

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 E (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 ριτουξιμάμπη, την κυκλοφωσφαμίδη, τη δοξορουβικίνη και την πρεδνιζόνη (R-CHP) ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μη προθεραπευμένο διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL).

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

Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα

Μη προθεραπευμένοι ασθενείς

Η συνιστώμενη δόση του Polivy είναι 1,8 mg/kg, χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση κάθε 21 ημέρες σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη (R-CHP) για 6 κύκλους. Το Polivy, η ριτουξιμάμπη, η κυκλοφωσφαμίδη και η δοξορουβικίνη μπορούν να χορηγηθούν με οποιαδήποτε σειρά την Ημέρα 1 μετά τη χορήγηση πρεδνιζόνης. Η πρεδνιζόνη χορηγείται τις Ημέρες 1-5 κάθε κύκλου. Οι κύκλοι 7 και 8 αποτελούνται από μονοθεραπεία με ριτουξιμάμπη.

Ανατρέξτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) των χημειοθεραπευτικών παραγόντων που χορηγούνται σε συνδυασμό με το Polivy για ασθενείς με μη προθεραπευμένο DLBCL.

Ασθενείς σε υποτροπή ή ανθεκτικοί στη θεραπεία

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/m²/ημέρα την Ημέρα 1 και την Ημέρα 2 κάθε κύκλου και η συνιστώμενη δόση της ριτουξιμάμπης είναι 375 mg/m² 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.

Μη προθεραπευμένοι ασθενείς και ασθενείς σε υποτροπή ή ανθεκτικοί στη θεραπεία

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

Καθυστερημένες ή παραλειπούμενες 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.

Υπάρχουν διάφορες πιθανές τροποποιήσεις της δόσης για το Polivy σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με DLBCL και σε εκείνους που είναι σε υποτροπή ή ανθεκτικοί στη θεραπεία.

Για τις τροποποιήσεις της δόσης για τη διαχείριση της περιφερικής νευροπάθειας (παράγραφος 4.4) βλ. Πίνακα 1 παρακάτω.

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

Ένδειξη	Σοβαρότητα ΠΝ την Ημέρα 1 οποιουδήποτε κύκλου	Τροποποίηση δόσης
Μη προθεραπευμένο DLBCL	Βαθμού 2 ^α	<p>Αισθητική νευροπάθεια:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Μειώστε τη δόση του Polivy στα 1,4 mg/kg. • Εάν ο Βαθμός 2 επιμένει ή επανεμφανιστεί την Ημέρα 1 ενός μελλοντικού κύκλου, μειώστε τη δόση του Polivy στο 1,0 mg/kg. • Εάν χορηγείται ήδη δόση του 1,0 mg/kg και εμφανιστεί Βαθμός 2 την Ημέρα 1 ενός μελλοντικού κύκλου, διακόψτε οριστικά το Polivy. <p>Κινητική νευροπάθεια:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση του Polivy μέχρι να σημειωθεί βελτίωση σε Βαθμό ≤ 1. • Ξεκινήστε εκ νέου το Polivy στον επόμενο κύκλο σε δόση των 1,4 mg/kg. • Εάν χορηγείται ήδη δόση των 1,4 mg/kg και εμφανιστεί Βαθμός 2 την Ημέρα 1 ενός μελλοντικού κύκλου, διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση του Polivy μέχρι να σημειωθεί βελτίωση σε Βαθμό ≤ 1. Ξεκινήστε εκ νέου το Polivy σε δόση του 1,0 mg/kg. • Εάν χορηγείται ήδη δόση του 1,0 mg/kg και εμφανιστεί Βαθμός 2 την Ημέρα 1 ενός μελλοντικού κύκλου, διακόψτε οριστικά το Polivy. <p>Σε περίπτωση ταυτόχρονης αισθητικής και κινητικής νευροπάθειας, ακολουθήστε την πιο αυστηρή σύσταση μείωσης, που αναφέρεται παραπάνω.</p>
	Βαθμού 3 ^α	<p>Αισθητική νευροπάθεια:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση του Polivy μέχρι να σημειωθεί βελτίωση σε Βαθμό ≤ 2. • Μειώστε τη δόση του Polivy στα 1,4 mg/kg. • Εάν χορηγείται ήδη δόση των 1,4 mg/kg, μειώστε τη δόση του Polivy στο 1,0 mg/kg. Εάν χορηγείται ήδη δόση του 1,0 mg/kg, διακόψτε οριστικά το Polivy. <p>Κινητική νευροπάθεια:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση του Polivy μέχρι να σημειωθεί βελτίωση σε Βαθμό ≤ 1. • Ξεκινήστε εκ νέου το Polivy στον επόμενο κύκλο σε δόση των 1,4 mg/kg. • Εάν χορηγείται ήδη δόση των 1,4 mg/kg και εμφανιστεί Βαθμός 2–3, διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση του Polivy μέχρι να σημειωθεί βελτίωση σε Βαθμό ≤ 1. Ξεκινήστε εκ νέου το Polivy σε δόση του 1,0 mg/kg. • Εάν χορηγείται ήδη δόση του 1,0 mg/kg και εμφανιστεί Βαθμός 2–3, διακόψτε οριστικά το Polivy. <p>Σε περίπτωση ταυτόχρονης αισθητικής και κινητικής νευροπάθειας, ακολουθήστε την πιο αυστηρή σύσταση μείωσης, που αναφέρεται παραπάνω.</p>

	Βαθμού 4	Διακόψτε οριστικά το Polivy.
R/R DLBCL	Βαθμού 2-3	Διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση του Polivy μέχρι να σημειωθεί βελτίωση σε \leq Βαθμό 1. Εάν σημειωθεί ανάκαμψη σε \leq 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 \leq Βαθμό 1 την Ημέρα 14 ή πριν από αυτή, διακόψτε οριστικά το Polivy.
	Βαθμού 4	Διακόψτε οριστικά το Polivy.

^a Η χορήγηση του R-CHP μπορεί να συνεχιστεί.

