων των όρχεων δεν αναστρεφόταν, μετά από περίοδο 6 εβδομάδων ελεύθερης φαρμάκων και συσχετιζόνταν με το μειωμένο βάρος των όρχεων και τα μακροσκοπικά ευρήματα κατά τη νεκροψία μικρών ή/και μαλακών όρχεων σε αρρηνες που έλαβαν  $\geq 2$  mg/kg.

### Αναπαραγωγική τοξικότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες τερατογένεσης σε ζώα με το polatuzumab vedotin. Ωστόσο, η θεραπεία εγκύων επίμυων με MMAE στα 0,2 mg/kg προκάλεσε εμβρυική θνησιμότητα και

δυσμορφίες στο έμβρυο, (συμπεριλαμβανομένων της προεξέχουσας γλώσσας, των μη σωστά περιστρεφόμενων άκρων, της γαστρόσχισης και της αγναθίας). Η συστηματική έκθεση (AUC) στους επίμυς με δόση 0,2 mg/kg MMAE είναι περίπου 50% της AUC σε ασθενείς που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση των 1,8 mg/kg Polivy κάθε 21 ημέρες.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Ηλεκτρικό οξύ  
Νατρίου υδροξειδίου (για ρύθμιση του pH)  
Σακχαρόζη  
Πολυσορβικό 20 (E 432)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να αραιώνεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

#### Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

30 μήνες

#### Ανασυσταθέν διάλυμα

Από μικροβιολογικής άποψης, το παρασκευασθέν διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, η ευθύνη για τους χρόνους φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση ανήκει στο χρήστη και, κανονικά, ο χρόνος δε θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες σε ψύξη (2°C - 8°C), εκτός εάν η ανασύσταση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες ασηπτικές συνθήκες. Η χημική και φυσική σταθερότητα χρήσης του παρασκευασθέντος διαλύματος μετά την ανασύσταση έχει καταδειχθεί για έως και 72 ώρες σε ψύξη (2°C - 8°C) και έως και 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (9°C - 25°C).

#### Αραιωμένο διάλυμα:

Από μικροβιολογικής άποψης, το παρασκευασθέν διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, η ευθύνη για τους χρόνους φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση ανήκει στο χρήστη και, κανονικά, ο χρόνος δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες σε ψύξη (2°C - 8°C), εκτός εάν η αραιώση έχει γίνει υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες ασηπτικές συνθήκες. Η χημική και φυσική σταθερότητα του παρασκευασμένου διαλύματος για έγχυση έχει καταδειχθεί για τις διάρκειες που αναφέρονται στον Πίνακα 6. Το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται, εάν ο χρόνος φύλαξης υπερβεί τα όρια που καθορίζονται στον Πίνακα 6.

**Πίνακας 6: Διάρκειες για τις οποίες έχει καταδειχθεί η χημική και φυσική σταθερότητα του παρασκευασμένου διαλύματος προς έγχυση**

<b>Διαλύτης που χρησιμοποιείται για την παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση</b>	<b>Διάλυμα προς έγχυση συνθήκες φύλαξης<sup>1</sup></b>
Χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%)	Έως και 72 ώρες ψύξης (2 °C - 8 °C) ή έως και 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (9 °C - 25 °C)
Χλωριούχο νάτριο 4,5 mg/ml (0,45%)	Έως και 72 ώρες ψύξης (2 °C - 8 °C) ή έως και 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (9 °C - 25 °C)
5% Γλυκόζη	Έως και 72 ώρες ψύξης (2 °C - 8 °C) ή έως και 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (9 °C - 25 °C)

<sup>1</sup> Για τη διασφάλιση της σταθερότητας του προϊόντος, μην υπερβαίνετε τις καθορισμένες διάρκειες φύλαξης.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί ώστε να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

##### Polivy 30 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση:

Φιαλίδιο 6 ml (άχρωμο, Τύπου 1 γυάλινο) κλεισμένο με ελαστικό πώμα (στρώσεων φλουορορητίνης), με πώμα από αλουμίνιο με πλαστικό επίπωμα flip-off, που περιέχει 30 mg polatuzumab vedotin. Μέγεθος συσκευασίας του ενός φιαλιδίου.

