

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Polivy 30 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.  
Polivy 140 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

### Polivy 30 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 30 mg polatuzumab vedotin.

Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 20 mg polatuzumab vedotin.

### Polivy 140 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 140 mg polatuzumab vedotin.

Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 20 mg polatuzumab vedotin.

Polatuzumab vedotin is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat, bestaand uit het antimetabool middel monomethylauristatine E (MMAE) dat covalent geconjugeerd is aan een tegen CD79b gericht monoklonaal antilichaam (recombinant gehumaniseerd immunoglobuline G1 [IgG1], geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster door middel van recombinant-DNA-technologie).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Witte tot grijsachtig-witte gevriesdroogde cake.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Polivy in combinatie met rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine en prednison (R-CHP) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met niet eerder behandeld diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL).

Polivy in combinatie met bendamustine en rituximab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische stamceltransplantatie.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Polivy mag alleen worden toegediend onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft met het diagnosticeren en behandelen van patiënten met kanker.

## Dosering

### **Diffuus grootcellig B-cellymfoom**

#### *Niet eerder behandelde patiënten*

De aanbevolen dosering van Polivy is 1,8 mg/kg, elke 21 dagen toegediend als een intraveneuze infusie in combinatie met rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine en prednison (R-CHP) gedurende 6 cycli. Polivy, rituximab, cyclofosfamide en doxorubicine kunnen in iedere volgorde worden toegediend op dag 1 na de toediening van prednison. Prednison wordt toegediend op dag 1-5 van elke cyclus. Cyclus 7 en 8 bestaan uit rituximab als monotherapie.

Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van chemotherapeutische middelen die worden gegeven in combinatie met Polivy aan patiënten met niet eerder behandeld DLBCL.

#### *Patiënten met gerecidiveerde of refractaire ziekte*

De aanbevolen dosering van Polivy is 1,8 mg/kg, elke 21 dagen toegediend als een intraveneuze infusie in combinatie met bendamustine en rituximab gedurende 6 cycli. Polivy, bendamustine en rituximab kunnen in iedere volgorde worden toegediend op dag 1 van elke cyclus. Bij toediening in combinatie met Polivy is de aanbevolen dosering van bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup>/dag op dag 1 en dag 2 van elke cyclus, en de aanbevolen dosering van rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> op dag 1 van elke cyclus. Vanwege de beperkte klinische ervaring bij patiënten die behandeld werden met 1,8 mg/kg Polivy en een totale dosis >240 mg kregen, wordt aanbevolen de dosering van 240 mg/cyclus niet te overschrijden.

#### *Niet eerder behandelde patiënten en patiënten met gerecidiveerde of refractaire ziekte*

Als er nog geen premedicatie is gebruikt, moet bij patiënten voorafgaand aan de toediening van Polivy premedicatie worden toegediend bestaande uit een antihistaminicum en een antipyreticum.

#### *Uitgestelde of gemiste doses*

Als een geplande dosis Polivy wordt gemist, moet deze zo snel mogelijk worden toegediend en moet het toedieningsschema worden aangepast om een interval van 21 dagen tussen opeenvolgende doses te behouden.

#### *Dosisaanpassingen*

De infusiesnelheid van Polivy moet worden verlaagd of onderbroken als de patiënt een infusiegerelateerde reactie krijgt. Polivy moet onmiddellijk en permanent worden gestaakt als de patiënt een levensbedreigende reactie krijgt.

Er zijn verschillende dosisaanpassingen voor Polivy bij patiënten met niet eerder behandeld DLBCL en bij patiënten met gerecidiveerde of refractaire ziekte.

Voor dosisaanpassingen om perifere neuropathie (zie rubriek 4.4) te behandelen, zie tabel 1 hieronder.