Για τις τροποποιήσεις της δόσης για τη διαχείριση της μυελοκαταστολής (παράγραφος 4.4) βλ. Πίνακα 2 παρακάτω.

Πίνακας 2 Τροποποιήσεις της δόσης για το Polivy, τη χημειοθεραπεία και τη ριτουξιμάμπη για τη διαχείριση της μυελοκαταστολής

Ένδειξη	Σοβαρότητα μυελοκαταστολής την Ημέρα 1 οποιουδήποτε κύκλου	Τροποποίηση δόσης
Μη προθεραπευμένο DLBCL	Ουδετεροπενία Βαθμού 3-4	Διακόψτε προσωρινά κάθε θεραπεία μέχρι ο ANC* να επανέλθει σε $> 1000/\mu\text{l}$. Εάν ο ANC επανέλθει σε $> 1000/\mu\text{l}$ την Ημέρα 7 ή πριν από αυτή, ξεκινήστε εκ νέου κάθε θεραπεία χωρίς καμία μείωση δόσης. Εάν ο ANC επανέλθει σε $> 1000/\mu\text{l}$ μετά την Ημέρα 7: <ul style="list-style-type: none"> • ξεκινήστε εκ νέου κάθε θεραπεία. Εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της κυκλοφωσφαμίδης και/ή της δοξορουβικίνης κατά 25-50%. • εάν έχει ήδη εφαρμοστεί μείωση της δόσης της κυκλοφωσφαμίδης και/ή της δοξορουβικίνης κατά 25%, εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης ενός ή και των δύο παραγόντων στο 50%.
	Θρομβοπενία Βαθμού 3-4	Διακόψτε προσωρινά κάθε θεραπεία μέχρι τα αιμοπετάλια να επανέλθουν σε $> 75.000/\mu\text{l}$. Εάν τα αιμοπετάλια επανέλθουν σε $> 75.000/\mu\text{l}$ την Ημέρα 7 ή πριν από αυτή, συνεχίστε κάθε θεραπεία χωρίς καμία μείωση δόσης. Εάν τα αιμοπετάλια επανέλθουν σε $> 75.000/\mu\text{l}$ μετά την Ημέρα 7: <ul style="list-style-type: none"> • ξεκινήστε εκ νέου κάθε θεραπεία. Εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της κυκλοφωσφαμίδης και/ή της δοξορουβικίνης κατά 25-50%. • εάν έχει ήδη εφαρμοστεί μείωση της δόσης της κυκλοφωσφαμίδης και/ή της δοξορουβικίνης κατά 25%, εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης ενός ή και των δύο παραγόντων στο 50%.

R/R DLBCL	Ουδετεροπενία Βαθμού 3-4 ¹	<p>Διακόψτε προσωρινά κάθε θεραπεία μέχρι ο ANC να επανέλθει σε > 1000/μl.</p> <p>Εάν ο ANC επανέλθει σε > 1000/μl την Ημέρα 7 ή πριν από αυτή, ξεκινήστε εκ νέου κάθε θεραπεία χωρίς καμία συμπληρωματική μείωση δόσης.</p> <p>Εάν ο ANC επανέλθει σε > 1000/μl μετά την Ημέρα 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ξεκινήστε εκ νέου κάθε θεραπεία μειώνοντας τη δόση της βενδαμουςτίνης από 90 mg/m² σε 70 mg/m² ή από 70 mg/m² σε 50 mg/m². • εάν έχει ήδη εφαρμοστεί μείωση της δόσης της βενδαμουςτίνης στα 50 mg/m², διακόψτε οριστικά κάθε θεραπεία.
	Θρομβοπενία Βαθμού 3-4 ¹	<p>Διακόψτε προσωρινά κάθε θεραπεία μέχρι τα αιμοπετάλια να επανέλθουν σε >75.000/μl.</p> <p>Εάν τα αιμοπετάλια επανέλθουν σε > 75.000/μl την Ημέρα 7 ή πριν από αυτή, συνεχίστε κάθε θεραπεία χωρίς καμία μείωση δόσης.</p> <p>Εάν τα αιμοπετάλια επανέλθουν σε > 75.000/μl μετά την Ημέρα 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ξεκινήστε εκ νέου κάθε θεραπεία μειώνοντας τη δόση της βενδαμουςτίνης από 90 mg/m² σε 70 mg/m² ή από 70 mg/m² σε 50 mg/m². • εάν έχει ήδη εφαρμοστεί μείωση της δόσης της βενδαμουςτίνης στα 50 mg/m², διακόψτε οριστικά κάθε θεραπεία.

¹Εάν η πρωταρχική αιτία είναι εξαιτίας του λεμφώματος, η δόση της βενδαμουςτίνης μπορεί να μη χρειάζεται μείωση.

*ANC: απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων

Για τις τροποποιήσεις της δόσης για τη διαχείριση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (παράγραφος 4.4) βλ. Πίνακα 3 παρακάτω.

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

Ένδειξη	Σοβαρότητα της Σχετιζόμενης με την έγχυση Αντίδρασης την Ημέρα 1 οποιουδήποτε κύκλου	Τροποποίηση δόσης
Μη προθεραπευμένο DLBCL και R/R DLBCL	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 συριγμό ή κνίδωση Βαθμού 2 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 ≥ 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Polivy για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) ≥ 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 όχι μεγαλύτερη από 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 κήλας 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 αναμία 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 καθυστερήσεων 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 κήλας 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, υπεραίσθησία, 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 βακτηριαιμία, 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 λανθάνουσών 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 συγχωρηγούμενη 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 συγχωρήγηση 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 (ΠΠΛ)

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ) 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 ΠΠΛ. Το Polivy και οποιαδήποτε συγχωρηγούμενη χημειοθεραπεία θα πρέπει να διακόπτονται προσωρινά εάν πιθανολογείται ΠΠΛ 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 αντισταμινικό 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 έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα (βλ. παράγραφο 5.3). Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται αναφορικά με τον κίνδυνο για το έμβryo.