##### Polivy 140 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση:

Φιαλίδιο 20 ml (άχρωμο, Τύπου 1 γυάλινο) κλεισμένο με ελαστικό πώμα (στρώσεων φλουορορητίνης), με πώμα από αλουμίνιο με πλαστικό επίπωμα flip-off, που περιέχει 140 mg polatuzumab vedotin. Μέγεθος συσκευασίας του ενός φιαλιδίου.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

##### Γενικές προφυλάξεις

Το Polivy περιέχει ένα κυτταροτοξικό συστατικό. Να χορηγείται υπό την επίβλεψη ενός ιατρού έμπειρου στη χρήση κυτταροτοξικών παραγόντων. Θα πρέπει να ακολουθούνται οι διαδικασίες ορθού χειρισμού και απόρριψης αντινεοπλασματικών και κυτταροτοξικών φαρμάκων.

Το προϊόν μετά την ανασύσταση δεν περιέχει συντηρητικά και προορίζεται για εφάπαξ δόση μόνο. Θα πρέπει να ακολουθείται ορθή ασηπτική τεχνική καθ' όλη τη διάρκεια χειρισμού αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

Για την ανασύσταση του Polivy πρέπει να χρησιμοποιείται αποστειρωμένο ύδωρ για ενέσιμα και να αραιώνεται σε σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης που περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) διάλυμα προς έγχυση ή χλωριούχο νάτριο 4,5 mg/ml (0,45%) διάλυμα προς έγχυση, ή 5% γλυκόζη πριν από τη χορήγηση.

Το ανασυσταθέν διάλυμα και το διάλυμα προς έγχυση δεν θα πρέπει να καταψύχονται ή να έρχονται σε άμεση επαφή με το ηλιακό φως.

### Οδηγίες για την ανασύσταση

- **Polivy 30 mg:** Χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα, εισάγετε αργά 1,8 ml αποστειρωμένου ύδατος για ενέσεις στο φιαλίδιο των 30 mg Polivy για να παρασκευάσετε διάλυμα εφάπαξ χρήσης που περιέχει 20 mg/ml polatuzumab vedotin. Κατευθύνετε τη ροή προς το τοίχωμα του φιαλιδίου και όχι απευθείας στη λυοφιλοποιημένη πάστα.
- **Polivy 140 mg:** Χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα, εισάγετε αργά 7,2 ml αποστειρωμένου ύδατος για ενέσεις στο φιαλίδιο των 140 mg Polivy για να παρασκευάσετε διάλυμα εφάπαξ χρήσης που περιέχει 20 mg/ml polatuzumab vedotin. Κατευθύνετε τη ροή προς το τοίχωμα του φιαλιδίου και όχι απευθείας στη λυοφιλοποιημένη πάστα.
- Περιστρέψτε το φιαλίδιο απαλά μέχρι να διαλυθεί πλήρως. Μην ανακινείτε.
- Ελέγξτε το διάλυμα μετά την ανασύσταση για τυχόν αποχρωματισμούς και σωματίδια. Το διάλυμα μετά την ανασύσταση θα πρέπει να έχει την εμφάνιση άχρωμου προς ελαφρώς καφέ, διαυγούς προς ελαφρώς οπαλίζοντος διαλύματος και να είναι απαλλαγμένο από ορατά σωματίδια. Να μη χρησιμοποιηθεί εάν το διάλυμα μετά την ανασύσταση έχει αποχρωματισμούς, δεν είναι διαυγές ή περιέχει ορατά σωματίδια.

### Οδηγίες για την αραιώση

1. Το Polivy πρέπει να αραιώνεται σε τελική συγκέντρωση 0,72-2,7 mg/ml σε σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης, με ελάχιστο όγκο 50 ml, που περιέχει 9 mg/ml χλωριούχο νάτριο διάλυμα προς έγχυση ή 4,5 mg/ml χλωριούχο νάτριο διάλυμα προς έγχυση, ή 5% γλυκόζη.
2. Υπολογίστε τον όγκο που χρειάζεται για ανασυσταθέν διάλυμα 20 mg/ml βάσει της απαιτούμενης δόσης (βλ. παρακάτω):  
$$\frac{\text{Συνολική δόση Polivy (mg)} \text{ για περαιτέρω αραιώση}}{\text{Δόση Polivy (mg/kg)} \times \text{βάρους ασθενούς (kg)} \times \text{Συγκέντρωση φιαλιδίου μετά την ανασύσταση (20 mg/ml)}}$$
3. Αναρροφήστε τον απαιτούμενο όγκο ανασυσταθέντος διαλύματος από το φιαλίδιο του Polivy χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα και αραιώστε στον σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης. Απορρίψτε την τυχόν αχρησιμοποίητη υπολειπόμενη ποσότητα στο φιαλίδιο.
4. Αναμείξτε ελαφρά τον σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης με αναστροφή. Μην ανακινείτε.
5. Ελέγξτε τον σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης για σωματίδια και απορρίψτε εάν υπάρχουν.

