

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Polivy 30 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.  
Polivy 140 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Polivy 30 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 30 mg polatuzumab vedotin.

Efter rekonstitution indeholder hver ml 20 mg polatuzumab vedotin.

### Polivy 140 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 140 mg polatuzumab vedotin.

Efter rekonstitution indeholder hver ml 20 mg polatuzumab vedotin.

Polatuzumab vedotin er et antistof-lægemiddelkonjugat bestående af det anti-mitotiske stof monomethyl auristatin E (MMAE) kovalent bundet til et CD79b-rettet monoklonalt antistof(rekombinant humaniseret immunglobulin G1 [IgG1], fremstillet i ovarieceller fra kinesisk hamster ved rekombinant DNA-teknologi).

### Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hvert 30 mg hætteglas Polivy indeholder 1,8 mg polysorbat 20.

Hvert 140 mg hætteglas Polivy indeholder 8,4 mg polysorbat 20.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Hvidt til gråhvidt lyofilisat.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Polivy i kombination med rituximab, cyclofosfamid, doxorubicin og prednison (R-CHP) er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL).

Polivy er i kombination med bendamustin og rituximab indiceret til behandling af voksne patienter med recideret/refraktær DLBCL, som ikke er kandidater til hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

## 4.2 Dosering og administration

Polivy må kun administreres under supervision af sundhedspersoner med erfaring i diagnosticering og behandling af kræftpatienter.

### Dosering

#### **Diffust storcellet B-cellelymfom**

##### *Tidligere ubehandlede patienter*

Den anbefalede dosis af Polivy er 1,8 mg/kg, givet som intravenøs infusion hver 21. dag i kombination med rituximab, cyclofosamid, doxorubicin og prednison (R-CHP) i 6 serier. Polivy, rituximab, cyclofosamid og doxorubicin kan administreres i den rækkefølge, der passer bedst, på dag 1 i hver serie efter administration af prednison. Prednison administreres på dag 1-5 i hver serie. Serie 7 og 8 består af rituximab som monoterapi.

Der henvises til produktresuméet (SmPC) for kemoterapi givet i kombination med Polivy til patienter med tidligere ubehandlet DLBCL.

##### *Recidiverende eller refraktære patienter*

Den anbefalede dosis af Polivy er 1,8 mg/kg, givet som intravenøs infusion hver 21. dag i kombination med bendamustin og rituximab i 6 serier. Polivy, bendamustin og rituximab kan på dag 1 i hver serie administreres i den rækkefølge, der passer bedst. Når bendamustin administreres med Polivy, er den anbefalede dosis af bendamustin 90 mg/m<sup>2</sup>/dag på dag 1 og dag 2 i hver serie, og den anbefalede dosis af rituximab er 375 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 i hver serie. På grund af begrænset klinisk erfaring hos patienter behandlet med 1,8 mg/kg Polivy, totaldosis >240 mg, frarådes doser på >240 mg/serie.

##### *Tidligere ubehandlede og recidiverende eller refraktære patienter*

Hvis patienten ikke allerede er præmediceret, bør præmedicinering med antihistamin og anti-pyretikum administreres inden Polivy.

##### *Forsinkede eller manglende doser*

Hvis en planlagt dosis glemmes, bør denne administreres så hurtigt som muligt, og doseringsskemaet justeres således, at der opretholdes et 21-dages interval mellem doserne.

##### *Dosisændringer*

Hvis patienten udvikler en infusionsrelateret reaktion, bør infusionshastigheden af Polivy sættes ned eller infusionen afbrydes. Hvis patienten oplever en livstruende reaktion, skal behandling med Polivy straks stoppes og seponeres permanent.

Der er forskellige potentielle dosisændringer for Polivy hos patienter med tidligere ubehandlet DLBCL og hos recidiverende eller refraktære patienter.

For dosisændringer ved behandling af perifer neuropati (pkt. 4.4), se tabel 1 nedenfor.

**Tabel 1            Dosisændringer i Polivy ved perifer neuropati (PN)**

| <b>Indikation</b>          | <b>Sværhedsgrad af PN på dag 1 i en given serie</b> | <b>Dosisændring</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tidligere ubehandlet DLBCL | Grad 2 <sup>a</sup>                                 | <p>Sensorisk neuropati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducer Polivy til 1,4 mg/kg.</li> <li>• Hvis grad 2 varer ved eller opstår igen på dag 1 i en senere serie, skal Polivy reduceres til 1,0 mg/kg.</li> <li>• Hvis dosis allerede er 1,0 mg/kg, og grad 2 opstår på dag 1 i en senere serie, skal behandling med Polivy seponeres.</li> </ul> <p>Motorisk neuropati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afbryd behandling med Polivy indtil bedring til grad <math>\leq 1</math>.</li> <li>• Genoptag behandling med Polivy i den næste serie ved 1,4 mg/kg.</li> <li>• Hvis dosis allerede er 1,4 mg/kg, og grad 2 opstår på dag 1 i en senere serie, afbrydes behandling med Polivy indtil bedring til grad <math>\leq 1</math>. Genoptag behandling med Polivy ved 1,0 mg/kg.</li> <li>• Hvis dosis allerede er 1,0 mg/kg, og grad 2 opstår på dag 1 i en senere serie, skal behandling med Polivy seponeres.</li> </ul> <p>Hvis der er tale om samtidig sensorisk neuropati og motorisk neuropati, skal den strengeste anbefaling ovenfor følges.</p> |
|                            | Grad 3 <sup>a</sup>                                 | <p>Sensorisk neuropati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afbryd behandling med Polivy indtil bedring til grad <math>\leq 2</math>.</li> <li>• Reducer Polivy til 1,4 mg/kg.</li> <li>• Hvis dosis allerede er 1,4 mg/kg, skal Polivy reduceres til 1,0 mg/kg. Hvis dosis allerede er 1,0 mg/kg, skal behandling med Polivy seponeres.</li> </ul> <p>Motorisk neuropati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afbryd Polivy-behandling indtil bedring til grad <math>\leq 1</math>.</li> <li>• Genoptag behandling med Polivy i den næste serie ved 1,4 mg/kg.</li> <li>• Hvis dosis allerede er 1,4 mg/kg, og grad 2-3 opstår, skal behandling med Polivy afbrydes indtil bedring til grad <math>\leq 1</math>. Genoptag behandling med Polivy ved 1,0 mg/kg.</li> <li>• Hvis dosis allerede er 1,0 mg/kg, og der opstår grad 2-3, skal behandling med Polivy seponeres.</li> </ul> <p>Hvis der er tale om samtidig sensorisk neuropati og motorisk neuropati, skal den strengeste anbefaling ovenfor følges.</p>                                                   |
|                            | Grad 4                                              | Seponer behandling med Polivy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| Indikation | Sværhedsgrad af PN på dag 1 i en given serie | Dosisændring                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| R/R DLBCL  | Grad 2-3                                     | Afbryd behandling med Polivy indtil bedring til $\leq$ grad 1.<br>Ved bedring til grad $\leq$ 1 inden eller på dag 14, skal behandling med Polivy genoptages ved en permanent reduceret dosis på 1,4 mg/kg.<br>Hvis dosis allerede er reduceret til 1,4 mg/kg, skal behandling med Polivy seponeres.<br>Hvis der ikke er bedring til grad $\leq$ 1 inden eller på dag 14, skal behandling med Polivy seponeres. |
|            | Grad 4                                       | Seponer behandling med Polivy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

<sup>a</sup> R-CHP kan fortsat administreres.

For dosisændringer ved behandling af myelosuppression (pkt. 4.4), se tabel 2 nedenfor.

**Tabel 2 Dosisændringer i Polivy, kemoterapi og rituximab ved behandling af myelosuppression**

| Indikation                 | Sværhedsgrad af myelosuppression på dag 1 i en given serie | Dosisændring                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tidligere ubehandlet DLBCL | Grad 3-4 neutropeni                                        | Afbryd al behandling indtil ANC* stiger til >1000/µl.<br>Hvis ANC stiger til >1000/µl inden eller på dag 7, genoptages al behandling uden yderligere dosisreduktion.<br>Hvis ANC stiger til >1000/µl efter dag 7: <ul style="list-style-type: none"> <li>• genoptages al behandling; overvej at reducere dosis af cyclofosfamid og/eller doxorubicin med 25-50%.</li> <li>• hvis cyclofosfamid og/eller doxorubicin allerede er reduceret med 25%, bør det overvejes at reducere et eller begge stoffer til 50%.</li> </ul>                                             |
|                            | Grad 3-4 trombocytopeni                                    | Afbryd al behandling indtil trombocytter stiger til > 75.000/µl.<br>Hvis trombocytter stiger til > 75.000/µl inden eller på dag 7, genoptages al behandling uden dosisreduktion.<br>Hvis trombocytter stiger til > 75.000/µl efter dag 7: <ul style="list-style-type: none"> <li>• genoptag behandling, overvej at reducere dosis af cyclofosfamid og/eller doxorubicin med 25-50%.</li> <li>• hvis cyclofosfamid og/eller doxorubicin allerede er reduceret med 25%, bør det overvejes at reducere et eller begge stoffer til 50%.</li> </ul>                          |
| R/R DLBCL                  | Grad 3-4 neutropeni <sup>1</sup>                           | Afbryd al behandling indtil ANC stiger til >1000/µl.<br>Hvis ANC stiger til >1000/µl inden eller på dag 7, genoptages al behandling uden yderligere dosisreduktion.<br>Hvis ANC stiger til >1000/µl efter dag 7: <ul style="list-style-type: none"> <li>• genoptag al behandling med bendamustin i reduceret dosis fra 90 mg/m<sup>2</sup> til 70 mg/m<sup>2</sup> eller fra 70 mg/m<sup>2</sup> til 50 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>• hvis bendamustindosis allerede er reduceret til 50 mg/m<sup>2</sup> skal al behandling seponeres.</li> </ul>                       |
|                            | Grad 3-4 trombocytopeni <sup>1</sup>                       | Afbryd al behandling indtil trombocytter stiger til >75.000/µl.<br>Hvis trombocytter stiger til >75.000/µl inden eller på dag 7, genoptages al behandling uden dosisreduktion.<br>Hvis trombocytter stiger til >75.000/µl efter dag 7: <ul style="list-style-type: none"> <li>• genoptag al behandling med bendamustin i reduceret dosis fra 90 mg/m<sup>2</sup> til 70 mg/m<sup>2</sup> eller fra 70 mg/m<sup>2</sup> til 50 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>• hvis bendamustindosis allerede er reduceret til 50 mg/m<sup>2</sup> skal al behandling seponeres.</li> </ul> |

<sup>1</sup>Hvis den primære årsag er lymfom, behøver bendamustindosis muligvis ikke reduceres.

\*ANC: Absolut neutrofilital

For dosisændringer ved behandling af infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.4), se tabel 3 nedenfor.

**Tabel 3 Polivy dosisændring for infusionsrelaterede reaktioner (IRRs)**

| Indikation                        | Sværhedsgrad af IRR på dag 1 i en given serie | Dosisændring                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tidligere ubehandlet og R/R DLBCL | Grad 1-3 IRR                                  | <p>Afbryd Polivy infusion og giv understøttende behandling.</p> <p>Ved første forekomst af grad 3 hvæsen, bronkospasme eller generaliseret urticaria, skal Polivy behandlingen afbrydes permanent.</p> <p>Ved tilbagevendende grad 2 hvæsen eller generaliseret urticaria eller ved tilbagevendende grad 3 symptomer af en hver art, skal Polivy behandlingen afbrydes permanent.</p> <p>Ved komplet ophør af symptomer kan infusionen fortsættes ved en rate på 50% af raten givet inden afbrydelse. Ved fravær af infusionsrelaterede reaktioner kan infusionsraten øges i trin af 50 mg/time hvert 30. minut.</p> <p>Ved næste serie gives Polivy infusion over 90 minutter. Hvis ingen infusionsrelaterede reaktioner opstår kan efterfølgende infusioner administreres over 30 minutter. Administrér præmedicinering ved alle serier.</p> |
|                                   | Grad 4 IRR                                    | <p>Stop Polivy infusion øjeblikkeligt.</p> <p>Giv understøttende behandling.</p> <p>Afbryd Polivy behandling permanent.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

#### Særlige populationer

##### *Ældre*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Polivy til patienter i aldersgruppen  $\geq 65$  år (se pkt. 5.2).