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 435 μη προθεραπευμένους ασθενείς με DLBCL, που έλαβαν θεραπεία με Polivy, σε συνδυασμό με R-CHP στη μελέτη GO39942, 227 (52,2%) ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. Σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 39,2% και σε ασθενείς ηλικίας < 65 ετών 28,4%. Παρόμοια συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών παρατηρήθηκε σε ηλικιωμένους ασθενείς στο σκέλος θεραπείας με R-CHOP.

Από τους 151 προθεραπευμένους ασθενείς με DLBC που έλαβαν θεραπεία με Polivy σε συνδυασμό με βενδαμυστίνη και ριτουξιμάμπη (BR) στη μελέτη GO29365, 103 (68%) ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. Οι ασθενείς ηλικίας ≥ 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 ≥ 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 polatuzumab 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, της βενδαμουστίνης, της κυκλοφωσφαμίδης και της δοξορουβικίνης σε συνδυασμό με το polatuzumab vedotin

Η φαρμακοκινητική (ΦΚ) της ριτουξιμάμπης, της βενδαμουστίνης, της κυκλοφωσφαμίδης και της δοξορουβικίνης δεν επηρεάζεται από τη συγχορήγηση με polatuzumab 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. Η AUC στο πλάσμα της acMMAE και της μη συζευγμένης MMAE για το Polivy συν R-CHP είναι σύμφωνη με άλλες μελέτες του Polivy. 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 συμβουλευούνται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με polatuzumab vedotin και για τουλάχιστον 9 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Άνδρες

Οι άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευούνται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με polatuzumab 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 polatuzumab vedotin μπορεί να είναι επιβλαβές για το έμβryo 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 έμβryo.

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 Επιδράσεις 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

Η ασφάλεια του Polivy έχει αξιολογηθεί σε 435 ασθενείς στη Μελέτη GO39942 (POLARIX). Οι ADRs που περιγράφονται στην παράγραφο 4.8 διαπιστώθηκαν:

- κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της παρακολούθησης ασθενών με μη προθεραπευμένο DLBCL από τη βασική κλινική δοκιμή GO39942 (POLARIX), οι οποίοι έλαβαν Polivy συν R-CHP (n=435) ή R-CHOP (n=438). Στην ομάδα Polivy συν R-CHP, το 91,7% έλαβε 6 κύκλους Polivy έναντι 88,5% των ασθενών που έλαβαν 6 κύκλους βινκριστίνης στην ομάδα του R-CHOP.

Σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο DLBCL, που έλαβαν Polivy συν R-CHP:

- Οι πιο συχνά αναφερόμενες ($\geq 30\%$) ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Polivy συν R-CHP για μη προθεραπευμένο DLBCL ήταν περιφερική νευροπάθεια (52,9%), ναυτία (41,6%), ουδετεροπενία (38,4%) και διάρροια (30,8%).
- Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 24,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Polivy συν R-CHP.
- Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στο $\geq 5\%$ των ασθενών ήταν η εμπύρετη ουδετεροπενία (10,6%) και η πνευμονία (5,3%).
- Η ADR που οδήγησε σε διακοπή του σχήματος θεραπείας σε $> 1\%$ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Polivy συν R-CHP ήταν η πνευμονία (1,1%).

Η ασφάλεια του Polivy έχει αξιολογηθεί σε 151 ασθενείς στη Μελέτη GO29365. Οι ADRs που περιγράφονται στην παράγραφο 4.8 διαπιστώθηκαν:

- κατά τη διάρκεια θεραπείας και παρακολούθησης προθεραπευμένων ασθενών με DLBCL (n=151) από την βασική κλινική δοκιμή GO29365. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται ασθενείς εισαγωγικής φάσης (n=6), τυχαιοποιημένοι ασθενείς (n=39) και ασθενείς εκτεταμένης κοόρτης (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.

Σε ασθενείς με προθεραπευμένο DLBCL που έλαβαν θεραπεία με Polivy συν BR:

- Οι πιο συχνά αναφερόμενες ($\geq 30\%$) ADRs (όλων των βαθμών) σε ασθενείς με προθεραπευμένο DLBCL που έλαβαν θεραπεία με Polivy συν BR ήταν ουδετεροπενία (45,7%), διάρροια (35,8%), ναυτία (33,1%) θρομβοπενία (32,5%), αναιμία (31,8%), και περιφερική νευροπάθεια (30,5%).
- Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 41,7% των ασθενών που έλαβαν Polivy συν BR.
- Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε $\geq 5\%$ των ασθενών ήταν η εμπύρετη ουδετεροπενία (10,6%), η σηψαιμία (9,9%), η πνευμονία (8,6%) και η τυρεξία (7,9%).
- Η ADR που οδήγησε σε διακοπή του σχήματος θεραπείας σε $> 5\%$ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Polivy συν BR ήταν η θρομβοπενία (7,9%).

Κατάλογος των ADRs από τις κλινικές δοκιμές υπό μορφή πίνακα

Οι ADRs σε 586 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Polivy παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. 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 ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά μειούμενης σοβαρότητας.

Πίνακας 4: Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ADRs σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Polivy στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	πνευμονία ^α , λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Συχνές	σηψαιμία ^α , λοίμωξη από ιό έρπητα ^α , λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος ^γ
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές	εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία, λευκοπενία
Συχνές	λεμφοπενία, πανκυτταροπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	υποκαλιαιμία, μειωμένη όρεξη
Συχνές	υπασβεστιαμία, υπολευκωματιναιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	περιφερική νευροπάθεια
Συχνές	ζάλη
Οφθαλμικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Όραση θαμπή ^β
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Πολύ συχνές	βήχας
Συχνές	πνευμονίτιδα, δύσπνοια ^γ
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	διάρροια, ναυτία, δυσκοιλιότητα, έμετος, βλεννογονίτιδα ^γ , κοιλιακό άλγος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές	αλωπεκία ^γ
Συχνές	κνησμός, δερματικές λοιμώξεις ^γ , εξάνθημα ^γ , ξηροδερμία ^γ
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος	
Συχνές	αρθραλγία, μυαλγία ^γ
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	πυρεξία, κόπωση, εξασθένιση
Συχνές	περιφερικό οίδημα ^γ , ρίγη
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές	σωματικό βάρος μειωμένο
Συχνές	αύξηση τρανσαμινασών, αύξηση λιπάσης ^β , υποφωσφαταιμία
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Πολύ συχνές	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση

^α ADR συσχετιζόμενη με θανάσιμη έκβαση

^β ADRs παρατηρούμενες μόνο σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL.