Αποφύγετε τη μετακίνηση του παρασκευασθέντος διαλύματος για έγχυση καθώς η πίεση λόγω ανατάραξης μπορεί να προκαλέσει συσσωματώματα. Εάν το παρασκευασθέν διάλυμα πρόκειται να μετακινηθεί, αφαιρέστε τον αέρα από τον σάκο έγχυσης και περιορίστε τη μετακίνηση στα 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου (9°C - 25°C) ή στις 24 ώρες σε ψύξη (2°C - 8°C). Εάν αφαιρεθεί ο αέρας, απαιτείται σερ έγχυσης με εξαερισόμενο spike για τη διασφάλιση της ακριβούς χορήγησης της δόσης κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Ο συνολικός χρόνος αποθήκευσης και μετακίνησης του αραιωμένου προϊόντος δεν πρέπει να υπερβαίνει τη διάρκεια αποθήκευσης που καθορίζεται στον πίνακα 6 (βλ. παράγραφο 6.3).

Το Polivy πρέπει να χορηγείται χρησιμοποιώντας αποκλειστική γραμμή έγχυσης που διαθέτει αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρόσδεσης πρωτεϊνών, ενσωματωμένο ή πρόσθετο φίλτρο (μεγέθους πόρων 0,2 ή 0,22 μικρομέτρων) και καθετήρα.

Το Polivy είναι συμβατό με τους σάκους ενδοφλέβιας έγχυσης με προϊόν που έρχεται σε επαφή με υλικά πολυβινυλοχλωριδίου (PVC) ή πολυολεφίνες, όπως το πολυαιθυλένιο (PE) και το πολυπροπυλένιο. Επιπρόσθετα, δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες με σερ ή βοηθήματα έγχυσης με προϊόν που έρχεται σε επαφή με υλικά PVC, PE, πολυουρεθάνη, πολυβουταδιένιο, ακρυλονιτρίλιο-βουταδιένιο-στυρόλιο, πολυανθρακικά, πολυαιθερουρεθάνη, φθοριωμένο αιθυλένιο προπυλένιο ή πολυτετραφθοροαιθυλένιο και με μεμβράνες φίλτρα που περιέχουν πολυαιθερικό σουλφοξείδιο ή πολυσουλφόνη.

## Απόρριψη

Το Polivy προορίζεται για εφάπαξ χρήση μόνο.

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Ιανουαρίου 2020  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 09 Δεκεμβρίου 2020

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ.**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Lonza Ltd.  
Lonzastrasse  
CH-3930 Visp  
Switzerland

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).



**Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14α (4) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
Προκειμένου να παρέχει περαιτέρω τεκμηρίωση για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του rolatuzumab vedotin στο DLBCL, ο ΚΑΚ θα παράσχει τη μελέτη GO39942, μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η οποία αξιολογεί το rolatuzumab vedotin σε συνδυασμό με R-CHP (ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, πρεδνιζόνη) έναντι R-CHOP σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα.	Q4 2021

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Polivy 140 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
polatuzumab vedotin

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 140 mg polatuzumab vedotin.  
Μετά την ανασύσταση κάθε ml περιέχει 20 mg polatuzumab vedotin.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

ηλεκτρικό οξύ, νατρίου υδροξείδιο, σακχαρόζη, πολυσορβικό 20

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Κυτταροτοξικό  
Μην ανακινείτε το φιαλίδιο

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο  
Μην καταψύχετε  
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/19/1388/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

<Δισδιάστατος γραμμωτός κωδικός (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Polivy 140 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα  
polatuzumab vedotin  
Ενδοφλέβια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια μετά από ανασύσταση και αραιώση

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

140 mg

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Κυτταροτοξικό

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Polivy 30 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
polatuzumab vedotin

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 30 mg polatuzumab vedotin.  
Μετά την ανασύσταση κάθε ml περιέχει 20 mg polatuzumab vedotin.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