##### *Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Polivy til patienter med creatininclearance (CrCL)  $\geq 30$  ml/min. På grund af manglende data er der ikke fastsat en anbefalet dosis til patienter med CrCL  $< 30$  ml/min.

##### *Nedsat leverfunktion*

Administration af Polivy til patienter med moderat eller svær nedsat leverfunktion (bilirubin værdier  $> 1,5 \times$  øvre normalgrænse) bør undgås.

Justering af startdosis Polivy er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (bilirubin værdier  $>$  øvre normalgrænse til bilirubin værdier  $\leq 1,5 \times$  øvre normalgrænse eller aspartat transaminase [ASAT]  $>$  øvre normalgrænse).

(I hvert undersøgt population med let nedsat leverfunktion (defineret som ASAT eller ALAT  $> 1,0$  til  $2,5 \times$  øvre normalgrænse eller total bilirubin  $> 1,0$  til  $1,5 \times$  øvre normalgrænse), var der højst en 40% stigning i ikke-konjugerede MMAE eksponerede, som ikke blev vurderet klinisk signifikant).

##### *Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

## Administration

Polivy er til intravenøst brug.

Den initiale dosis af Polivy bør administreres som en 90-minutters intravenøs infusion. Patienter bør monitoreres for infusionsrelaterede reaktioner (IRR)/overfølsomhedsreaktioner under infusionen og i mindst 90 minutter efter afslutning af den initiale dosis.

Hvis den forudgående infusion var veltolereret, kan den efterfølgende dosis af Polivy administreres som en 30 minutters infusion, og patienter skal monitoreres under infusionen og i mindst 30 minutter efter infusionens afslutning.

Polivy skal rekonstitueres og fortyndes under aseptisk håndtering og under supervision af sundhedspersoner. Det skal administreres som intravenøs infusion gennem separat infusionsslange med sterilt, pyrogenfrit, integreret eller indsat filter med lav proteinbinding (0,2 eller 0,22 mikrometer porestørrelse) og kateter. Polivy må ikke administreres som intravenøs stød- eller bolusdosis.

For instruktion i rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

*Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet*

Polivy indeholder en cytotoxisk komponent som er kovalent forbundet med det monoklonale antistof. Følg den gældende håndterings- og afskaffelsesprocedure (se pkt. 6.6).

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Aktive, svære infektioner (se pkt. 4.4)

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

#### Myelosuppression

Der er rapporteret alvorlig og svær neutropeni samt febril neutropeni hos patienter behandlet med Polivy allerede i første behandlingsserie. Profylaktisk administration af human granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) var nødvendig i den kliniske udviklingsfase og bør overvejes. Der kan også opstå grad 3 eller 4 trombocytopeni eller anæmi i forbindelse med Polivy-behandling. Patienten bør have monitoreret fuldt blodbillede inden hver dosis Polivy. Hyppigere laboratoriemonitorering og/eller udsættelse eller seponering af Polivy bør overvejes hos patienter med grad 3 eller 4 neutropeni og/eller trombocytopeni (se pkt. 4.2).

#### Perifer neuropati (PN)

Der er rapporteret perifer neuropati (PN) hos patienter behandlet med Polivy allerede i første behandlingsserie, og risikoen stiger ved efterfølgende doser. Patienter med allerede eksisterende PN kan opleve forværring af tilstanden. PN rapporteret i forbindelse med Polivy-behandling er primært sensorisk PN. Der er dog også rapporteret tilfælde af motorisk og sensormotorisk PN. Patienterne bør monitoreres for symptomer på PN som hypoæstesi, hyperæstesi, paræstesi, dysæstesi, neuropatiske smerter, brændende fornemmelse, muskelsvaghed og gangforstyrrelser. Patienter der oplever ny eller forværret PN kan have behov for dosisudsættelse, dosisreduktion eller seponering af Polivy (se pkt. 4.2).

## Infektioner

Der er rapporteret alvorlige, livstruende og dødelige infektioner, inklusive opportunistiske infektioner som pneumoni (også *pneumocystis jirovecii* og andre svampepneumonier), bakteriæmi, sepsis, herpesinfektion og cytomegalovirus infektion hos patienter behandlet med Polivy (se pkt. 4.8). Der er rapporteret reaktivering af latente infektioner. Patienter bør monitoreres tæt under behandlingen for tegn på bakterielle og virale infektioner samt svampeinfektioner og bør søge læge ved tegn eller symptomer på infektion. Profylaktisk behandling mod infektioner bør overvejes under behandling med Polivy. Polivy bør ikke administreres ved tilstedeværelsen af en aktiv alvorlig infektion. Behandling med Polivy og anden samtidig kemoterapi bør seponeres hos patienter, der udvikler alvorlige infektioner.

## Human Immundefekt Virus (HIV)

Polivy er ikke blevet evalueret hos patienter med HIV. Med hensyn til samtidig administration af CYP3A-hæmmere, se pkt. 4.5.

## Immunisering

Der bør ikke gives levende eller levende, svækkede vacciner samtidig med behandlingen. Der er ikke gennemført studier hos patienter, der nyligt har fået levende vacciner.

## Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Der er rapporteret progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i forbindelse med Polivy-behandling (se pkt. 4.8). Patienter bør monitoreres tæt for nye eller forværrede neurologiske, kognitive eller adfærdsrelaterede forandringer tydende på PML. Behandling med Polivy og eventuel samtidig kemoterapi bør afbrydes ved mistanke om PML og permanent seponeres, hvis diagnosen bekræftes.

## Tumorlyse syndrom (TLS)

Patienter med stor tumorbyrde og hurtigt prolifererende tumor kan have øget risiko for tumorlyse syndrom (TLS). Der bør iværksættes relevante tiltag/ profylaktisk behandling i overensstemmelse med lokale retningslinjer inden behandling med Polivy påbegyndes. Patienter bør monitoreres tæt for TLS under behandling med Polivy.

## Infusionsrelaterede reaktioner (IRR)

Polivy kan forårsage IRR, inklusiv svære tilfælde. Forsinkede IRR er forekommet så sent som 24 timer efter administration af Polivy. Antihistamin og antipyretisk behandling bør administreres, før administration af Polivy og patienten bør monitoreres tæt under infusionen. Hvis en IRR forekommer, afbryd infusionen og administrer passende medicinsk behandling (se pkt. 4.2).

## Embryo-føtal toksicitet

På baggrund af virkningsmekanismen og ikke-kliniske studier, vurderes det, at Polivy kan skade fostret, hvis det administreres til en gravid kvinde (se pkt. 5.3). Gravide kvinder bør rådgives i forhold til risikoen for fostret.

Kvindelige patienter, der kan blive gravide, skal tilrådes at bruge sikker prævention under behandling med Polivy og i mindst 9 måneder efter sidste dosis (se pkt. 4.6). Mandlige patienter med kvindelige partnere, der kan blive gravide, skal tilrådes at anvende sikker prævention under behandling med Polivy og i mindst 6 måneder efter sidste dosis (se pkt. 4.6).

## Fertilitet

Polatuzumab vedotin har i ikke-kliniske studier medført testikeltoksicitet og kan nedsætte mandlig reproduktivitet og fertilitet (se pkt. 5.3). Mænd, der behandles med Polivy, bør derfor tilrådes at få præserveret og opbevaret sæd inden behandling (se pkt. 4.6).

## Ældre

Blandt de 435 tidligere ubehandlede DLBCL-patienter i behandling med Polivy i kombination med R-CHP i studie GO39942, var 227 (52,2%)  $\geq 65$  år. Patienter  $\geq 65$  år havde en forekomst af alvorlige bivirkninger på 39,2% sammenlignet med 28,4% hos patienter  $< 65$  år. En lignende forekomst af alvorlige bivirkninger blev set hos ældre patienter i R-CHOP-behandlingsarmen.

Blandt de 151 tidligere behandlede DLBCL-patienter i behandling med Polivy i kombination med bendamustin og rituximab (BR) i studie GO29365, var 103 (68%)  $\geq 65$  år. Patienter  $\geq 65$  år havde en lignende forekomst af alvorlige bivirkninger (55%) sammenlignet med patienter  $< 65$  år (56%). Kliniske studier med Polivy havde ikke inkluderet et stort nok antal af patienter  $\geq 65$  år til at bestemme om disse reagerer anderledes end yngre patienter.

## Levertoksicitet

Der er set alvorlige tilfælde af levertoksicitet konsistente med cellulær leverskade, inklusive forhøjede transaminaser og/eller bilirubin, hos patienter behandlet med Polivy (se pkt. 4.8). Allerede eksisterende leversygdom, forhøjede leverenzymen ved *baseline* samt samtidig behandling med andre lægemidler, kan øge risikoen. Leverenzymen og bilirubin værdier bør monitoreres (se pkt. 4.2).

### Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Lægemidlet indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Lægemidlet indeholder polysorbat 20. Hvert hætteglas Polivy 30 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 1,8 mg polysorbat 20. Polivy 140 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 8,4 mg polysorbat 20, svarende til 1,2 mg/ml. Polysorbat 20 kan forårsage allergiske reaktioner.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført dedikerede kliniske, undersøgelser af interaktionen mellem lægemidler med polatuzumab vedotin til mennesker.

### Lægemiddelinteraktioner med samtidigt administrerede lægemidler, der er CYP3A4-hæmmere, -substrater eller -induktorer samt samtidigt administrerede lægemidler, der er P-gp-hæmmere.

På baggrund af fysiologiske, farmakokinetiske (PBPK) modelsimulationer af MMAE frigjort fra polatuzumab vedotin, kan stærke CYP3A4- og P-gp-hæmmere (fx ketoconazol) øge arealet under koncentrations-tidskurven (AUC) for ukonjugeret MMAE med 48%. Der tilrådes forsigtighed ved samtidig behandling med CYP3A4-hæmmer. Patienter i samtidig behandling med stærke CYP3A4-hæmmere (fx boceprevir, clarithromycin, cobicistat, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole) bør monitoreres meget tæt for tegn på toksicitet.

Ukonjugeret MMAE forventes ikke at ændre AUC for samtidigt administrerede lægemidler, der er CYP3A4-substrater (fx midazolam).

Stærke CYP3A4-induktorer (fx rifampicin, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, perikon (*hypericum perforatum*)) kan mindske eksponeringen af ukonjugeret MMAE.

## Interaktion med rituximab, bendamustin, cyclofosfamid og doxorubicin i kombination med polatuzumab vedotin

Rituximabs, bendamustins, cyclofosfamids og doxorubicins farmakokinetik påvirkes ikke af samtidig administration af polatuzumab vedotin. Det er vist i en farmakokinetisk populationsundersøgelse, at samtidig behandling med rituximab øger det antistofkonjugerede MMAE (acMMAE)-plasma-AUC med 24% og mindsker det ukonjugerede MMAE-plasma-AUC med 37%. Plasma-AUC for acMMAE og ukonjugeret MMAE for Polivy plus R-CHP svarer til andre studier med Polivy. Dosisjustering er ikke nødvendig.

Bendamustin påvirker ikke acMMAE- eller ukonjugeret MMAE-plasma-AUC.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fødedygtige alder/Prævention til mænd og kvinder

##### *Kvinder*

Kvinder, der kan blive gravide, bør tilrådes at anvende sikker prævention under behandling med polatuzumab vedotin og i mindst 9 måneder efter sidste dosis.

##### *Mænd*

Mænd med kvindelige partnere, der kan blive gravide, bør tilrådes at anvende sikker prævention under behandling med polatuzumab vedotin og i mindst 6 måneder efter sidste dosis.