^γ ADRs παρατηρούμενες μόνο σε μη προθεραπευμένο DLBCL.

Οι αναφερόμενες ADRs παρατηρήθηκαν τόσο σε μη προθεραπευμένο DLBCL όσο και σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL εκτός από τις περιπτώσεις που υποδεικνύονται στις υποσημειώσεις.

Σπάνιες και πολύ σπάνιες ADRs: καμία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μυελοκαταστολή

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη GO39942 (POLARIX), το 0,5% των ασθενών στο σκέλος του Polivy συν R-CHP διέκοψε τη θεραπεία της μελέτης λόγω ουδετεροπενίας. Κανένας ασθενής δε διέκοψε τη θεραπεία της μελέτης στο σκέλος του R-CHOP λόγω ουδετεροπενίας.

Συμβάντα θρομβοπενίας οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας της μελέτης στο 0,2% των ασθενών στο σκέλος του Polivy συν R-CHP, έναντι κανενός ασθενή στο σκέλος του R-CHOP. Κανένας ασθενής δε διέκοψε τη θεραπεία λόγω αναιμίας, είτε στο σκέλος του Polivy συν R-CHP είτε στο σκέλος του R-CHOP.

Σε μία μελέτη ανοιχτής επισήμανσης GO29365, 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. Στα σκέλη του Polivy συν BR, ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή υψηλότερου, θρομβοπενία και αναιμία αναφέρθηκαν στο 40,4%, 25,8% και 12,6% των ασθενών, αντίστοιχα.

Περιφερική νευροπάθεια (ΠΝ)

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη GO39942 (POLARIX), στα σκέλη του Polivy συν R-CHP, αναφέρθηκαν ΠΝ Βαθμού 1, 2 και 3 στο 39,1%, 12,2% και 1,6% των ασθενών, αντίστοιχα. Στο σκέλος R-CHOP, αναφέρθηκαν συμβάντα ΠΝ Βαθμού 1, 2 και 3 στο 37,2%, 15,5% και 1,1% των ασθενών, αντίστοιχα. Δεν αναφέρθηκαν συμβάντα ΠΝ Βαθμού 4-5 ούτε στο σκέλος του Polivy συν R-CHP ούτε στο σκέλος του R-CHOP. Το 0,7% των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία της μελέτης στο σκέλος του Polivy συν R-CHP λόγω ΠΝ συγκριτικά με το 2,3% στο σκέλος του R-CHOP. Στο 4,6% των ασθενών στο σκέλος του Polivy συν R-CHP είχε εφαρμοστεί μείωση της δόσης της θεραπείας της μελέτης λόγω ΠΝ συγκριτικά με το 8,2% στο σκέλος του R-CHOP. Στο σκέλος του Polivy συν R-CHP, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη του πρώτου συμβάντος ΠΝ ήταν 2,27 μήνες έναντι 1,87 μηνών στο σκέλος του R-CHOP. Τα συμβάντα ΠΝ υποχώρησαν στο 57,8% των ασθενών στο σκέλος του Polivy συν R-CHP κατά την ημερομηνία αποκοπής κλινικών δεδομένων έναντι 66,9% στο σκέλος του R-CHOP. Ο διάμεσος χρόνος για την υποχώρηση της περιφερικής νευροπάθειας ήταν 4,04 μήνες στο σκέλος του Polivy συν R-CHP έναντι 4,6 μηνών στο σκέλος του R-CHOP.

Σε μία μελέτη ανοιχτής επισήμανσης GO29365, στα σκέλη του Polivy συν BR, ΠΝ Βαθμού 1 και ΠΝ Βαθμού 2 αναφέρθηκαν στο 15,9% και στο 12,6% των ασθενών, αντίστοιχα. Στο σκέλος BR, συμβάντα ΠΝ Βαθμού 1 και 2 αναφέρθηκαν στο 2,6% και στο 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

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη GO39942 (POLARIX), λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας και άλλων τύπων λοιμώξεων, αναφέρθηκαν στο 49,7% των ασθενών στο σκέλος του Polivy συν R-CHP και στο 42,7% των ασθενών στο σκέλος του R-CHOP. Λοιμώξεις Βαθμού 3-4 εμφανίστηκαν στο 14,0% των ασθενών στο σκέλος του Polivy συν R-CHP και στο 11,2% των ασθενών στο σκέλος του R-CHOP. Στο σκέλος του Polivy συν R-CHP, αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις στο 14,0% των ασθενών και θανατηφόρες λοιμώξεις στο 1,1% των ασθενών. Στο

σκέλος του R-CHOP, αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις στο 10,3% των ασθενών και θανατηφόρες λοιμώξεις στο 1,4% των ασθενών. Επτά (7) ασθενείς (1,6%) στο σκέλος του Polivy συν R-CHP διέκοψαν τη θεραπεία λόγω λοίμωξης έναντι 10 ασθενών (2,3%) στο σκέλος του R-CHOP.

Σε μία μελέτη ανοιχτής επισήμανσης GO29365, 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)

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη GO39942 (POLARIX), δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις ΠΠΛ.

Σε μία μελέτη ανοιχτής επισήμανσης GO29365, ένα περιστατικό ΠΠΛ, το οποίο ήταν θανατηφόρο, παρουσιάστηκε σε έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με Polivy συν βενδαμυστίνη και ομπινουτουζομάμπη. Ο ασθενής αυτός είχε υποβληθεί σε τρεις προηγούμενες γραμμές θεραπείας που περιλάμβαναν αντι-CD20 αντισώματα.