ηλεκτρικό οξύ, νατρίου υδροξείδιο, σακχαρόζη, πολυσορβικό 20

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Κυτταροτοξικό  
Μην ανακινείτε το φιαλίδιο

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/19/1388/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

<Δισδιάστατος γραμμωτός κωδικός (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Polivy 30 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα  
polatuzumab vedotin  
Ενδοφλέβια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια μετά από ανασύσταση και αραιώση

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

30 mg

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Κυτταροτοξικό

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή**  
**Polivy 30 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση**  
**Polivy 140 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση**  
polatuzumab vedotin

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν λάβετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το νοσηλεύτη σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό ή το νοσηλεύτη σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών**

1. Τι είναι το Polivy και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Polivy
3. Πώς να πάρετε το Polivy
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Polivy
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

## **1. Τι είναι το Polivy και ποια είναι η χρήση του**

**Τι είναι το Polivy**

Το Polivy είναι ένα φάρμακο για τον καρκίνο, το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία polatuzumab vedotin.

**Ποια είναι η χρήση του Polivy**

Το Polivy χορηγείται για τη θεραπεία του «διάχυτου από μεγάλα Β-κύτταρα λεμφώματος» που επανεμφανίζεται ή που ποτέ δεν ανταποκρίθηκε σε τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία και όταν δεν μπορείτε να λάβετε μόσχευμα αρχέγονων κυττάρων.

Το διάχυτο από μεγάλα Β-κύτταρα λέμφωμα είναι καρκίνος που αναπτύσσεται από τα Β-λεμφοκύτταρα, τα οποία ονομάζονται επίσης Β-κύτταρα. Αυτά αποτελούν ένα είδος κυττάρων του αίματος.

**Πώς δρα το Polivy**

Η δραστική ουσία του Polivy αποτελείται από ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που είναι συνδεδεμένο με το MMAE, ένα συστατικό το οποίο μπορεί να σκοτώσει τα καρκινικά κύτταρα. Το μέρος του μονοκλωνικού αντισώματος του φαρμάκου προσδέεται σε ένα στόχο στα Β κύτταρα. Μόλις προσδεθεί στα Β κύτταρα, το φάρμακο αποδεσμεύει MMAE στα Β κύτταρα και τα σκοτώνει.

**Με ποια άλλα φάρμακα χορηγείται το Polivy**

Το Polivy χορηγείται σε συνδυασμό με δύο άλλα φάρμακα για τον καρκίνο που ονομάζονται ριτουξιμάμπη και βενδαμουςτίνη.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Polivy

### Μην πάρετε το Polivy

- σε περίπτωση αλλεργίας στο polatuzumab vedotin ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν δεν είστε σίγουρος, απευθυνθείτε στο γιατρό ή το νοσηλευτή σας πριν πάρετε το Polivy.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το νοσηλευτή σας πριν πάρετε το Polivy εάν κάτι από τα παρακάτω ισχύει για εσάς (ή εάν δεν είστε σίγουρος):

- εάν είχατε στο παρελθόν εγκεφαλικά ή νευρολογικά προβλήματα, όπως:
  - προβλήματα μνήμης,
  - δυσκολίες κατά την κίνηση ή αίσθηση στο σώμα σας σαν καρφίτσες και βελόνες, αίσθημα καψίματος, πόνος και δυσφορία ακόμη και σε ελαφρύ άγγιγμα
  - προβλήματα όρασης
- εάν είχατε στο παρελθόν προβλήματα στο ήπαρ
- νομίζετε ότι έχετε λοίμωξη ή είχατε μακροχρόνιες ή επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις, όπως έρπητα (βλ. «Λοιμώξεις» στην παράγραφο 4)
- πρόκειται να κάνετε εμβόλιο ή γνωρίζετε ότι μπορεί να χρειαστεί να κάνετε ένα στο κοντινό μέλλον.

Εάν κάτι από τα παρακάτω ισχύει για εσάς (ή εάν δεν είστε σίγουρος) απευθυνθείτε στο γιατρό ή το νοσηλευτή σας πριν πάρετε το Polivy.