#### Graviditet

Der foreligger ingen data for gravide kvinder behandlet med Polivy. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). På baggrund af virkningsmekanismen og ikke-kliniske studier vurderes det, at polatuzumab vedotin kan skade fostret, hvis det administreres til en gravid kvinde. Kvinder, der kan blive gravide, skal undersøges for graviditet før behandling. Behandling med Polivy frarådes under graviditet og hos kvinder, der kan blive gravide og ikke bruger prævention, med mindre den potentielle fordel for kvinden opvejer den potentielle risiko for fostret.

#### Amning

Det vides ikke om polatuzumab vedotin eller dets metabolitter udskilles i human brystmælk. Risiko for spædbørn der ammes kan ikke udelukkes. Kvinder bør ikke amme, mens de er i behandling med Polivy og i mindst 3 måneder efter sidste dosis.

#### Fertilitet

Polatuzumab vedotin har i non-kliniske studier medført testikeltoksicitet og kan skade den mandlige reproduktionsfunktion og fertilitet (se pkt. 5.3).

Mænd der behandles med dette lægemiddel skal derfor tilrådes at få præserveret sæd til opbevaring inden behandling. Mænd der behandles med Polivy skal frarådes at få børn under behandlingen og i op til 6 måneder efter sidste dosis.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Polivy påvirker kun i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Infusionsrelaterede reaktioner, perifer neuropati, træthed og svimmelhed kan forekomme under behandling med Polivy (se pkt. 4.4 og 4.8).

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofil

Polivys sikkerhed er blevet evalueret hos 435 patienter i studie GO39942 (POLARIX). De bivirkninger, der er beskrevet i pkt. 4.8, blev identificeret:

- under behandling og opfølgning af tidligere ubehandlede DLBCL-patienter fra det pivotale kliniske studie GO39942 (POLARIX), som fik Polivy plus R-CHP (n=435) eller R-CHOP (n=438). I gruppen, som modtog Polivy plus R-CHP, fik 91,7% af patienterne 6 serier Polivy versus 88,5% af patienterne, som fik 6 serier vincristin i R-CHOP-gruppen.

Hos tidligere ubehandlede DLBCL-patienter i behandling med Polivy plus R-CHP:

- De hyppigst rapporterede ( $\geq 30\%$ ) bivirkninger hos patienter i behandling med Polivy plus R-CHP for tidligere ubehandlet DLBCL var perifer neuropati (52,9%), kvalme (41,6%), neutropeni (38,4%) og diarré (30,8%).
- Der blev rapporteret alvorlige bivirkninger hos 24,1% af patienterne, som fik Polivy plus R-CHP.
- De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger, som blev indberettet hos  $\geq 5\%$  af patienterne, var febril neutropeni (10,6%) og pneumoni (5,3%).
- Bivirkningen, der førte til seponering af behandlingsregimet hos  $> 1\%$  af patienterne i behandling med Polivy plus R-CHP, var pneumoni (1,1%).

Polivys sikkerhed er blevet evalueret hos 151 patienter i studie GO29365. De bivirkninger, der er beskrevet i punkt 4.8, blev identificeret:

- under behandling af og opfølgning på tidligere behandlede DLBCL-patienter (n=151) fra det pivotale kliniske studie GO29365. Dette inkluderer patienter i *run-in*-fasen (n=6), randomiserede patienter (n=39), og patienter med forlængede kohort (n=106) som blev behandlet med Polivy plus BR sammenlignet med randomiserede patienter (n=39), som kun fik BR. Medianen for patienter til behandlingsarmene var 5 behandlingsserier, mens medianen hos patienter randomiseret til sammenligningsarmen var 3 behandlingsserier.

Hos tidligere behandlede DLBCL-patienter i behandling med Polivy plus BR:

- De hyppigst rapporterede ( $\geq 30\%$ ) bivirkninger (alle grader) hos patienter i behandling med Polivy plus BR for tidligere behandlet DLBCL var neutropeni (45,7%), diarré (35,8%), kvalme (33,1%), trombocytopeni (32,5%), anæmi (31,8%) og perifer neuropati (30,5%).
- Der blev rapporteret alvorlige bivirkninger hos 41,7% af de patienter, der blev behandlet med Polivy plus BR.
- De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger hos  $\geq 5\%$  af patienterne var: febril neutropeni (10,6%), sepsis (9,9%), pneumoni (8,6%) og pyreksi (7,9%).
- Bivirkningen, der medførte seponering af behandlingsregimet hos  $> 5\%$  af patienterne i behandling med Polivy plus BR, var trombocytopeni (7,9%).

### Tabel over bivirkninger rapporteret i kliniske studier

Bivirkningerne hos 586 patienter, der blev behandlet med Polivy, er anført i tabel 4. Følgende bivirkninger præsenteres efter systemorganklasse og hyppighed, defineret som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ). Bivirkningerne præsenteres inden for hver hyppighedsgruppe efter alvorlighedsgrad, i faldende rækkefølge.

**Tabel 4            Oversigt over bivirkninger hos patienter behandlet med Polivy i kliniske studier**

|                                                                |                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektioner og infestationer</b>                            |                                                                                                                    |
| Meget almindelig                                               | pneumoni <sup>a</sup> , infektion i øvre luftveje                                                                  |
| Almindelig                                                     | sepsis <sup>a</sup> , herpesvirusinfektion <sup>a</sup> , cytomegalovirusinfektion, urinvejsinfektion <sup>c</sup> |
| <b>Blod og lymfesystem</b>                                     |                                                                                                                    |
| Meget almindelig                                               | febril neutropeni, neutropeni, trombocytopeni, anæmi, leukopeni                                                    |
| Almindelig                                                     | lymfopeni, pancytopeni                                                                                             |
| <b>Metabolisme og ernæring</b>                                 |                                                                                                                    |
| Meget almindelig                                               | hypokalæmi, nedsat appetit                                                                                         |
| Almindelig                                                     | hypokalcæmi, hypoalbuminæmi                                                                                        |
| <b>Nervesystemet</b>                                           |                                                                                                                    |
| Meget almindelig                                               | perifer neuropati                                                                                                  |
| Almindelig                                                     | svimmelhed                                                                                                         |
| <b>Øjenlidelser</b>                                            |                                                                                                                    |
| Ikke almindelig                                                | sløret syn <sup>b</sup>                                                                                            |
| <b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>                         |                                                                                                                    |
| Meget almindelig                                               | hoste                                                                                                              |
| Almindelig                                                     | Pneumonitis, dyspnø <sup>c</sup>                                                                                   |
| <b>Mave-tarm-kanalen</b>                                       |                                                                                                                    |
| Meget almindelig                                               | diarré, kvalme, obstipation, opkastning, mucositis <sup>c</sup> , abdominalsmerter                                 |
| <b>Hud og subkutane væv</b>                                    |                                                                                                                    |
| Meget almindelig                                               | alopeci <sup>c</sup>                                                                                               |
| Almindelig                                                     | Pruritus, hudinfektioner <sup>c</sup> , udslæt <sup>c</sup> , tør hud <sup>c</sup>                                 |
| <b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>                       |                                                                                                                    |
| Almindelig                                                     | Artralgi, myalgi <sup>c</sup>                                                                                      |
| <b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b> |                                                                                                                    |
| Meget almindelig                                               | pyreksi, træthed, asteni                                                                                           |
| Almindelig                                                     | perifert ødem <sup>c</sup> , kulderystelser                                                                        |
| <b>Undersøgelser</b>                                           |                                                                                                                    |
| Meget almindelig                                               | vægttab                                                                                                            |
| Almindelig                                                     | stigning i transaminaser, stigning i lipase <sup>b</sup> , hypofosfatæmi                                           |
| <b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>     |                                                                                                                    |
| Meget almindelig                                               | infusionsrelaterede reaktion                                                                                       |

<sup>a</sup> Bivirkninger forbundet med dødelig udgang.

<sup>b</sup> Bivirkninger som udelukkende er set ved recidiverende eller refraktært DLBCL.

<sup>c</sup> Bivirkninger som udelukkende er set ved tidligere ubehandlet DLBCL.

De anførte bivirkninger blev set både ved tidligere ubehandlet DLBCL og recidiverende eller refraktært DLBCL, undtagen hvor andet er angivet i fodnoterne.

Sjældne og meget sjældne bivirkninger: ingen

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Myelosuppression*

I et placebokontrolleret studie GO39942 (POLARIX) fik 0,5% af patienterne i Polivy plus R-CHP-armen seponeret forsøgsbehandlingen på grund af neutropeni. Ingen patienter i R-CHOP-armen fik seponeret forsøgsbehandlingen på grund af neutropeni. Trombocytopeni-hændelser medførte seponering af forsøgsbehandling hos 0,2% af patienterne i Polivy plus R-CHP-armen sammenlignet med ingen patienter i R-CHOP-armen. Ingen patienter fik seponeret behandlingen på grund af anæmi i hverken Polivy plus R-CHP-armen eller R-CHOP-armen.

I et åbent studie GO29365 fik 4% af patienterne i Polivy plus BR-armene seponeret behandling med Polivy på grund af neutropeni sammenlignet med 2,6% af patienterne i BR-armen. Trombocytopeni-hændelser medførte seponering af behandling hos 7,9% af patienterne i Polivy plus BR-armene og 5,1% af patienterne i BR-armen. Ingen patienter fik seponeret behandling på grund af anæmi i Polivy plus BR-armene eller BR-armen. I Polivy plus BR-armene blev der rapporteret neutropeni, trombocytopeni og anæmi af grad 3 eller højere hos henholdsvis 40,4%, 25,8% og 12,6% af patienterne.

#### *Perifer neuropati (PN)*

I et placebokontrolleret studie GO39942 (POLARIX) blev der i Polivy plus R-CHP-armen rapporteret grad 1, 2 og 3 PN hos henholdsvis 39,1%, 12,2% og 1,6% af patienterne. I R-CHOP-armen blev hændelser med grad 1, 2 og 3 PN rapporteret hos henholdsvis 37,2%, 15,5% og 1,1% af patienterne. Der blev ikke rapporteret grad 4-5 PN-hændelser i hverken Polivy plus R-CHP-armen eller R-CHOP-armen. 0,7% af patienterne fik seponeret forsøgsbehandlingen i Polivy plus R-CHP-armen på grund af PN sammenlignet med 2,3% i R-CHOP-armen. 4,6% af patienterne i Polivy plus R-CHP-armen fik reduceret forsøgsbehandlingsdosis på grund af PN sammenlignet med 8,2% i R-CHOP-armen. I Polivy plus R-CHP-armen var mediantiden for forekomst af første PN-hændelse 2,27 måneder sammenlignet med 1,87 måneder i R-CHOP-armen. PN-hændelser havde fortaget sig hos 57,8% af patienterne i Polivy plus R-CHP-armen, ved den kliniske skæringsdato sammenlignet med 66,9% i R-CHOP-armen. Mediantiden til perifer neuropati resolution var 4,04 måneder i Polivy plus R-CHP-armen sammenlignet med 4,6 måneder i R-CHOP-armen.

I et åbent studie GO29365 blev der i Polivy plus BR-armene rapporteret grad 1 PN og grad 2 PN hos henholdsvis 15,9% og 12,6% af patienterne. I BR-armen blev der rapporteret grad 1 og 2 PN-hændelser hos henholdsvis 2,6% og 5,1% af patienterne. Der blev rapporteret en grad 3 PN i Polivy plus BR-armene, og ingen patienter rapporterede PN i BR-armen. Der blev ikke rapporteret grad 4-5 PN i hverken Polivy plus BR-armene eller i BR-armen. 2,6% af patienterne fik seponeret behandling med Polivy på grund af PN, og 2,0% af patienterne fik reduceret dosis af Polivy på grund af PN. Ingen patienter i BR-armen fik seponeret behandlingen eller reduceret dosis på grund af PN. I Polivy plus BR-armene var median for debut af første PN-hændelse 1,6 måneder, og hos 39,1% af patienterne med PN-hændelser rapporteredes det, at hændelsen svandt.