Ηπατοτοξικότητα

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη GO39942 (POLARIX), αναφέρθηκε ηπατοτοξικότητα στο 10,6% των ασθενών στο σκέλος του Polivy συν R-CHP και στο 7,3% των ασθενών στο σκέλος του R-CHOP. Στο σκέλος του Polivy συν R-CHP, τα περισσότερα συμβάντα ήταν Βαθμού 1–2 (8,7%). Συμβάντα Βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 1,8% των ασθενών. Δεν υπήρχαν συμβάντα Βαθμού 4 ή 5. Σοβαρά συμβάντα ηπατοτοξικότητας αναφέρθηκαν σε 1 ασθενή (0,2%) και ήταν αναστρέψιμα.

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

Γαστρεντερική τοξικότητα

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη GO39942 (POLARIX), συμβάντα γαστρεντερικής τοξικότητας αναφέρθηκαν στο 76,1% των ασθενών στο σκέλος του Polivy συν R-CHP συγκριτικά με το 71,9% των ασθενών στο σκέλος του R-CHOP. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν Βαθμού 1–2 και συμβάντα Βαθμού ≥ 3 αναφέρθηκαν στο 9,7% των ασθενών στο σκέλος του Polivy συν R-CHP συγκριτικά με το 8,2% των ασθενών στο σκέλος του R-CHOP. Τα πιο συχνά συμβάντα γαστρεντερικής τοξικότητας ήταν η ναυτία και η διάρροια.

Σε μία μελέτη ανοιχτής επισήμανσης GO29365, 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 οποιοδήποτε 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: L01FX14

Μηχανισμός δράσης

Το polatuzumab 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 polatuzumab vedotin αποτελείται από MMAE, ομοιοπολικά προσδεμένη σε ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης G1 μέσω διασπάσιμου 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 polatuzumab 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 polatuzumab 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

Μη προθεραπευμένο DLBCL

Η αποτελεσματικότητα του Polivy αξιολογήθηκε σε μια διεθνή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (POLARIX, GO39942) σε 879 μη προθεραπευμένους ασθενείς με DLBCL.

Οι επιλέξιμοι ασθενείς ήταν ηλικίας 18–80 ετών και είχαν βαθμολογία IPI 2–5 και Κατάσταση Επίδοσης κατά ECOG 0–2. Τα ιστολογικά κριτήρια περιελάμβαναν DLBCL (μη περαιτέρω ταξινομούμενο (NOS), από ενεργοποιημένα B-κύτταρα (ABC), από B κύτταρα του βλαστικού κέντρου (GCB)), HGBL (NOS, double hit, triple-hit) και άλλους υποτύπους λεμφώματος από μεγάλα B-κύτταρα (EBV θετικό, πλούσιο σε T-κύτταρα/πλούσιο σε ιστιοκύτταρα). Οι ασθενείς δεν είχαν γνωστό λέμφωμα ΚΝΣ ή περιφερική νευροπάθεια > Βαθμού 1.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν Polivy συν R-CHP ή R-CHOP για έξι κύκλους διάρκειας 21 ημερών ο καθένας, οι οποίοι ακολουθούνταν από δύο επιπλέον κύκλους ριτουξιμάμπης μόνο, και στα δύο σκέλη. Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν βάσει της βαθμολογίας IPI

(2 έναντι 3-5), της παρουσία ή απουσίας ογκώδους νόσου (μάζας $\geq 7,5$ cm) και της γεωγραφικής περιοχής.

Το Polivy χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόση 1,8 mg/kg την Ημέρα 1 των Κύκλων 1-6. Το R-CHP ή το R-CHOP χορηγήθηκαν από την Ημέρα 1 των Κύκλων 1-6 ακολουθούμενα από ριτουξιμάμπη μόνο, την Ημέρα 1 των Κύκλων 7-8. Η δοσολογία σε κάθε σκέλος θεραπείας χορηγήθηκε σύμφωνα με τα ακόλουθα:

- Σκέλος Polivy + R-CHP: 1,8 mg/kg Polivy, 375 mg/m² ριτουξιμάμπης, 750 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης, 50 mg/m² δοξορουβικίνης και 100 mg/ημέρα πρεδνιζόνης από του στόματος, τις Ημέρες 1-5 κάθε κύκλου.
- Σκέλος R-CHOP: 375 mg/m² ριτουξιμάμπης, 750 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης, 50 mg/m² δοξορουβικίνης, 1,4 mg/m² βινκριστίνης και 100 mg/ημέρα πρεδνιζόνης από του στόματος, τις Ημέρες 1-5 κάθε κύκλου.

Οι δύο ομάδες θεραπείας ήταν γενικά ισορροπημένες όσον αφορά στα δημογραφικά στοιχεία αναφοράς και τα χαρακτηριστικά της νόσου. Η διάμεση ηλικία ήταν 65 έτη (εύρος 19 έως 80 έτη), το 53,6% των ασθενών ήταν λευκοί και το 53,8% ήταν άνδρες, το 43,8% είχε ογκώδη νόσο, το 38,0% είχε βαθμολογία IPI 2, το 62,0% είχε βαθμολογία IPI 3–5 και το 88,7% είχε νόσο Σταδίου 3 ή 4. Για 211 ασθενείς δεν είχε αναφερθεί αποτέλεσμα ταξινόμησης βάσει κυττάρου προέλευσης (COO). Από τον αξιολογήσιμο, βάσει COO, πληθυσμό (n=668), το 33,1% των ασθενών είχε DLBCL ομοιάζον με ABC και το 52,7% των ασθενών είχε DLBCL ομοιάζον με GCB, βάσει του προφίλ γονιδιακής έκφρασης.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η αξιολογούμενη από τον ερευνητή επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου. Η διάμεση διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης ήταν 28,2 μήνες. Τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα συνοψίζονται στον Πίνακα 5 και στο Σχήμα 1.