### Προσέξτε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες

Το Polivy μπορεί να προκαλέσει μερικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που πρέπει να αναφέρετε στο γιατρό ή το νοσηλευτή σας αμέσως. Σε αυτές περιλαμβάνονται:

### Μυελοκαταστολή

Η μυελοκαταστολή είναι μια κατάσταση στην οποία η παραγωγή κυττάρων του αίματος είναι μειωμένη, με αποτέλεσμα να υπάρχουν λιγότερα ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια. Ο γιατρός σας θα διενεργήσει εξετάσεις αίματος για να ελέγξει τον αριθμό των κυττάρων στο αίμα.

Ενημερώστε το γιατρό ή το νοσηλευτή σας αμέσως εάν:

- παρουσιάσετε ρίγη
- παρουσιάσετε πυρετό
- παρουσιάσετε κεφαλαλγίες
- νιώσετε κουρασμένος
- νιώσετε ζάλη
- έχετε χλωμή όψη
- παρουσιάσετε ασυνήθιστη αιμορραγία, μώλωπες κάτω από το δέρμα, αιμορραγία ασυνήθιστα παρατεταμένη μετά από αιμοληψία, ή αιμορραγία από τα ούλα σας.

### Περιφερική νευροπάθεια

Ενημερώστε το γιατρό ή το νοσηλευτή σας αμέσως εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε προβλήματα με μεταβολή στην ευαισθησία του δέρματός σας, ιδιαίτερα στα χέρια ή τα πόδια σας, όπως:

- μούδιασμα
- μυρμήγκιασμα

- αίσθημα καύσου
- πόνο
- δυσφορία ή αδυναμία.

Εάν είχατε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα πριν τη θεραπεία με το Polivy, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιεσδήποτε μεταβολές σε αυτά.

Εάν έχετε συμπτώματα περιφερικής νευροπάθειας, ο γιατρός σας μπορεί να ελαττώσει τη δόση σας.

### **Λοιμώξεις**

Τα σημεία και τα συμπτώματα των λοιμώξεων ποικίλλουν μεταξύ των ατόμων, ενημερώστε το γιατρό ή το νοσηλευτή σας αμέσως εάν παρουσιάσετε συμπτώματα λοίμωξης όπως:

- πυρετό
- βήχα
- πόνο στον θώρακα
- κόπωση
- επώδυνο εξάνθημα
- πονόλαιμο
- πόνο με κάψιμο κατά την ούρηση
- αίσθημα αδυναμίας ή όχι καλής γενικής κατάστασης.

### **Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΑ)**

Η ΠΠΑ είναι μια πολύ σπάνια και απειλητική για τη ζωή λοίμωξη του εγκεφάλου, που έχει προκύψει σε έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με Polivy μαζί με βενδαμουστίνη και ένα άλλο φάρμακο που λέγεται ομπινουτουζουμάμπη.

Ενημερώστε τον γιατρό ή το νοσηλευτή σας αμέσως εάν παρουσιάσετε:

- απώλεια μνήμης
- δυσκολία στην ομιλία
- δυσκολία στη βάρδιση
- προβλήματα όρασης.

Εάν είχατε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα πριν τη θεραπεία με το Polivy, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιεσδήποτε μεταβολές σε αυτά. Μπορεί να χρειαστείτε ιατρική θεραπεία.

### **Σύνδρομο λύσης του όγκου**

Μερικά άτομα μπορεί να παρουσιάσουν ασυνήθιστα επίπεδα μερικών ουσιών (όπως καλίου και ουρικού οξέος) στο αίμα λόγω της γρήγορης καταστροφής των καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αυτό ονομάζεται σύνδρομο λύσης του όγκου. Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσηλευτής σας θα διενεργήσει εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο αυτής της κατάστασης.

### **Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις**

Μπορεί να συμβούν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, αλλεργικές ή αναφυλακτικές (πιο σοβαρές αλλεργικές) αντιδράσεις. Ο γιατρός ή ο νοσηλευτής σας θα ελέγξει για ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της έγχυσής σας και για 30 έως 90 λεπτά μετά. Εάν εμφανίσετε κάποια σοβαρή αντίδραση, ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει τη θεραπεία με το Polivy.

### **Ηπατική βλάβη**

Το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή ή βλάβη στα κύτταρα του ήπατος που επηρεάζουν τη φυσιολογική λειτουργία του ήπατος. Τα ηπατικά κύτταρα με βλάβη μπορεί να ελευθερώσουν

υψηλές ποσότητες ορισμένων ουσιών (ηπατικών ενζύμων και χολερυθρίνης) στην κυκλοφορία του αίματος, οι οποίες μπορούν να ανιχνευθούν στις εξετάσεις αίματος.

Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν θα παρουσιάσετε κανένα σύμπτωμα, αλλά ενημερώστε το γιατρό ή το νοσηλευτή σας αμέσως εάν παρουσιάσετε:

- κιτρίνισμα του δέρματός σας και του λευκού των ματιών σας (ίκτερος)

Ο γιατρός σας θα ελέγξει το αίμα σας ως προς την ηπατική λειτουργία πριν και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το φάρμακο αυτό δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ή νέα άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό συμβαίνει επειδή δεν υπάρχουν πληροφορίες για τη χρήση του στην ηλικιακή ομάδα αυτή.

### **Άλλα φάρμακα και το Polivy**

Ενημερώστε το γιατρό ή το νοσηλευτή σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να ξεκινήσετε να παίρνετε άλλα φάρμακα. Αυτό συμπεριλαμβάνει φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή και φυτικά φάρμακα.

### **Αντισύλληψη (γυναίκες και άνδρες)**

Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 9 μήνες μετά την τελευταία δόση του Polivy. Οι άνδρες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση του Polivy.

### **Κύηση**

Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορείτε να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Αυτό συμβαίνει επειδή το Polivy μπορεί να επηρεάσει την υγεία του παιδιού σας. Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το φάρμακο αυτό εάν είστε έγκυος εκτός εάν εσείς και ο γιατρός σας αποφασίσετε ότι το όφελος για εσάς υπερκαλύπτει τον πιθανό κίνδυνο στο αγέννητο μωρό.

### **Θηλασμός**

Μη θηλάζετε ενώ παίρνετε το Polivy και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση, καθώς μικρή ποσότητα του Polivy μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα σας.

### **Γονιμότητα**

Οι άντρες που υποβάλλονται σε θεραπεία με αυτό το φάρμακο συνιστάται να έχουν δείγματα σπέρματος διατηρημένα και αποθηκευμένα πριν τη θεραπευτική αγωγή.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Polivy έχει μια μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης οχημάτων και ποδηλάτων ή χρήσης οποιωνδήποτε εργαλείων ή μηχανημάτων. Εάν παρουσιάσετε σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ή νευρική βλάβη, ή εάν αισθανθείτε κόπωση, αδυναμία ή ζάλη (βλ. παράγραφο 4) μην οδηγήσετε οχήματα ή ποδήλατο και μη χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανήματα μέχρι να σταματήσει η αντίδραση.

Βλέπε παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

## **Το Polivy περιέχει νάτριο**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι δηλαδή ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Polivy**

Το Polivy χορηγείται υπό την επίβλεψη γιατρού με εμπειρία στη χορήγηση τέτοιων θεραπειών. Χορηγείται σε φλέβα, ως έγχυση για 90 λεπτά.

### **Πόσο Polivy να πάρετε**

Η δόση του φαρμάκου αυτού εξαρτάται από το σωματικό βάρος σας.

- Η συνήθης εναρκτήρια δόση είναι 1,8 mg για κάθε κιλό σωματικού σας βάρους.
- Εάν παρουσιάσετε περιφερική νευροπάθεια, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας σε 1,4 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους.

Θα πάρετε 6 κύκλους θεραπείας με Polivy σε συνδυασμό με δύο άλλα φάρμακα που ονομάζονται ριτουξιμάμπη και βενδαμυστίνη.

Κάθε κύκλος διαρκεί 21 ημέρες.

### **Εάν παραλείψετε μια δόση του Polivy**

Εάν παραλείψετε ένα ραντεβού, κλείστε ένα άλλο αμέσως. Για να είναι πλήρως αποτελεσματική η θεραπεία, είναι πολύ σημαντικό να μην παραλείπονται οι δόσεις.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Polivy**

Μη διακόπτετε τη θεραπεία με το Polivy εκτός εάν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει επειδή η διακοπή της θεραπείας μπορεί να επιδεινώσει την κατάστασή σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το νοσηλευτή σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με το φάρμακο αυτό:

### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Ενημερώστε το γιατρό ή το νοσηλευτή σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες – μπορεί να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική θεραπεία. Αυτά μπορεί να είναι νέα συμπτώματα ή αλλαγή στα παρόντα συμπτώματά σας.