#### *Infektioner*

I et placebokontrolleret studie GO39942 (POLARIX) blev der rapporteret infektioner, herunder pneumoni og andre former for infektioner, hos 49,7% af patienterne i Polivy plus R-CHP-armen og 42,7% af patienterne i R-CHOP-armen. Infektioner af grad 3-4 forekom hos 14% af patienterne i Polivy plus R-CHP-armen og 11,2% af patienterne i R-CHOP-armen. I Polivy plus R-CHP-armen blev der rapporteret alvorlige infektioner hos 14,0% af patienterne og dødelige infektioner hos 1,1% af patienterne. I R-CHOP-armen blev der rapporteret alvorlige infektioner hos 10,3% af patienterne og dødelige infektioner hos 1,4% af patienterne. 7 patienter (1,6%) i Polivy plus R-CHP-armen fik seponeret behandlingen på grund af infektion sammenlignet med 10 patienter (2,3%) i R-CHOP-armen.

I et åbent studie GO29365 blev der rapporteret infektioner, inklusive pneumoni og andre typer infektioner, hos 48,3% af patienterne i Polivy plus BR-armene og 51,3% af patienterne i BR-armen. I Polivy plus BR-armene rapporteredes alvorlige infektioner hos 27,2% af patienterne og dødelige infektioner hos 6,6% af patienterne. I BR-armen blev der rapporteret alvorlige infektioner hos 30,8% af patienterne og dødelige infektioner hos 10,3% af patienterne. Fire patienter (2,6%) i Polivy plus BR-armene fik seponeret behandling på grund af infektion sammenlignet med to patienter (5,1%) i BR-armen.

#### *Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)*

I et placebokontrolleret studie GO39942 (POLARIX) blev der ikke rapporteret tilfælde af PML.

I et åbent studie GO29365 sås et tilfælde af PML, som var dødeligt, hos en patient i behandling med Polivy plus bendamustin og obinutuzumab. Denne patient havde 3 tidligere behandlingsregimer, der inkluderede anti-CD20-antistoffer.

#### *Levertoksicitet*

I et placebokontrolleret studie GO39942 (POLARIX) blev der rapporteret levertoksicitet hos 10,6% af patienterne i Polivy plus R-CHP-armen og hos 7,3% af patienterne i R-CHOP-armen. I Polivy plus R-CHP-armen var de fleste hændelser af grad 1-2 (8,7%). Hændelser af grad 3 blev rapporteret hos 1,8% af patienterne. Der var ingen hændelser af grad 4 eller 5. Alvorlig levertoksicitet blev rapporteret hos 1 patient (0,2%) og var reversibelt.

Der er i et andet studie rapporteret 2 tilfælde af alvorlig levertoksicitet (cellulær leverskade og leversteatose), som var reversible.

#### *Gastrointestinal toksicitet*

I et placebokontrolleret studie GO39942 (POLARIX) blev der rapporteret gastrointestinal toksicitet hos 76,1% af patienterne i Polivy plus R-CHP-armen sammenlignet med 71,9% af patienterne i R-CHOP-armen. De fleste hændelser var af grad 1-2, og hændelser af grad  $\geq 3$  blev rapporteret hos 9,7% af patienterne i Polivy plus R-CHP-armen sammenlignet med 8,2 af patienterne i R-CHOP-armen. De mest almindelige former for gastrointestinal toksicitet var kvalme og diarré.

I et åbent studie GO29365 blev der er rapporteret gastrointestinal toksicitet hos 72,8% af patienterne i Polivy plus BR-armene sammenlignet med 66,7% af patienterne i BR-armen. De fleste hændelser var grad 1-2. Der blev rapporteret grad 3-4 hændelser hos 16,5% af patienterne i Polivy plus BR-armene sammenlignet med 12,9% af patienterne i BR-armen. De hyppigste gastrointestinale hændelser var diarré og kvalme.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er ingen erfaring med overdosering i kliniske humanstudier. Den højeste dosis, der til dato er testet er 2,4 mg/kg, administreret som intravenøs infusion. Dette var forbundet med en højere forekomst og sværhedsgrad af PN-hændelser. Patienter, der får en overdosis, bør straks have afbrudt infusionen og monitoreres tæt.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske midler; andre antineoplastiske midler; monoclonale antistoffer, ATC-kode: L01FX14

#### Virkningsmekanisme

Polatuzumab vedotin er et CD79b-rettet antistof-lægemiddelkonjugat, som fortrinsvis afgiver et potent anti-mitotisk stof (monomethyl auristatin E eller MMAE) til B-celler, som dræber maligne B-celler. Polatuzumab vedotin-molekylet består af MMAE kovalent bundet til et humaniseret immunglobulin G1 monoklonalt antistof via en spaltbar forbindelse. Det monoklonale antistof binder sig med høj affinitet og selektivitet til CD79b, en af komponenterne i B-cellereceptorens overflade. CD79b-ekspression er begrænset til normale celler i B-cellelinjen (bortset fra plasmaceller) og maligne B-celler, det er til stede i >95% af diffuse, storcellede B-cellelymfomer. Efter bindingen til CD79b, internaliseres polatuzumab vedotin hurtigt, og forbindelsen spaltes af lysosomale proteaser som muliggør intracellulær afgivelse af MMAE. MMAE bindes til mikrotubuli og dræber celler, der deler sig, ved at hæmme celledeling og inducere apoptose.

#### Farmakodynamiske virkninger

##### *Kardiel elektrofysiologi*

Polatuzumab vedotin forlængede ikke middel-QTc-intervallet i klinisk relevant grad, baseret på EKG-data fra 2 åbne studier hos patienter med tidligere behandlede B-celle-maligniteter ved anbefalet dosis.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *Tidligere ubehandlet DLBCL*

Polivys virkning blev evalueret i et internationalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multicenter-studie (POLARIX, GO39942) med 879 patienter med tidligere ubehandlet DLBCL.

Patienter, egnet til inklusion i studiet, var i alderen 18-80 år, havde en IPI-score på 2-5 og en ECOG *Performance Status* på 0-2. Histologien omfattede DLBCL (ikke nærmere specificeret (NOS)), aktiveret B-celle (ABC), germinal center B-celle (GCB)), HGBL (NOS, dobbelthit, tripelhit) og andre undertyper af B-cellelymfom (EBV-positiv, T-cellerige/histiocytrige). Patienterne havde ikke kendt CNS-lymfom eller perifer neuropati > grad 1.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til at få Polivy plus R-CHP eller R-CHOP i seks serier på hver 21 dage efterfulgt af to yderligere serier med rituximab alene i begge arme. Patienterne blev stratificeret efter IPI-score (2 vs. 3-5), tilstedeværelse eller fravær af bulk sygdom (læsion  $\geq 7,5$  cm) og geografisk område.

Polivy blev administreret intravenøst i en dosis på 1,8 mg/kg på dag 1 i serie 1-6. Behandling med R-CHP eller R-CHOP blev administreret på dag 1 i serie 1-6 efterfulgt af rituximab alene på dag 1 i serie 7-8. Dosis i hver behandlingsarm blev administreret i henhold til følgende:

- Polivy plus R-CHP-armen: Polivy 1,8 mg/kg, rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, cyclofosamid 750 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> og prednison 100 mg/dag på dag 1-5 i hver serie, oralt.
- R-CHOP-armen: rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, cyclofosamide 750 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, vincristin 1,4 mg/m<sup>2</sup> og prednison 100 mg/dag på dag 1-5 i hver serie, oralt.

De to behandlingsgrupper var generelt velafbalancerede i forhold til demografi og sygdoms karakteristika ved baseline. Aldersmedianen var 65 år (interval 19-80 år), 53,6% af patienterne var hvide og 53,8% var mænd. 43,8% havde bulk sygdom, 38,0% havde en IPI-score på 2, 62,0% havde en IPI-score på 3-5 og 88,7% havde sygdom på stadie 3 eller 4.

211 patienter havde ikke noget rapporteret resultat for oprindelsescelle (COO). I den evaluerbare COO-population (n=668) havde 33,1% af patienterne ABC som DLBCL, og 52,7% af patienterne havde GCB som DLBCL ved genekspressionsprofilering.

Studiets primære endepunkt var progressionsfri overlevelse i henhold til investigators vurdering. Medianvarigheden af opfølgning var 28,2 måneder. Effektrésultatene er opsummeret i tabel 5 og figur 1.

**Tabel 5      Oversigt over virkning hos patienter med tidligere ubehandlet DLBCL fra studie GO39942 (POLARIX)**

|                                                                      | <b>Polivy + R-CHP<br/>N=440</b> | <b>R-CHOP<br/>N=439</b> |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| <b>Primært endepunkt</b>                                             |                                 |                         |
| Progressionsfri overlevelse <sup>1,*</sup>                           |                                 |                         |
| Antal (%) patienter med hændelser                                    | 107 (24,3%)                     | 134 (30,5%)             |
| HR (95% KI)                                                          | 0,73 [0,57; 0,95]               |                         |
| p-værdi <sup>3,**</sup>                                              | 0,0177                          |                         |
| 2 års PFS-estimat (%)                                                | 76,7                            | 70,2                    |
| [95% KI]                                                             | [72,65; 80,76]                  | [65,80; 74,61]          |
| <b>Sekundære endepunkter</b>                                         |                                 |                         |
| Hændelsesfri overlevelse (EFS <sub>eff</sub> ) <sup>1</sup>          |                                 |                         |
| Antal (%) patienter med hændelse                                     | 112 (25,5%)                     | 138 (31,4%)             |
| HR [95% KI]                                                          | 0,75 [0,58; 0,96]               |                         |
| p-værdi <sup>3,**</sup>                                              | 0,0244                          |                         |
| Objektiv responsrate (ORR) ved behandlingens afslutning <sup>2</sup> |                                 |                         |
| Responderende (%) (CR, PR)                                           | 376 (85,5%)                     | 368 (83,8%)             |
| Forskel i responsrate (%) [95% KI]                                   | 1,63 [-3,32; 6,57]              |                         |
| Komplet respons (%) (CR) <sup>2,*</sup>                              |                                 |                         |
| Responderende (%)                                                    | 343 (78,0%)                     | 325 (74,0%)             |
| Forskel i responsrate (%) [95% KI]                                   | 3,92 [-1,89; 9,70]              |                         |
| Partielt respons (%) (PR)                                            | 33 (7,5%)                       | 43 (9,8%)               |
| 95% KI Clopper-Pearson                                               | [5,22; 10,37]                   | [7,18; 12,97]           |

INV: Investigator; BICR: *Blinded independent central review*; KI: Konfidensinterval; HR: *Hazard ratio*; PFS: Progressionsfri overlevelse; EFS<sub>eff</sub>: *Event free survival efficacy*; plejede at afspejle EFS-hændelser, som skyldes effekt og defineret som tiden fra datoen for randomisering til den tidligste forekomst af en af følgende hændelser: sygdomsprogression/-recidiv, død uanset årsag, den primære årsag til effekt som fastslået af investigatoren, ud over sygdomsprogression/-recidiv, som førte til opstart af behandling for lymfom uden for protokollen (NALT), hvis der blev taget biopsi efter behandlingsafslutning, som var positive for tilbageværende sygdom, uanset om der var påbegyndt NALT; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