Πίνακας 5 Σύνοψη αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο DLBCL από τη Μελέτη GO39942 (POLARIX)

	Polivy + R-CHP N=440	R-CHOP N=439
Πρωτεύον Καταληκτικό σημείο		
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ^{1,*}		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάντα	107 (24,3%)	134 (30,5%)
HR (95% ΔΕ)	0,73 [0,57, 0,95]	
Τιμή-p ^{3,**}	0,0177	
Εκτίμηση 2-ετούς PFS (%)	76,7	70,2
[95% ΔΕ]	[72,65, 80,76]	[65,80, 74,61]
Κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία		
Επιβίωση χωρίς συμβάν (EFS _{eff}) ¹		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	112 (25,5%)	138 (31,4%)
HR [95% ΔΕ]	0.75 [0,58, 0,96]	
Τιμή-p ^{3,**}	0,0244	
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (ORR) στο Τέλος της Θεραπείας ²		
Ανταποκριθέντες (%) (CR, PR)	376 (85,5%)	368 (83,8%)
Διαφορά ποσοστού ανταπόκρισης (%) [95% ΔΕ]	1,63 [-3,32, 6,57]	
Ποσοστό Πλήρους Ανταπόκρισης (%) (CR) ^{2,*}		
Ανταποκριθέντες (%)	343 (78,0%)	325 (74,0%)
Διαφορά ποσοστού ανταπόκρισης (%) [95% ΔΕ]	3,92 [-1,89, 9,70]	
Μερική ανταπόκριση (%) (PR)	33 (7,5%)	43 (9,8%)
95% ΔΕ Clopper-Pearson	[5,22, 10,37]	[7,18, 12,97]

INV: Ερευνητής, BICR: Τυφλή ανεξάρτητη κεντρική ανασκόπηση, ΔΕ: Διάστημα εμπιστοσύνης, HR: Λόγος κινδύνου, PFS: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη, EFS_{eff}: Αποτελεσματικότητα επιβίωσης χωρίς συμβάν: χρησιμοποιείται για να αντικατοπτρίζει συμβάντα EFS που οφείλονται στην αποτελεσματικότητα και ορίζεται ως ο χρόνος από την ημερομηνία τυχαιοποίησης έως την πιο πρόωμη εμφάνιση οποιουδήποτε από τα ακόλουθα: εξέλιξη της νόσου/υποτροπή, θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, ο κύριος λόγος αποτελεσματικότητας που καθορίζεται από τον ερευνητή, εκτός από την εξέλιξη/υποτροπή της νόσου, που οδήγησε στην έναρξη οποιασδήποτε μη καθορισμένης από το πρωτόκολλο θεραπείας κατά του λεμφώματος (NALT), εάν η λήψη της βιοψίας έγινε μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας και ήταν θετική για υπολεμμματική νόσο ανεξάρτητα από το εάν ξεκίνησε ή όχι η NALT., CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

¹⁾ Αξιολογημένο από INV

²⁾ Αξιολογημένο από BICR

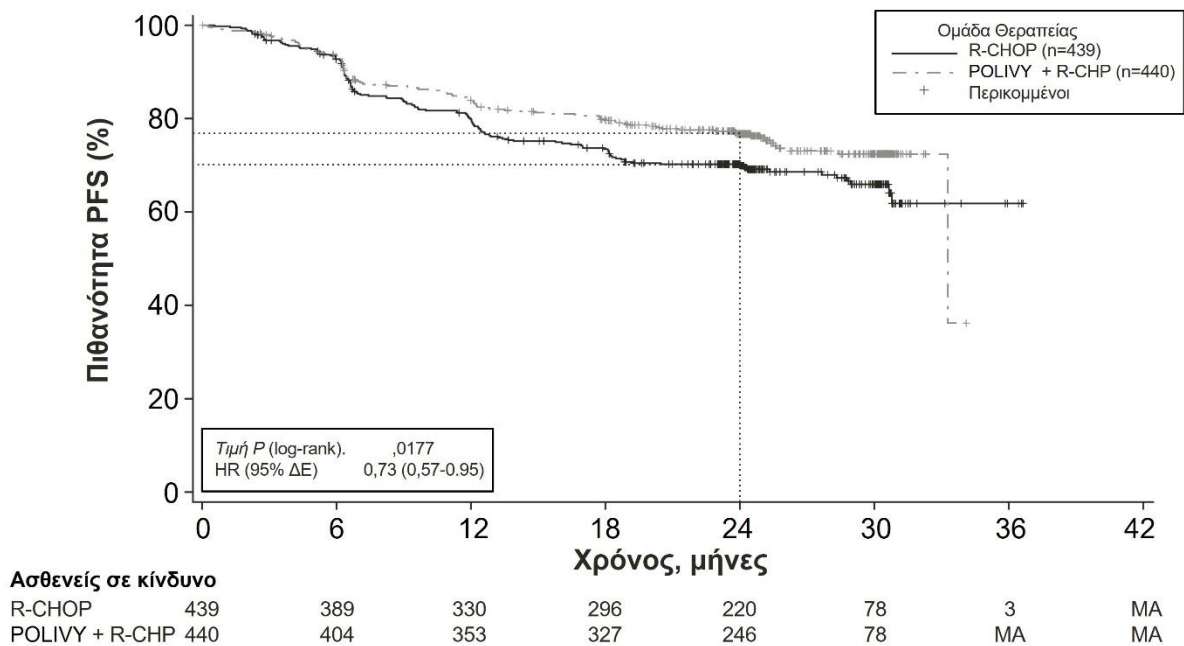
³⁾ Δοκιμασία Log-rank, στρωματοποιημένη

* Σύμφωνα με τα κριτήρια Ανταπόκρισης Lugano 2014

**Στρωματοποιημένη βάσει βαθμολογίας IPI (2 έναντι 3-5), παρουσίας ή απουσίας ογκώδους νόσου, γεωγραφικής περιοχής

Στην ενδιάμεση ανάλυση, τα δεδομένα ήταν ανώριμα για το κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο της OS και δεν ήταν στατιστικά διαφορετικό [στρωματοποιημένος λόγος κινδύνου 0,94 (95% ΔΕ, 0,65, 1,37). p=0,7524].