- πυρετό και ρίγη
- εξάνθημα/κνίδωση
- σοβαρές λοιμώξεις
- πνευμονία (λοίμωξη του πνεύμονα)
- λοίμωξη από έρπητα
- ιογενείς λοιμώξεις
- ασυνήθιστη αιμορραγία ή μώλωπες κάτω από το δέρμα

- απώλεια μνήμης, πρόβλημα στην ομιλία, δυσκολία στο περπάτημα ή προβλήματα με την όρασή σας
- κιτρίνισμα του δέρματος ή των λευκών των ματιών σας

#### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

Ενημερώστε το γιατρό ή το νοσηλευτή σας εάν παρατηρήσετε οποιοσδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

#### **Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- σοβαρές λοιμώξεις
- πυρετός
- βήχας
- έμετος
- πνευμονία (λοίμωξη του πνεύμονα)
- διάρροια ή δυσκοιλιότητα
- τάση προς έμετο (ναυτία)
- πόνο στην κοιλιά
- αίσθημα κούρασης (αναιμία)
- απώλεια όρεξης
- απώλεια βάρους
- σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις
- κοινό κρυολόγημα
- ζάλη
- ασυνήθιστες αισθήσεις

#### **Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)**

- ρίγη
- ιογενείς λοιμώξεις
- λοίμωξη από έρπητα
- προβλήματα στο βάδισμα
- φλεγμονή των πνευμόνων
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- πόνος στην άρθρωση
- κνησμός

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσηλευτή σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Polivy**

Το Polivy θα φυλάσσετε από επαγγελματίες υγείας στο νοσοκομείο ή την κλινική. Οι πληροφορίες για τη φύλαξη είναι οι εξής:

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και το φιαλίδιο μετά την ένδειξη «EXP.». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.



- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).
- Μην καταψύχετε.
- Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πως να απορρίψετε φάρμακα που δε χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Polivy

- Η δραστική ουσία είναι το polatuzumab vedotin.
- Polivy 30 mg: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 30 milligrams (mg) polatuzumab vedotin.
- Polivy 140 mg: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 140 milligrams (mg) polatuzumab vedotin.
- Μετά την ανασύσταση κάθε χιλιοστόλιτρο (ml) περιέχει 20 mg polatuzumab vedotin.
- Τα άλλα συστατικά είναι: ηλεκτρικό οξύ, νατρίου υδροξείδιο, σακχαρόζη, πολυσορβικό 20. Βλ. παράγραφο «Το Polivy περιέχει νάτριο».

### Εμφάνιση του Polivy και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Polivy κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι λευκή έως ελαφρώς γκριζωπή-λευκή πάστα που περιέχεται σε γυάλινο φιαλίδιο.

Κάθε συσκευασία του Polivy αποτελείται από ένα φιαλίδιο.

### Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας

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

### Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Malta**

Irreferi għall-Irlanda

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}**

Αυτό το φάρμακο έχει λάβει «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερα δεδομένα σχετικά με αυτό το φάρμακο.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα επανεξετάζει ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό στοιχείο που θα είναι διαθέσιμο και το παρόν φύλλο οδηγιών θα ενημερώνεται αναλόγως.

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για αυτό το φάρμακο είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι διαδικασίες για το σωστό χειρισμό και την απόρριψη αντικαρκινικών φαρμάκων.

#### Οδηγίες για την ανασύσταση

- **Polivy 30mg:** Χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα, εισάγετε αργά 1,8 ml αποστειρωμένου ύδατος για ενέσεις στο φιαλίδιο των 30 mg Polivy για να παρασκευάσετε διάλυμα εφάπαξ χρήσης που περιέχει 20 mg/ml polatuzumab vedotin. Κατευθύνετε τη ροή προς το τοίχωμα του φιαλιδίου και όχι απευθείας στη λυοφιλοποιημένη πάστα.
- **Polivy 140mg:** Χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα, εισάγετε αργά 7,2 ml αποστειρωμένου ύδατος για ενέσεις στο φιαλίδιο των 140 mg Polivy για να παρασκευάσετε διάλυμα εφάπαξ χρήσης που περιέχει 20 mg/ml polatuzumab vedotin. Κατευθύνετε τη ροή προς το τοίχωμα του φιαλιδίου και όχι απευθείας στη λυοφιλοποιημένη πάστα.
- Περιστρέψτε το φιαλίδιο απαλά μέχρι να διαλυθεί πλήρως. Μην ανακινείτε.
- Ελέγξτε το διάλυμα μετά την ανασύσταση για τυχόν αποχρωματισμούς και σωματίδια. Το διάλυμα μετά την ανασύσταση θα πρέπει να έχει την εμφάνιση άχρωμου προς ελαφρώς καφέ, διαυγούς προς ελαφρώς οπαλίζοντος διαλύματος και να είναι απαλλαγμένο από ορατά σωματίδια. Να μη χρησιμοποιηθεί εάν το διάλυμα μετά την ανασύσταση έχει αποχρωματισμούς, δεν είναι διαυγές ή περιέχει ορατά σωματίδια.