1) Vurderet af investigatoren

2) Vurderet af BICR

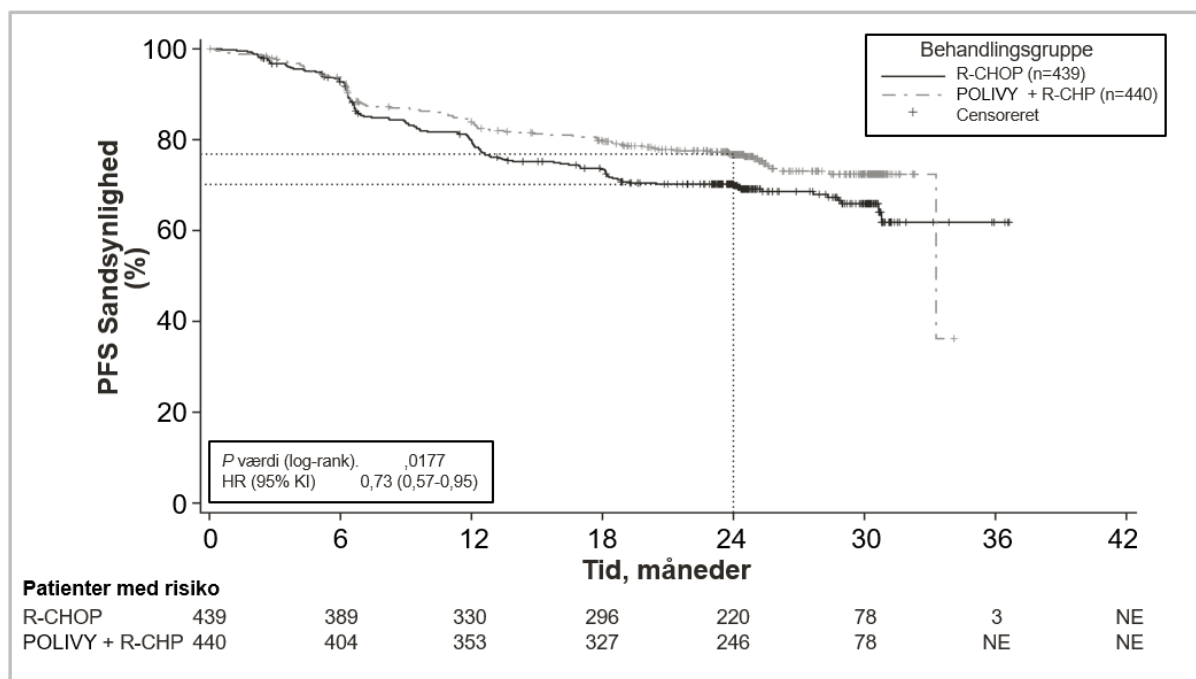
3) Log-rank test, stratificeret

\*Per Lugano 2014 Response Criteria

\*\*Stratificeret ved IPI (2 vs. 3-5), tilstedeværelse eller fravær af massiv sygdom, geografi

Ved interimanalysen var det sekundære endepunkt for OS ikke tilgængeligt, og det var ikke statistisk forskelligt [stratificeret hazard ratio på 0,94 (95% KI, 0,65; 1,37); p=0,7524].

**Figur 1** Kaplan Meier-kurve for progressionsfri overlevelse (PFS) i henhold til investigatos vurdering i studie GO39942 (POLARIX)



#### *Recidiverende eller refraktært DLBCL*

Polivys virkning er evalueret i et internationalt, ublindet multicenter-studie (GO29365), der inkluderede en randomiseret kohorte på 80 patienter, tidligere behandlet for DLBCL. Patienterne blev i forholdet 1:1 randomiseret til behandling med Polivy plus BR eller til BR alene i 6 behandlingsserier af 21 dages varighed. Patienterne var stratificeret efter varighed af respons under sidste behandling,  $\leq 12$  måneder eller  $> 12$  måneder.

Patienter egnet til inklusion i studiet var patienter, der ikke var kandidater til autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) og som havde oplevet relaps eller refraktær sygdom i forbindelse med mindst et tidligere systemisk kemoterapi-regimen. Patienter med tidligere allogen HSCT, centralnervesystemlymfom, transformeret indolent lymfom, grad 3b FL, signifikant kardiovaskulær eller pulmonær sygdom, aktive infektioner, ASAT eller alanin transaminase (ALAT)  $> 2,5 \times$  øvre normalgrænse eller totalbilirubin  $\geq 1,5 \times$  øvre normalgrænse, creatinin  $> 1,5 \times$  øvre normalgrænse (eller CrCl  $< 40$  ml/min) kunne ikke inkluderes i studiet, med mindre det skyldtes underliggende lymfom.

Polivy blev givet intravenøst i en dosis på 1,8 mg/kg på dag 2 i behandlingsserie 1 og på dag 1 i behandlingsserie 2-6. Bendamustin blev givet intravenøst i en dosis på 90 mg/m<sup>2</sup> dagligt på dag 2 og 3 i behandlingsserie 1 og på dag 1 og 2 i behandlingsserie 2-6. Rituximab blev givet i en dosis på 375 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 i behandlingsserie 1-6.

Blandt de 80 patienter, der blev randomiseret til behandling med Polivy plus BR (n=40) eller BR alene (n=40) var størstedelen hvide (71%) og mænd (66%). Medianalder var 69 år (30-86 år). Ud af de 80 patienter havde 64 (80%) en ECOG-performancestatus på 0-1, og 14 ud af 80 patienter (18%) havde en ECOG-performance score på 2. Størstedelen af patienterne (98%) havde ikke yderligere specificeret DLBCL. I alt havde 48% af patienterne aktiveret B-celle-DLBCL, og 40% havde germinal center B-celle-lignende DLBCL. De primære årsager til, at patienterne ikke var kandidater til HSCT inkluderede alder (40%), utilstrækkeligt respons på lindrende behandling (26%) og tidligere mislykket transplantation (20%). Medianen for antal tidligere behandlinger var 2 (1-7); 29% (n=23) havde én tidligere behandling, 25% (n=20) havde 2 tidligere behandlinger, og 46% (n=37) havde 3 eller flere tidligere behandlinger. Bortset fra én patient, var ingen i Polivy plus BR-armen i den randomiserede Fase II tidligere behandlet med bendamustin. 80% af patienterne havde refraktær sygdom. For patienter, som fik polatuzumab vedotin plus BR og fik evalueret CD3+ lymfocytal, var det absolutte CD3+ lymfocytal > 200 celler/ $\mu$ l hos 95%, 79% og 83% af patienterne analyseret henholdsvis før behandling (n=134), slutningen af behandling (n=72) og 6 måneder efter afslutning af behandlingen (n=18).

Det primære endepunkt i studiet var forekomst af komplet respons efter afsluttet behandling (6-8 uger efter Dag 1 i behandlingsserie 6 eller sidste forsøgsbehandling) vurderet ved PET-CT af *Independent Review Committee* (IRC).

**Tabel 6                      Oversigt over virkning hos patienter med tidligere behandlet DLBCL fra studie GO29365**

|                                                                         | <b>Polivy + bendamustin +<br/>rituximab<br/>N = 40</b> | <b>Bendamustin +<br/>rituximab<br/>N = 40</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                                         | <b>Median for observationstid 22 måneder</b>           |                                               |
| <b>Primært endepunkt</b>                                                |                                                        |                                               |
| Forekomst af komplet respons* (IRC-vurderet) ved afsluttet behandling** |                                                        |                                               |
| Responderende (%)                                                       | 16 (40,0)                                              | 7 (17,5)                                      |
| Forskel i forekomst af respons (%) (95% KI)                             | 22,5 (2,6; 40,2)                                       |                                               |
| p-værdi (CMH chi-squared test***)                                       | 0,0261                                                 |                                               |
| <b>Sekundære og eksploratoriske endepunkter</b>                         |                                                        |                                               |
| Varighed af respons (INV-vurderet)                                      |                                                        |                                               |
| Antal patienter inkluderet i analyse                                    | 28                                                     | 13                                            |
| Antal patienter (%) med hændelse                                        | 17 (60,7)                                              | 11 (84,6)                                     |
| Median responsvarighed (95% KI), måneder                                | 10,3 (5,6; NE)                                         | 4,1 (2,6; 12,7)                               |
| HR (95% KI)                                                             | 0,44 (0,20; 0,95)                                      |                                               |
| p-værdi (logrank-test, stratificeret***)                                | 0,0321                                                 |                                               |
| Objektiv responsrate* (INV-vurderet) ved behandlingens afslutning**     |                                                        |                                               |
| Responderende (%) (CR, PR)                                              | 19 (47,5)                                              | 7 (17,5)                                      |
| Forskel i responsrate (%) (95% KI)                                      | 30,0 (9,5; 47,4)                                       |                                               |
| p-værdi (CMH chi-squared test***)                                       | 0,0036                                                 |                                               |
| Komplet respons (%) (CR)                                                | 17 (42,5)                                              | 6 (15,0)                                      |
| Forskel i responsrate (%) (95% KI)                                      | 27,5 (7,7; 44,7)                                       |                                               |
| p-værdi (CMH chi-squared test***)                                       | 0,0061                                                 |                                               |
| Partielt respons (%) (PR)                                               | 2 (5,0)                                                | 1 (2,5)                                       |
| 95% KI Clopper-Pearson                                                  | (0,6; 16,9)                                            | (0,06; 13,2)                                  |
| Bedste objektive responsrate* (INV-vurderet)                            |                                                        |                                               |
| Responderende (%) (CR, PR)                                              | 28 (70,0)                                              | 13 (32,5)                                     |
| Forskel i responsrate (%) (95% KI)                                      | 37,5 (15,6; 54,7)                                      |                                               |
| Komplet respons (%) (CR)                                                | 23 (57,5)                                              | 8 (20,0)                                      |
| 95% KI Clopper-Pearson                                                  | (40,9; 73,0)                                           | (9,1; 35,7)                                   |
| Partielt respons (%) (PR)                                               | 5 (12,5)                                               | 5 (12,5)                                      |
| 95% KI Clopper-Pearson                                                  | (4,2; 26,8)                                            | (4,2; 26,8)                                   |

KI: Konfidensinterval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: Komplet response; HR: *Hazardratio*; INV: Investigator; IRC: *Independent Review Committee*; NE: Ikke estimér bar; PR: Partial respons.

\*Pr. modificeret Lugano 2014-kriterier: Knoglemarvsbekræftelse ved PET-CT CR påkrævet. PET-CT PR krævede at såvel PET-CT-kriterier og CT-kriterier var opfyldt.

\*\*6-8 uger efter Dag 1 i behandlingsserie 6 eller sidste forsøgsbehandling.

\*\*\*Stratificeret efter varighed af respons inden behandling ( $\leq 12$  måneder vs.  $> 12$  måneder).

Samlet overlevelse (OS) var et eksplorativt endepunkt, som ikke var type 1-fejl kontrolleret. Median af OS i Polivy plus BR-armen var 12,4 måneder (95% KI: 9,0, NE) mod 4,7 måneder (95% KI: 3,7;8,3) i kontrol-armen. Det ikke-justerede estimat for OS HR var 0,42. Når der tages højde for påvirkningen af baseline-kovariater, blev OS-HR justeret til 0,59. Kovariater inkluderede primær refraktær status, antal tidligere behandlingslinjer, IPI, og forudgående stamcelletransplantation.

Investigator-vurderet progressionsfri overlevelse var et eksplorativt endepunkt, som ikke var type 1-fejl kontrolleret. Median af progressionsfri overlevelse i Polivy plus BR-arm var 7,6 måneder (95% KI: 6,0; 17,0) vs 2,0 måneder (95% KI: 1,5; 3,7) i kontrol-armen. Det ikke-justerede estimat for progressionsfri overlevelse HR var 0,34.

## Immungenicitet

Som med alle terapeutiske proteiner, kan patienter behandlet med polatuzumab vedotin potentielt opleve immunrespons. I studie GO39442 (POLARIX) og GO29365, blev henholdsvis 1,4% (6/427) og 5,2% (12/233) af patienter testet positive for antistoffer over for polatuzumab vedotin, hvoraf ingen var positive for neutraliserende antistoffer. På grund af det begrænsede antal anti-polatuzumab vedotin-antistofpositive patienter, kan der ikke konkluderes vedrørende potentiel effekt i forhold til immunogenicitet på virkning eller sikkerhed.

Resultater af immungenicitetsundersøgelser afhænger i meget høj grad af flere faktorer, inklusive testens følsomhed og specificitet, metode, håndtering af prøver, tidspunkt for prøvetagning, samtidig behandling samt underliggende sygdom. Derfor kan en sammenligning af incidensen af antistoffer mod polatuzumab vedotin med incidensen af antistoffer mod andre lægemidler være misvisende.

## Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Polivy i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af storcellet B-cellelymfom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Det antistof-konjugerede MMAE (acMMAE) plasmaeksposering øges dosisproportionelt over dosisspændet 0,1 til 2,4 mg/kg polatuzumab vedotin. Efter den første polatuzumab vedotin-dosis på 1,8 mg/kg er den gennemsnitlige maksimumskoncentration af acMMAE ( $C_{max}$ ) 803 ( $\pm 233$ ) ng/ml og arealet under koncentrations-tids-kurven fra tid nul til uendelig ( $AUC_{inf}$ ) 1860 ( $\pm 966$ ) dag $\cdot$ ng/ml. Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse øges acMMAE AUC i behandlingsserie 3 med ca. 30% i forhold til AUC i behandlingsserie 1 og med mere end 90% i behandlingsserie 6. Den terminale halveringstid for acMMAE var i behandlingsserie 6 ca. 12 dage (95% KI for 8,1-19,5 dage). Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse, er den forventede acMMAE-koncentration ved afslutningen af serie 6 ca. 80% af den teoretiske *steady-state*-værdi.

Eksposering af ukonjugeret MMAE, den cytotoxiske bestanddel af polatuzumab vedotin, øges dosisproportionelt over dosisspændet 0,1 til 2,4 mg/kg polatuzumab vedotin. Plasmakoncentrationen af MMAE følger formationsrate limiteret kinetik. Efter den første dosis polatuzumab vedotin på 1,8 mg/kg, er  $C_{max}$  6,82 ( $\pm 4,73$ ) ng/ml, tid til maksimal plasmakoncentration ca. 2,5 dage og den terminale halveringstid ca. 4 dage. Plasmaeksposering af ukonjugeret MMAE er  $<3\%$  af acMMAE-optaget. Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse, er der et fald i optag af ukonjugeret MMAE (AUC) efter gentagen dosering hver 3. uge.

Baseret på populationsfarmakokinetiske simulationer vurderer en post-hoc-analyse, at optagelsen af ukonjugeret MMAE øges med højst 55% hos patienter med en kropsvægt over 100 kg.

## Absorption

Polivy administreres som intravenøs -infusion. Der er ikke udført studier med andre administrationsveje.

## Fordeling

Populationsestimatet for central fordeling af acMMAE er 3,15 l, ca. svarende til plasmavolumen. *In vitro* bindes MMAE moderat (71%-77%) til humane plasmaproteiner. *In vitro* fordeler MMAE sig ikke i betydelig grad til humane røde blodlegemer; blod-/plasma-forholdet er 0,79 til 0,98.

*In vitro* data indikerer, at MMAE er et P-gp-substrat, men hæmmer ikke P-gp ved klinisk relevante koncentrationer.

## Biotransformation

Polatuzumab vedotin forventes at kataboliseres hos patienterne, medførende en produktion af små peptider, aminosyrer, ukonjugeret MMAE samt ukonjugerede MMAE-relaterede katabolitter. Niveaueet af MMAE-metabolitter er ikke målt i humant plasma.

*In vitro*-studier indikerer, at MMAE er et substrat for CYP3A4/5, men inducerer ikke større CYP-enzym. MMAE er en svag tidsafhængig hæmmer af CYP3A4/5, men hæmmer ikke kompetitivt CYP3A4/5 i klinisk relevante koncentrationer.

MMAE hæmmer ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6.

## Elimination

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse, elimineres konjugatet (acMMAE) primært ved uspecifik lineær clearance i en værdi på 0,9 l/dag. *In vivo*-studier med rotter doseret med polatuzumab vedotin (radiomærket på MMAE) har vist, at størstedelen af radioaktiviteten udskilles i fæces og en mindre del i urinen.

## Pædiatrisk population

Der er ikke udført studier, der undersøger polatuzumab vedotins farmakokinetik i den pædiatriske population (aldersgruppen < 18 år).

## Ældre

Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser af patienter i aldersgruppen 19-89 år, påvirkede alder ikke farmakokinetikken for acMMAE og ukonjugeret MMAE. Der blev ikke set nogen signifikant forskel i farmakokinetikken for acMMAE og ukonjugeret MMAE blandt patienter < 65 år (n=394) og patienter ≥ 65 år (n = 495) baseret på farmakokinetiske populationsanalyser.

## Nedsat nyrefunktion

Det vurderes på baggrund af farmakokinetiske populationsanalyser, at patienter med let (CrCL 60-89 ml/min, n=361) og moderat (CrCL 30-59 ml/min, n=163) nedsat nyrefunktion har en optagelse af acMMAE og ukonjugeret MMAE, der svarer til det, der ses hos patienter med normal nyrefunktion (CrCL ≥90 ml/min, n=356). Der er ikke tilstrækkelige data til at vurdere betydningen af svær nedsat nyrefunktion (CrCL 15-29 ml/min, n=4) i forhold til farmakokinetik. Der foreligger ingen data for patienter med nyresygdom i sidste stadie og/eller i dialyse.

## Nedsat leverfunktion

Det vurderes, på baggrund af farmakokinetiske populationsanalyser, at patienter med let nedsat leverfunktion (ASAT eller ALAT >1,0 til 2,5 × øvre normalgrænse eller total bilirubin >1,0 til 1,5 × øvre normalgrænse, n=133) har en optagelse af acMMAE svarende til patienter med normal leverfunktion, mens AUC for ukonjugeret MMAE er maksimalt 40% højere end hos patienter med normal leverfunktion (n=737).

Der er ikke tilstrækkelige data til at vurdere betydningen af moderat nedsat leverfunktion (total bilirubin >1,5-3×øvre normalgrænse, n=11) i forhold til farmakokinetik. Der foreligger kun begrænset data for patienter med svær nedsat leverfunktion eller levertransplanterede patienter.

### 5.3 Non-klinske sikkerhedsdata

#### Systemisk toksicitet

Hos både rotter og cynomolgusaber omfattede de dominerende systemiske toksiciteter forbundet med administration af MMAE og polatuzumab vedotin reversibel knoglemarvstoksicitet og den dermed forbundne påvirkning af de perifere blodceller.

#### Genotoksicitet

Der er ikke udført dedikerede mutagenicitetsstudier med polatuzumab vedotin. MMAE var ikke mutagent i bakterielle reverse-mutationsassay (Ames-test) eller i L5178Y-muselymfom forward-mutationsassay.

MMAE var genotoksisk i rotte-knoglemarvsmikronukleusstudiet, sandsynligvis gennem en aneugen mekanisme. Denne mekanisme er i overensstemmelse med MMAEs farmakologiske virkning som mikrotubulus-disruptivt stof.

#### Karcinogenicitet

Der er ikke udført dedikerede carcinogenicitetsstudier med polatuzumab vedotin og/eller MMAE.

#### Nedsat fertilitet

Der er ikke gennemført dedikerede dyrefertilitetsstudier med polatuzumab vedotin. Dog indikerer et 4-ugers toksicitetstudie med rotter, at polatuzumab vedotin potentielt kan nedsætte reproduktionsfunktionen og fertiliteten hos hanner. Testikulær degeneration af seminiferøse tubuli var ikke reversibel efter en 6-ugers behandlingsfri periode og korrelerede med nedsat testesvægt og svære fund ved dissektion af små og/eller bløde testes hos hanner, der havde fået  $\geq 2$  mg/kg.

#### Reproduktionstoksicitet

Der er ikke udført dedikerede teratogenicitetsstudier med dyr og polatuzumab vedotin. MMAE-behandling af gravide rotter med 0,2 mg/kg forårsagede dog embryoletalitet og føtale misdannelser (inklusive tungeprotrusion, fejlroterede lemmer, gastroschise og agnathia).

Systemisk optagelse (AUC) af MMAE hos rotter ved en dosis på 0,2 mg/kg er ca. 50% af AUC hos patienter, der fik den anbefalede dosis Polivy på 1,8 mg/kg hver 21. dag.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

Succinsyre  
Natriumhydroxid (til pH justering)  
Saccharose  
Polysorbat 20 (E 432)

### 6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes eller fortyndes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### 6.3 Opbevaringstid

#### Uåbnet hætteglas

30 måneder

#### Rekonstitueret opløsning

Af mikrobiologiske hensyn, bør den rekonstituerede opløsning straks anvendes. Hvis den ikke anvendes straks, er ansvaret for opbevaringstid og -forhold brugerens og bør som udgangspunkt ikke overstige 24 timer i køleskab (2 °C-8 °C), med mindre rekonstitution har fundet sted under kontrollerede og valideret aseptiske forhold. Der er påvist kemisk og fysisk holdbarhed af den rekonstituerede opløsning i op til 72 timer i køleskab (2 °C-8 °C) og op til 24 timer ved stuetemperatur (9 °C-25 °C).

#### Fortyndet opløsning

Af mikrobiologiske hensyn, bør den tilberedte infusionsopløsning anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er ansvaret for opbevaringstid og -forhold brugerens og bør som udgangspunkt ikke overstige 24 timer i køleskab (2 °C-8 °C), med mindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og valideret aseptiske forhold. Kemisk og fysisk holdbarhed af den tilberedte infusionsopløsning præsenteres i tabel 7. Den fortyndede opløsning skal kasseres, hvis opbevaringstiden overskrider det, der er specificeret i tabel 7.

**Tabel 7 Påvist varighed af kemisk og fysisk stabilitet af den tilberedte infusionsopløsning**

| <b>Fortynder anvendt til tilberedning af infusionsopløsningen</b> | <b>Opbevaringsbetingelser for infusionsopløsning<sup>1</sup></b>                        |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%)                                     | Op til 72 timer i køleskab (2°C-8°C) eller op til 4 timer ved stuetemperatur (9°C-25°C) |
| Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45%)                                  | Op til 72 timer i køleskab (2°C-8°C) eller op til 8 timer ved stuetemperatur (9°C-25°C) |
| 5% glukose                                                        | Op til 72 timer i køleskab (2°C-8°C) eller op til 8 timer ved stuetemperatur (9°C-25°C) |

<sup>1</sup>Af hensyn til holdbarheden må de specificerede opbevaringstider ikke overskrides.

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C-8°C).

Må ikke fryses

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Se pkt. 6.3. for opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet.

### 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

#### Polivy 30 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

6 ml hætteglas (farveløst type 1-glas,) lukket med stopper (fluororesinlaminat) og aluminiumsforsegling med plastikhætte, der kan vippes af, indeholdende 30 mg polatuzumab vedotin. Der er ét hætteglas i pakken.

## Polivy 140 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

20 ml hætteglas (farveløst type 1-glas,) lukket med stopper (fluororesinlaminat) og aluminiumsforsegling med plastikhætte, der kan vippes af, indeholdende 140 mg polatuzumab vedotin. Der er ét hætteglas i pakken.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

#### Generelle forholdsregler

Polivy indeholder en cytotoxisk komponent og skal administreres under opsyn af en læge med erfaring inden for brug af cytotoxiske lægemidler. Procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse af antineoplastiske og cytotoxiske lægemidler skal anvendes.

Det rekonstituerede produkt indeholder ikke konserveringsmidler og er udelukkende beregnet til brug som enkeltdosis. Korrekt aseptisk teknik bør anvendes under hele håndteringen af dette lægemiddel.

Polivy skal rekonstitueres med sterilt vand til injektionsvæsker og fortyndes i en intravenøs infusionspose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%), opløsning til injektion eller natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45%) opløsning til injektion eller 5% glukose inden administration.

Den rekonstituerede opløsning og opløsning til infusion må ikke fryses eller udsættes for direkte sollys.