Εικόνα 1 Καμπύλη Kaplan Meier της αξιολογημένης από INV επιβίωσης χωρίς εξέλιξη νόσου (PFS) στη μελέτη GO39942 (POLARIX)



Υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL

Η αποτελεσματικότητα του Polivy αξιολογήθηκε σε μια διεθνή, πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη (GO29365) η οποία περιλάμβανε τυχαιοποιημένη κοόρτη 80 ασθενών με προθεραπευμένο DLBCL. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 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) $> 2,5 \times \text{ULN}$ ή συνολική χολερυθρίνη $\geq 1,5 \times \text{ULN}$, κρεατινίνη $> 1,5 \times \text{ULN}$ (ή CrCl $< 40 \text{ ml/min}$), 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 βενδαμουστίνη χορηγήθηκε με δόση 90 mg/m² 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/m² 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 στην κατάσταση 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 rolA + BR της τυχαιοποιημένης Φάσης II, δεν είχαν λάβει θεραπεία με βενδαμουστίνη. 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/μλ 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 6 Σύνοψη αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με προθεραπευμένο DLBCL από τη μελέτη GO29365

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

	Polivy + βενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη N = 40	Βενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη N = 40
Μερική ανταπόκριση (%) (PR) 95% ΔΕ Clopper-Pearson	2 (5,0) [0,6, 16,9]	1 (2,5) [0,06, 13,2]
Καλύτερο συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης* (αξιολογημένο από INV)		
Ανταποκριθέντες (%) (CR, PR)	28 (70,0)	13 (32,5)
Διαφορά ποσοστού ανταπόκρισης (%) [95% ΔΕ]	37,5 [15,6, 54,7]	
Πλήρης ανταπόκριση (%) (CR) 95% ΔΕ Clopper-Pearson	23 (57,5) [40,9, 73,0]	8 (20,0) [9,1, 35,7]
Μερική ανταπόκριση (%) (PR) 95% ΔΕ Clopper-Pearson	5 (12,5) [4,2, 26,8]	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. Στις Μελέτες GO39442 (POLARIX) και GO29365, το 1,4% (6/427) και το 5,2% (12/233) των ασθενών αντίστοιχα βρέθηκαν θετικοί για αντισώματα έναντι του polatuzumab vedotin από τους οποίους κανένας δεν ήταν θετικός για εξουδετερωτικά αντισώματα. 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 συγχωρηγόμενων φαρμακευτικών αγωγών και της υποκειμένης 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).

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 \cdot 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 post-hoc ανάλυση προέβλεψε ότι η έκθεση σε μη συζευγμένη MMAE, για ασθενείς με σωματικό βάρος άνω των 100 kg, θα αυξηθεί κατά όχι περισσότερο από 55%.

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-gr αλλά δεν αναστέλλει την P-gr 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 φαρμακοκινητικών αναλύσεων πληθυσμού ασθενών ηλικίας 19-89 ετών. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική της acMMAE και της μη συζευγμένης MMAE μεταξύ ασθενών ηλικίας < 65 ετών (n = 394) και ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών (n = 495) βάσει φαρμακοκινητικών αναλύσεων πληθυσμού.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια (CrCL 60-89 ml/min, n = 361) ή μέτρια (CrCL 30- 59 ml/min, n = 163) νεφρική δυσλειτουργία, οι εκθέσεις σε acMMAE και μη συζευγμένη MMAE είναι παρόμοιες με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCL ≥ 90 ml/min, n = 356), βάσει ΦΚ αναλύσεων πληθυσμού. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την αξιολόγηση των επιπτώσεων της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (CrCL 15-29 ml/min, n = 4) στη ΦΚ. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου και/ ή που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία [AST ή ALT >1.0 έως 2.5 × ULN ή ολική χολερυθρίνη >1.0 έως 1.5 × ULN, n = 133], οι εκθέσεις σε acMMAE είναι παρόμοιες, ενώ η AUC της μη συζευγμένης MMAE είναι κατά όχι περισσότερο από 40% μεγαλύτερη συγκριτικά με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (n = 737), βάσει ΦΚ αναλύσεων πληθυσμού.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την αξιολόγηση των επιπτώσεων της μέτριας ηπατικής δυσλειτουργίας (ολική χολερυθρίνη > 1,5-3 × ULN, n = 11) στη ΦΚ. Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα 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 μεταλλαξιογένεσης με το polatuzumab vedotin. Η MMAE δεν ήταν μεταλλαξιογόνος 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 δυνητική 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 συσχετιζόταν με το μειωμένο βάρος των όρχεων και τα μακροσκοπικά ευρήματα κατά τη νεκροψία μικρών ή/και μαλακών όρχεων σε αρρενες που έλαβαν ≥ 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 υδροξείδιο (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 7. Το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται, εάν ο χρόνος φύλαξης υπερβεί τα όρια που καθορίζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Διάρκειες για τις οποίες έχει καταδειχθεί η χημική και φυσική σταθερότητα του παρασκευασμένου διαλύματος προς έγχυση

Διαλύτης που χρησιμοποιείται για την παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση	Διάλυμα προς έγχυση συνθήκες φύλαξης¹
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)

¹ 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):

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

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.

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 σετ έγχυσης με εξαεριζόμενο 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 7 (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 σετ 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: 03 Δεκεμβρίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. 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**

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 Ι: 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.

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).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. 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 κώδικας (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 αραίωση

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 κώδικας (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 αραίωση

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 νοσηλευτή σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό ή το νοσηλευτή 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".

Χρησιμοποιείται πάντα μαζί με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα – δείτε παρακάτω «Με ποια άλλα φάρμακα χορηγείται το Polivy».

Ποια είναι η χρήση του Polivy

Το Polivy χορηγείται για τη θεραπεία του μη προθεραπευμένου «διάχυτου από μεγάλα Β-κύτταρα λεμφώματος».

Το Polivy χορηγείται επίσης για τη θεραπεία του «διάχυτου λεμφώματος από μεγάλα Β-κύτταρα» που έχει που επανεμφανιστεί ή που ποτέ δεν ανταποκρίθηκε:

- μετά από τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία και
- όταν δεν μπορείτε να λάβετε μόσχευμα αρχέγονων κυττάρων.