#### Οδηγίες για την αραιώση

1. Το Polivy πρέπει να αραιώνεται σε τελική συγκέντρωση 0,72-2,7 mg/ml σε σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης, με ελάχιστο όγκο 50 ml, που περιέχει 9 mg/ml χλωριούχο νάτριο διάλυμα προς έγχυση ή 4,5 mg/ml χλωριούχο νάτριο διάλυμα προς έγχυση, ή 5% γλυκόζη.
2. Υπολογίστε τον όγκο που χρειάζεται για ανασυσταθέν διάλυμα 20 mg/ml βάσει της απαιτούμενης δόσης (βλ. παρακάτω):

$$\begin{array}{l} \text{Συνολική δόση Polivy (mg) για περαιτέρω} \\ \text{αραιώση} = \end{array} \quad \begin{array}{l} \text{Δόση Polivy (mg/kg) X βάρος ασθενούς (kg)} \\ \text{Συγκέντρωση φιαλιδίου μετά την ανασύσταση} \\ \text{(20 mg/ml)} \end{array}$$

3. Αναρροφήστε τον απαιτούμενο όγκο ανασυσταθέντος διαλύματος από το φιαλίδιο του Polivy χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα και αραιώστε στον σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης. Απορρίψτε την τυχόν αχρησιμοποίητη υπολειπόμενη ποσότητα στο φιαλίδιο.
4. Αναμείξτε ελαφρά τον σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης με αναστροφή. Μην ανακινείτε.
5. Ελέγξτε τον σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης για σωματίδια και απορρίψτε εάν υπάρχουν.

#### Ανασυσταθέν διάλυμα

Από μικροβιολογική άποψη, το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες ψύξης (2 ° C - 8 ° C), εκτός εάν η ανασύσταση πραγματοποιήθηκε υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του ανασυσταθέντος διαλύματος έχει καταδειχθεί για έως και 72 ώρες ψύξης (2 ° C - 8 ° C) και έως 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (9 ° C - 25 ° C).

#### Αραιωμένο διάλυμα

Από μικροβιολογική άποψη, το παρασκευασθέν διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες ψύξης

(2 °C - 8 °C), εκτός εάν η αραίωση πραγματοποιήθηκε υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Η χημική και φυσική σταθερότητα του παρασκευασμένου διαλύματος προς έγχυση έχει καταδειχθεί για τις διάρκειες που αναφέρονται στον πίνακα 1. Απορρίψτε το αραιωμένο διάλυμα Polivy εάν ο χρόνος αποθήκευσης υπερβαίνει τα όρια που καθορίζονται στον πίνακα 1.

**Πίνακας 1** Διάρκεια για την οποία έχει αποδειχθεί η χημική και φυσική σταθερότητα του παρασκευασθέντος διαλύματος προς έγχυση

Διαλύτης που χρησιμοποιήθηκε για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Συνθήκες φύλαξης διαλύματος προς έγχυση
Χλωριούχο Νάτριο 9 mg/ml (0.9%)	Έως 72 ώρες ψύξης (2 °C - 8 °C) ή έως 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (9 °C - 25 °C)
Χλωριούχο Νάτριο 4.5 mg/ml (0.45%)	Έως 72 ώρες ψύξης (2 °C - 8 °C) ή έως 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (9 °C - 25 °C)
5% Γλυκόζη	Έως 72 ώρες ψύξης (2 °C - 8 °C) ή έως 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (9 °C - 25 °C)

<sup>1</sup> Για να εξασφαλιστεί η σταθερότητα του προϊόντος, μην υπερβαίνετε τις καθορισμένες διάρκειες αποθήκευσης.