#### Rekonstitutionsvejledning

- Polivy 30 mg: Brug en steril sprøjte og injicér langsomt 1,8 ml sterilt vand til injektionsvæsker i hætteglasset med 30 mg Polivy for at opnå en enkeltdosis-opløsning med 20 mg/ml polatuzumab vedotin. Ret væskestrålen mod siden af hætteglasset og ikke direkte på den lyofiliserede substans.
- Polivy 140 mg: Brug en steril sprøjte og injicér langsomt 7,2 ml sterilt vand til injektionsvæsker i hætteglasset med 140 mg Polivy for at opnå en enkeltdosis-opløsning med 20 mg/ml polatuzumab vedotin. Ret væskestrålen mod siden af hætteglasset og ikke direkte på den lyofiliserede substans.
- Drej forsigtigt hætteglasset i cirkulære bevægelser indtil lyofilisatet er helt opløst. Hætteglasset må ikke rystes.
- Kontrollér, at den rekonstituerede opløsning ikke er misfarvet eller indeholder partikler. Den rekonstituerede opløsning skal fremstå farveløs til lysebrun, klar til let opaliserende og ikke indeholde synlige partikler. Hvis den rekonstituerede opløsning er misfarvet, uklar eller indeholder synlige partikler, må den ikke anvendes.

#### Fortyndingsvejledning

1. Polivy skal fortyndes til en endelig koncentration på 0,72-2,7 mg/ml i en intravenøs infusionspose, med et mindstevolumen på 50 ml, indeholdende 9 mg/ml natriumchlorid opløsning til injektion, 4,5 mg/ml natriumchlorid opløsning til injektion eller 5% glukose.
2. Bestem volumen af den 20 mg/ml rekonstituerede opløsning baseret på den ønskede dosis (se nedenfor):

$$\text{Polivy dosis i alt (ml) der skal fortyndes} = \frac{\text{Polivy dosis (mg/kg)} \times \text{patientens vægt (kg)}}{\text{Rekonstitueret hætteglas-koncentration (20 mg/ml)}}$$

3. Træk ved hjælp af steril sprøjte det ønskede volumen af rekonstitueret opløsning fra Polivy-hætteglasset og tilsæt det til den intravenøse infusionspose. Smid eventuel overskydende opløsning i hætteglasset ud.
4. Bland forsigtigt indholdet i den intravenøse pose ved langsomt at vende posen. Må ikke rystes.

5. Kontrollér den intravenøse pose for partikler. Posen skal smides ud, hvis den indeholder partikler.

Undgå transport af den tilberedte opløsning til infusion, da rystelser kan forårsage aggregation. Hvis den tilberedte opløsning til infusion skal transporteres, skal luften fjernes fra infusionsposen og transporttid begrænses til 30 minutter ved stuetemperatur (9°C-25°C) eller 24 timer ved (2°C-8°C). Hvis luften fjernes, skal der anvendes infusionssæt med udluftningsventil for at sikre nøjagtig dosering under infusionen. Den samlede opbevarings- og transporttid for det fortyndede produkt må ikke overstige opbevaringstiden angivet i tabel 7 (se pkt. 6.3).

Polivy skal administreres gennem separat infusionsslange med sterilt, pyrogenfrit filter med lav proteinbinding, indbygget eller indsat (0,2 eller 0,22 mikrometer porestørrelse) og kateter.

Polivy er forligeligt med intravenøse infusionsposer af materialer indeholdende polyvinylchlorid (PVC) eller polyolefiner som polyethylen (PE) og polypropylen. Der er heller ikke observeret uforligelighed med infusionssæt eller infusionstilbehør af materialer indeholdende PVC, PE, polyurethan, polybutadien, acrylonitrilbutadienstyren, polycarbonat, polyetherurethan, fluorineret ethylenpropylen eller polytetrafluorethylen og med filtermembraner bestående af polyethersulfon eller polysulfon.

### Bortskaffelse

Polivy er udelukkende beregnet til éngangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. januar 2020  
Dato for seneste fornyelse: 3. december 2021

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.   FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE  
STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B.   BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.   ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.   BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det (de) biologisk aktive stof

Lonza Ltd.  
Lonzastrasse  
CH-3930 Visp  
Schweiz

F. Hoffmann-La Roche AG  
Grenzacherstrasse 124  
CH-4058 Basel  
Schweiz

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD listen), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Polivy 140 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.  
polatuzumab vedotin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 140 mg polatuzumab vedotin.  
Efter rekonstitution indeholder hver ml 20 mg polatuzumab vedotin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

succinsyre, natriumhydroxid, saccharose, polysorbat 20.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.  
1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk  
Må ikke rystes

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab

Må ikke fryses

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/19/1388/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC

SN

NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Polivy 140 mg pulver til koncentrat.  
polatuzumab vedotin  
Intravenøs anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

i.v. efter rekonstitution og fortynding

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

140 mg

**6. ANDET**

Cytotoksisk

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Polivy 30 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.  
polatuzumab vedotin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 30 mg polatuzumab vedotin.  
Efter rekonstitution indeholder hver ml 20 mg polatuzumab vedotin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

succinsyre, natriumhydroxid, saccharose, polysorbat 20.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.  
1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk  
Må ikke rystes

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab

Må ikke fryses

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/19/1388/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC

SN

NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Polivy 30 mg pulver til koncentrat.  
polatuzumab vedotin  
Intravenøs anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

i.v. efter rekonstitution og fortynding

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

30 mg

**6. ANDET**

Cytotoksisk

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

### **Polivy 30 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

### **Polivy 140 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

polatuzumab vedotin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Polivy
3. Sådan skal du bruge Polivy
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **1. Virkning og anvendelse**

#### **Hvad er Polivy?**

Polivy er et lægemiddel mod kræft, der indeholder det aktive stof “polatuzumab vedotin”.

Det anvendes altid sammen med andre kræftlægemidler – se nedenfor under “Hvilken anden medicin gives Polivy sammen med?”.

#### **Hvordan anvendes Polivy?**

Polivy gives som behandling mod “diffust storcellet B-cellelymfom”, som ikke tidligere er behandlet.

Polivy gives også som behandling mod “diffust storcellet B-cellelymfom”, som er kommet igen, eller som ikke er blevet bedre:

- efter mindst én tidligere behandling, og
- hvis du ikke kan få stamcelletransplantation.

“Diffust storcellet B-cellelymfom” er en type kræft, der kommer fra “B-lymfocytterne”, også kendt som B-celler. B-lymfocytter er en type af blodlegemer.

## Hvordan virker Polivy?

Polivy indeholder et såkaldt “monoklonalt antistof” og et stof der kan dræbe kræftceller kaldet “MMAE”.

- Den monoklonale antistof-del af lægemidlet fastgøres til et mål på B-celler.
- Når lægemidlet har bundet sig til B-cellerne, vil lægemidlet frigive “MMAE” ind i B-cellerne og dræbe dem.

## Hvilken anden medicin gives Polivy sammen med?

Polivy gives i kombination med andre lægemidler mod kræft:

- rituximab, cyclofosfamid, doxorubicin og prednison for “diffust storcellet B-cellelymfom” som ikke tidligere er behandlet.
- rituximab og bendamustin for “diffust storcellet B-cellelymfom”, som er kommet igen, eller som ikke er blevet bedre efter mindst én tidligere behandling – og hvis du ikke kan få stamcelletransplantation.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Polivy

### Brug ikke Polivy

- hvis du er allergisk over for polatuzumab vedotin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Polivy (angivet i afsnit 6).
- hvis du har en alvorlig aktiv infektion.

Hvis ovenstående gælder for dig, må du ikke få Polivy. Hvis du er i tvivl, skal du kontakte lægen eller sundhedspersonalet inden du får Polivy.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Hvis ét eller flere af følgende udsagn er relevant for dig eller du er usikker, skal du kontakte lægen eller sygeplejersken inden du får Polivy:

- du har eller har haft hjerne- eller nerveproblemer, for eksempel:
  - problemer med hukommelsen
  - svært ved at bevæge dig eller har fornemmelser i kroppen, såsom prikken og stikken, brændende fornemmelse, smerte og ubehag ved let berøring
  - problemer med synet
- du har eller har haft leverproblemer
- du tror, at du har en infektion eller, at du tidligere har haft langvarige eller gentagne infektioner såsom herpes (se under “Infektioner” i afsnit 4)
- du skal have en vaccination, eller du ved, at du muligvis skal have en i den nærmeste fremtid

Hvis ét eller flere af ovenstående udsagn er relevant for dig (eller du er usikker), skal du kontakte lægen eller sundhedspersonalet inden du får Polivy.

### Vær opmærksom på følgende bivirkninger

Polivy kan give alvorlige bivirkninger, som det er vigtigt du straks fortæller lægen eller sundhedspersonalet om. Det kan for eksempel være:

#### Myelosuppression

Myelosuppression er en tilstand, hvor produktionen af blodlegemer falder. Det giver færre røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader. Din læge vil tage blodprøver for at kontrollere dine blodceller.

Kontakt straks lægen eller sygeplejersken, hvis du:

- får kulderystelser eller kuldegysninger
- får feber
- får hovedpine
- føler dig træt
- føler dig svimmel
- ser bleg ud
- får usædvanlig blødning, blå mærker på huden, bløder længere end sædvanligt efter blodprøver eller bløder fra tandkødet.

### **Perifer neuropati**

Kontakt straks lægen eller sundhedspersonalet, hvis du oplever ændringer i hudens følsomhed, særligt i hænder eller fødder, som for eksempel:

- følelsesløshed
- prikken og snurren
- en brændende fornemmelse
- smerter
- ubehag eller svaghed
- gangbesvær

Hvis du har haft ét eller flere af ovenstående symptomer inden du blev behandlet med Polivy, skal du straks kontakte lægen, hvis symptomerne ændrer sig.

Hvis du har symptomer på perifer neuropati, kan lægen vælge at sætte din dosis ned.

### **Infektioner**

Tegn og symptomer på infektion kan være forskellige fra person til person. Kontakt straks lægen eller sundhedspersonalet, hvis du udvikler symptomer på en infektion, som for eksempel:

- feber
- hoste
- smerter i brystet
- træthed
- smertefuldt udslæt
- ondt i halsen
- brændende fornemmelse når du tisser
- følelse af svaghed eller almen utilpashed

### **Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)**

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er en meget sjælden og livsfarlig infektion i hjernen, der er set hos én patient, behandlet med Polivy sammen med bendamustin og et tredje lægemiddel, obinutuzumab.

Kontakt straks lægen eller sygeplejersken, hvis du har:

- hukommelsestab
- talebesvær
- problemer med at gå
- problemer med synet

Hvis du har haft ét eller flere af ovenstående symptomer inden du blev behandlet med Polivy, skal du straks kontakte lægen, hvis symptomerne ændrer sig. Det kan være nødvendigt at behandle dem.

## **Tumorlyse-syndrom**

Nogle patienter kan udvikle unormale niveauer af visse stoffer i blodet (for eksempel kalium og urinsyre) på grund af den hurtige nedbrydning af kræftceller under behandlingen. Dette kaldes "tumorlyse-syndrom". Lægen eller sygeplejersken vil sørge for, at du får taget blodprøver og bliver testet for tilstanden.

## **Infusionsrelaterede reaktioner**

Infusionsrelaterede reaktioner, allergiske eller anafylaktiske (mere alvorlig allergi) reaktioner, kan ske. Din læge eller sygeplejerske vil se efter bivirkninger under din infusion og i 30-90 minutter efter. Hvis du får en alvorlig reaktion, så vil din læge muligvis stoppe behandling med Polivy.

## **Lever skade**

Dette lægemiddel kan give leverbetændelse eller beskadige levercellerne og nedsætte leverens normale funktion. Beskadigede leverceller sender mere af bestemte stoffer ud i blodet (leverenzymmer og bilirubin), dette vil kunne ses på resultater af blodprøver.

De fleste har ingen symptomer, men kontakt straks lægen eller sygeplejersken, hvis:

- din hud bliver gul eller det hvide i dine øjne bliver gulligt (gulsot)

Lægen vil sørge for, at du får taget blodprøver og kontrolleret din leverfunktion, inden du får behandlingen og jævnligt under behandlingen.

## **Børn og unge**

Dette lægemiddel må ikke bruges til børn eller unge under 18 år, da det ikke er undersøgt til denne aldersgruppe.

## **Brug af anden medicin sammen med Polivy**

### **Anden medicin og vacciner**

Fortæl det altid til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du tager anden medicin, har gjort det for nylig eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også medicin, der ikke er på recept og naturlægemidler.