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

Πώς δρα το Polivy

Το Polivy περιέχει κάτι που ονομάζεται «μονοκλωνικό αντίσωμα» και ένα συστατικό το οποίο μπορεί να σκοτώσει τον καρκίνο που ονομάζεται «ΜΜΑΕ».

- Το μέρος του «μονοκλωνικού αντισώματος» του φαρμάκου προσδένεται σε ένα στόχο στα Β κύτταρα.

- Μόλις προσδεθεί στα Β κύτταρα, το φάρμακο αποδεσμεύει το «ΜΜΑΕ» στα Β κύτταρα και τα σκοτώνει.

Με ποια άλλα φάρμακα χορηγείται το Polivy

Το Polivy χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τον καρκίνο:

- ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη για μη προθεραπευμένο «διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κυττάρα».
- ριτουξιμάμπη και βενδαμουστίνη για «διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κυττάρα» που έχει επανεμφανιστεί ή δεν έχει βελτιωθεί μετά από τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία – και όταν δεν μπορείτε να λάβετε μόσχευμα αργέρονων κυττάρων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Polivy

Μην πάρετε το Polivy

- σε περίπτωση αλλεργίας στο rolatumumab vedotin ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν αυτή τη στιγμή έχετε ενεργή βαριά λοίμωξη.

Εάν τα παραπάνω ισχύουν για εσάς, δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Polivy. 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
- δυσκολία στη βάρδιση

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 (ΠΠΛ)

Η ΠΠΛ 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 έγχυσης 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 με εξετάσεις αίματος.

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

- κίτρινισμα 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

Άλλα φάρμακα και εμβόλια

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον 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.

Ενημερώστε επίσης τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας εάν πρόκειται να εμβολιαστείτε ή εάν γνωρίζετε ότι μπορεί να χρειαστεί να εμβολιαστείτε στο εγγύς μέλλον.

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 μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Αυτό συμβαίνει επειδή το Polivy μπορεί να επηρεάσει την υγεία του παιδιού σας.

Μη 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 συνιστάται να έχουν δείγματα σπέρματος διατηρημένα και αποθηκευμένα πριν τη λήψη αυτού του φαρμάκου.

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 κούραση, 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.

Πόσο συχνά χορηγείται το Polivy;

- Κάθε κύκλος διαρκεί 21 ημέρες.
- Θα πάρετε 6 κύκλους θεραπείας με Polivy σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα.

Με ποια άλλα φάρμακα χορηγείται το Polivy;

- ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη για μη προθεραπευμένο «διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κυττάρια» ή
- ριτουξιμάμπη και βενδαμυστίνη για «διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κυττάρια» που έχει επανεμφανιστεί ή δεν έχει βελτιωθεί μετά από τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία – και όταν δεν μπορείτε να λάβετε μόσχευμα αρχέγονων κυττάρων.

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 νοσηλεύτη 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 νοσηλεύτη 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.

- σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις - ο γιατρός σας θα ελέγχει για την εμφάνιση τέτοιων αντιδράσεων για 30-90 λεπτά μετά την έγχυση
- πυρετό και ρίγη
- εξάνθημα/κνίδωση
- σοβαρές λοιμώξεις
- πνευμονία (λοίμωξη του πνεύμονα)
- λοίμωξη από έρπητα
- ιογενείς λοιμώξεις
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- δερματική λοίμωξη
- λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος
- 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
- δύσπνοια και δυσκολία στην αναπνοή

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

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

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- πνευμονία (λοίμωξη του πνεύμονα)
- καταρροή, φτέρνισμα, πονόλαιμος και βήχας (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος)
- μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, αίσθημα καύσου, πόνος, δυσφορία ή αδυναμία και/ή δυσκολία στη βάδιση (περιφερική νευροπάθεια)
- πυρετός
- βήχας
- έμετος
- διάρροια ή δυσκοιλιότητα
- πόνος ή φλεγμονή του στόματος και/ή του εντέρου (βλεννογονίτιδα)
- τάση προς έμετο (ναυτία)
- πόνος στην κοιλιά
- αίσθημα κούρασης
- απώλεια όρεξης
- απώλεια βάρους
- σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις
- κοινό κρυολόγημα
- αλωπεκία
- αλλαγές στις εξετάσεις αίματος:
 - χαμηλά επίπεδα όλων των τύπων λευκών αιμοσφαιρίων (σε συνδυασμό)
 - χαμηλά επίπεδα ουδετερόφιλων (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων) με ή χωρίς πυρετό
 - χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων (ένας τύπος κυττάρων αίματος που βοηθά το αίμα σας να πήξει)
 - χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
 - χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα (υποκαλιαιμία)

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

- βαριά λοίμωξη (σηψαιμία)
- λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος

- ιογενείς λοιμώξεις
- λοίμωξη από έρπητα
- δερματικές λοιμώξεις
- φλεγμονή των πνευμόνων
- δύσπνοια και δυσκολία στην αναπνοή
- ζάλη
- κατακράτηση υγρών που προκαλεί οίδημα στα πόδια ή στα χέρια (περιφερικό οίδημα)
- υψηλά επίπεδα τρανσαμινασών στο αίμα
- πόνος στην άρθρωση
- κνησμός
- ρίγη
- εξάνθημα
- ξηροδερμία
- μυϊκός πόνος
- αλλαγές που εμφανίζονται στις εξετάσεις αίματος:
 - μειωμένος αριθμός όλων των κυττάρων του αίματος (πανκυτταροπενία)
 - χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων (ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων)
 - χαμηλά επίπεδα φωσφόρου στο αίμα (υποφωσφαταιμία)
 - χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (υπασβεστιαμία)
 - χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης στο αίμα (υπολευκωματιναμία)
 - υψηλά επίπεδα του ενζύμου λιπάσης στο αίμα

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

- θολή όραση

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας εάν παρατηρήσετε οποιοσδήποτε από τις προαναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες.

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 πώς 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.
Τέλ/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 - 1 279 4500

Danmark

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

Malta

Irreferi għall-Irlanda

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ

Norge

Roche Norge AS

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 Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες 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 αραίωση

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):

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

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 αραιώση 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)

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