Fortæl også altid lægen eller sundhedspersonalet, hvis du skal vaccineres, eller hvis du ved, at du skal vaccineres i den nærmeste fremtid.

## **Prævention (kvinder og mænd)**

Kvinder, der kan blive gravide skal bruge sikker prævention under hele behandlingen og i 9 måneder efter sidste dosis af Polivy.

Mænd skal bruge prævention under hele behandlingen og i 6 måneder efter sidste dosis af Polivy.

## **Graviditet**

Før du får behandlingen og under hele behandlingen er det vigtigt at informere lægen, hvis du er gravid, tror du kan være gravid eller planlægger at blive gravid. Det er vigtigt, fordi Polivy kan skade barnet. Du må ikke bruge dette lægemiddel, hvis du er gravid, med mindre du og lægen beslutter, at dine fordele ved behandlingen opvejer risikoen for barnet.

## **Amning**

Du må ikke amme, mens du er i behandling med Polivy og i mindst 3 måneder efter den sidste dosis, fordi en lille mængde Polivy kan passere over i modermælken.

## **Fertilitet**

Mænd bør få gemt sæd i sæddpot inden behandlingen med dette lægemiddel påbegyndes.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Polivy påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj, cykle eller håndtere værktøj og maskiner.

- Hvis du får bivirkninger ved infusionen eller nerveskader, føler dig træt, svag eller svimmel (se afsnit 4), må du ikke føre motorkøretøj, cykle eller håndtere værktøj og maskiner før bivirkningen er forsvundet.

Se afsnit 4 for mere information om bivirkninger.

## **Polivy indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dvs. det er stort set natriumfrit.

## **Polivy indeholder polysorbater**

Polivy 30 mg indeholder 1,8 mg polysorbat 20 i hvert hætteglas. Polivy 140 mg indeholder 8,4 mg polysorbat 20 i hvert hætteglas, svarende til 1,2 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

## **3. Sådan gives Polivy**

Polivy gives under vejledning af en læge med erfaring i den slags behandlinger.

Det gives i en blodåre, som et drop, over 90 minutter.

### **Dosis af Polivy**

Dosis af Polivy afhænger af din kropsvægt.

- Den sædvanlige startdosis er 1,8 mg pr. kg. kropsvægt.
- Hvis du har perifer neuropati, kan lægen vælge at sætte din dosis ned.

### **Hvor ofte skal du have Polivy?**

- Hver serie varer 21 dage.
- Du vil få 6 behandlingsserier med Polivy i kombination med andre lægemidler.

### **Hvilken anden medicin gives Polivy sammen med?**

- rituximab, cyclofosfamid, doxorubicin og prednison for “diffust storcellet B-cellelymfom”, som ikke tidligere er behandlet, eller
- rituximab og bendamustin for “diffust storcellet B-cellelymfom”, som er kommet igen, eller som ikke er blevet bedre efter mindst én tidligere behandling – og hvis du ikke kan få stamcelletransplantation.

### **Hvis du kommer til at springe en dosis Polivy over**

- Hvis du ikke kan møde til en behandling, skal du straks lave en ny aftale.
- For at behandlingen kan være effektiv, er det vigtigt ikke at springe en dosis over.

## Hvis du holder op med at bruge Polivy

Stop ikke behandling med Polivy uden at have diskuteret det med lægen. Hvis du stopper behandlingen, kan det forværre tilstanden.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Følgende bivirkninger er indberettet for dette lægemiddel:

### Alvorlige bivirkninger

Kontakt straks lægen eller sundhedspersonalet, hvis du oplever én eller flere af følgende alvorlige bivirkninger – du kan have behov for akut medicinsk behandling. Det kan være nye symptomer eller en ændring i dine nuværende symptomer.

- Infusionsrelaterede reaktioner – lægen vil holde øje med disse i 30-90 minutter efter infusionen
- feber eller kulderystelser
- udslæt/nældefeber
- alvorlige infektioner
- lungebetændelse
- herpesinfektion
- virusinfektioner
- infektion i de øvre luftveje
- hudinfektion
- urinvejsinfektion
- unormal blødning eller blå mærker under huden
- hukommelsestab, problemer med at tale, besvær med at gå eller synsforstyrrelser
- gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene
- åndenød og vejrtrækningsbesvær

### Andre bivirkninger:

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du bemærker én eller flere af følgende bivirkninger:

### Meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- lungebetændelse
- løbende næse, nysen, ondt i halsen og hoste (infektion i de øvre luftveje)
- følelsesløshed, snurren, en brændende fornemmelse, smerter, ubehag eller svækkelse og/eller gangbesvær (perifer neuropati)
- feber
- hoste
- opkastning
- diarré eller forstoppelse
- ømhed eller betændelse i mund og/eller tarme (mucositis)
- kvalme
- mavesmerter
- træthed
- manglende appetit
- vægttab
- reaktioner på infusionen
- almindelig forkølelse

- hårtab
- ændringer i blodprøver:
  - lavt niveau af alle typer hvide blodlegemer (tilsammen)
  - lavt niveau af neutrofiler (en type hvide blodlegemer) med eller uden feber
  - lavt niveau af trombocytter (en type blodlegemer som hjælper blodet med at størkne)
  - lavt niveau af røde blodlegemer (anæmi)
  - lavt niveau af kalium i blodet (hypokaliæmi)

**Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer**

- alvorlig infektion (sepsis)
- urinvejsinfektion
- virusinfektioner
- herpesinfektioner
- hudinfektioner
- betændelsestilstand i lungerne
- åndenød og vejrtrækningsbesvær
- svimmelhed
- væskeophobning som giver hævede ben og hænder (perfiert ødem)
- højt niveau af transaminaser i blodet
- ledsmerter
- kløe
- kulderystelser
- udslæt
- tør hud
- muskelsmerter
- ændringer i blodprøver:
  - lavt antal af alle blodlegemer (pancytopeni)
  - lavt niveau af lymfocytter (en type hvide blodlegemer)
  - lavt niveau af fosfat i blodet (hypofosfatæmi)
  - lavt niveau af calcium i blodet (hypocalcæmi)
  - lavt niveau af albumin i blodet (hypoalbuminæmi)
  - højt niveau af lipaseenzym i blodet

**Ikke almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer**

- sløret syn

Fortæl lægen eller sundhedspersonalet med det samme, hvis du får en eller flere af ovenstående bivirkninger.

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteketspersonale. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller din pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \[Appendiks V\]\(#\)](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Polivy opbevares af sundhedspersonalet på hospitalet eller klinikken. Opbevaringsbetingelserne er som følger:

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).
- Må ikke fryses.
- Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Polivy indeholder:

- Aktivt stof: polatuzumab vedotin.
- Polivy 30 mg: Hvert hætteglas indeholder 30 milligram (mg) polatuzumab vedotin.
- Polivy 140 mg: Hvert hætteglas indeholder 140 milligram (mg) polatuzumab vedotin.
- Efter rekonstitution indeholder hver milliliter (ml) 20 mg polatuzumab vedotin.
- Øvrige indholdsstoffer: succinsyre, natriumhydroxid, saccharose, polysorbat 20. Se afsnit 2 "Polivy indeholder natrium og polysorbater".

### Udseende og pakningsstørrelser

Polivy pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning er et hvidt til let gråhvidt lyofilisat, leveret i et hætteglas.

Hver pakning med Polivy indeholder ét hætteglas.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf.: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Malta**

Irreferi għall-Irlanda

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret <{måned ÅÅÅÅ}>**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

---

## Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Der bør fastlægges procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse af cytotoksiske lægemidler.

### Rekonstitutionsvejledning

- Polivy 30 mg: Brug en steril sprøjte og injicér langsomt 1,8 ml sterilt vand til injektionsvæsker i hætteglasset med 30 mg Polivy for at opnå en enkelt dosis-opløsning med 20 mg/ml polatuzumab vedotin. Sprøjt væsken mod siden af hætteglasset og ikke direkte på den lyofiliserede substans.
- Polivy 140 mg: Brug en steril sprøjte og injicér langsomt 7,2 ml sterilt vand til injektionsvæsker i hætteglasset med 140 mg Polivy for at opnå en enkelt dosis-opløsning med 20 mg/ml polatuzumab vedotin. Sprøjt væsken mod siden af hætteglasset og ikke direkte på den lyofiliserede substans.
- Drej forsigtigt hætteglasset i cirkulære bevægelser indtil lyofilisatet er helt opløst. Hætteglasset må ikke rystes.
- Kontrollér, at den rekonstituerede opløsning ikke er misfarvet eller indeholder partikler. Den rekonstituerede opløsning skal fremstå farveløs til lysebrun, klar til let opaliserende og ikke indeholde synlige partikler. Hvis den rekonstituerede opløsning er misfarvet, uklar eller indeholder synlige partikler, må den ikke anvendes.

### Fortyndingsvejledning

1. Polivy skal fortyndes til en endelig koncentration på 0,72-2,7 mg/ml i en intravenøs infusionspose, med et mindstevolumen på 50 ml, indeholdende 9 mg/ml natriumchlorid opløsning til injektion, 4,5 mg/ml natriumchlorid opløsning til injektion eller 5% glukose.
2. Bestem volumen af den 20 mg/ml rekonstituerede opløsning baseret på den ønskede dosis (se nedenfor):

$$\text{Polivy dosis i alt (ml) der skal fortyndes} = \frac{\text{Polivy dosis (mg/kg)} \times \text{patientens vægt (kg)}}{\text{Rekonstitueret hætteglas-koncentration (20 mg/ml)}}$$

3. Træk ved hjælp af steril sprøjte det ønskede volumen af rekonstitueret opløsning fra Polivy-hætteglasset og tilsæt det til den intravenøse infusionspose. Smid eventuel overskydende opløsning i hætteglasset ud.
4. Bland forsigtigt indholdet i den intravenøse pose ved langsomt at vende posen. Må ikke rystes.
5. Kontrollér den intravenøse pose for partikler. Posen skal smides ud, hvis den indeholder partikler.

### Rekonstitueret opløsning

Af mikrobiologiske hensyn bør den rekonstituerede opløsning anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstid og –forhold inden anvendelse brugerens ansvar og bør sædvanligvis ikke overstige 24 timer i køleskab (2 °C-8 °C), med mindre rekonstituering har fundet sted under kontrollerede og aseptiske forhold. Der er dokumenteret kemisk og fysisk holdbarhed af rekonstitueret opløsning i op til 72 timer i køleskab (2 °C-8 °C) og i op til 24 timer ved stuetemperatur (9 °C-25 °C).

### Fortyndet opløsning:

Af mikrobiologiske hensyn bør den fortyndet opløsning til infusion anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstid og –forhold inden anvendelse brugerens ansvar og bør sædvanligvis ikke overstige 24 timer i køleskab (2 °C-8 °C), med mindre fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og aseptiske forhold. Dokumenteret kemisk og fysisk holdbarhed af fortyndet

opløsning til infusion vises i tabel 1. Hvis opbevaringen overstiger de i tabel 1 angivne holdbarhedsfrister, skal den fortyndede Polivy-opløsning smides ud.

**Tabel 1 Dokumenteret kemisk og fysisk holdbarhed af fortyndet opløsning til infusion**

| <b>Solvens til fortynding af opløsning til infusion</b> | <b>Opbevaringsbetingelser for opløsning til infusion<sup>1</sup></b>                           |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%)                           | Op til 72 timer i køleskab (2 °C-8 °C) eller<br>op til 4 timer ved stuetemperatur (9°C-25 °C)  |
| Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45%)                        | Op til 72 timer i køleskab (2 °C-8 °C) eller<br>op til 8 timer ved stuetemperatur (9 °C-25 °C) |
| 5% Glukose                                              | Op til 72 timer i køleskab (2 °C-8 °C) eller<br>op til 8 timer ved stuetemperatur (9 °C-25 °C) |

<sup>1</sup>For at sikre produktets stabilitet bør de angivne opbevaringstider ikke overskrides.