**Tabel 1 Dosisaanpassing van Polivy om perifere neuropathie (PN) te behandelen**

Indicatie	Ernst van PN op dag 1 van een cyclus	Dosisaanpassing
Niet eerder behandeld DLBCL	Graad 2 <sup>a</sup>	<p>Sensorische neuropathie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verlaag Polivy tot 1,4 mg/kg.</li> <li>• Als graad 2 aanhoudt of terugkeert op dag 1 van een volgende cyclus, dan Polivy verlagen tot 1,0 mg/kg.</li> <li>• Als dosis reeds 1,0 mg/kg is en graad 2 op dag 1 van een volgende cyclus optreedt, dan Polivy staken.</li> </ul> <p>Motorische neuropathie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wacht met toediening van Polivy totdat er verbetering tot graad <math>\leq 1</math> is opgetreden.</li> <li>• Herstart Polivy bij de volgende cyclus met 1,4 mg/kg.</li> <li>• Als dosis reeds 1,4 mg/kg is en graad 2 op dag 1 van een volgende cyclus optreedt, wacht met toediening van Polivy totdat er verbetering tot graad <math>\leq 1</math> is opgetreden. Herstart Polivy met 1,0 mg/kg.</li> <li>• Als dosis reeds 1,0 mg/kg is en graad 2 op dag 1 van een volgende cyclus optreedt, dan Polivy staken.</li> </ul> <p>Als gelijktijdige sensorische en motorische neuropathie optreedt, volg dan de meest stringente restrictieaanbeveling hierboven.</p>
	Graad 3 <sup>a</sup>	<p>Sensorische neuropathie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wacht met toediening van Polivy totdat er verbetering tot graad <math>\leq 2</math> is opgetreden.</li> <li>• Verlaag Polivy tot 1,4 mg/kg.</li> <li>• Als dosis reeds 1,4 mg/kg is, dan Polivy verlagen tot 1,0 mg/kg. Als dosis reeds 1,0 mg/kg is, dan Polivy staken.</li> </ul> <p>Motorische neuropathie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wacht met toediening van Polivy totdat er verbetering tot graad <math>\leq 1</math> is opgetreden.</li> <li>• Herstart Polivy bij de volgende cyclus met 1,4 mg/kg.</li> <li>• Als dosis reeds 1,4 mg/kg is en er graad 2-3 optreedt, wacht met toediening van Polivy totdat er verbetering tot graad <math>\leq 1</math> is opgetreden. Herstart Polivy met 1,0 mg/kg.</li> <li>• Als dosis reeds 1,0 mg/kg is en graad 2-3 optreedt, dan Polivy staken.</li> </ul> <p>Als gelijktijdige sensorische en motorische neuropathie optreedt, volg dan de meest stringente restrictieaanbeveling hierboven.</p>
	Graad 4	Polivy staken.
Recidiverend/Refractair (R/R) DLBCL	Graad 2-3	<p>Wacht met toediening van Polivy totdat er verbetering tot graad <math>\leq 1</math> is opgetreden.</p> <p>Als er op of vóór dag 14 verbetering tot graad <math>\leq 1</math> is opgetreden, dan Polivy herstarten in een permanent verlaagde dosis van 1,4 mg/kg.</p> <p>Als er eerdere dosisverlaging tot 1,4 mg/kg heeft plaatsgevonden, dan Polivy staken.</p> <p>Als er op of vóór dag 14 geen verbetering tot graad <math>\leq 1</math> is opgetreden, dan Polivy staken.</p>
	Graad 4	Polivy staken.

<sup>a</sup> R-CHP kan worden gecontinueerd

Voor dosisaanpassingen om myelosuppressie (zie rubriek 4.4) te behandelen, zie tabel 2 hieronder.

**Tabel 2 Dosisaanpassing van Polivy, chemotherapie en rituximab om myelosuppressie te behandelen**

Indicatie	Ernst van myelosuppressie op dag 1 van een cyclus	Dosisaanpassing
Niet eerder behandeld DLBCL	Neutropenie van graad 3-4	Wacht met alle behandelingen totdat de ANC* zich heeft hersteld tot >1 000/ $\mu$ l. Als de ANC zich op of vóór dag 7 herstelt tot >1 000/ $\mu$ l, dan alle behandelingen hervatten zonder aanvullende dosisverlagingen. Als de ANC zich na dag 7 herstelt tot >1 000/ $\mu$ l: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dan alle behandelingen herstarten; overweeg een dosisverlaging van 25-50% voor cyclofosfamide en/of doxorubicine;</li> <li>• als er al een dosisverlaging van 25% voor cyclofosfamide en/of doxorubicine heeft plaatsgevonden, overweeg dan een dosisverlaging van 50% voor één of beide middelen.</li> </ul>
	Trombocytopenie van graad 3-4	Wacht met alle behandelingen totdat het trombocytenaantal zich heeft hersteld tot >75 000/ $\mu$ l. Als het trombocytenaantal zich op of vóór dag 7 herstelt tot >75 000/ $\mu$ l, dan alle behandelingen hervatten zonder dosisverlagingen. Als het trombocytenaantal zich na dag 7 herstelt tot >75 000/ $\mu$ l: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dan alle behandelingen herstarten; overweeg een dosisverlaging van 25-50% voor cyclofosfamide en/of doxorubicine;</li> <li>• als er al een dosisverlaging van 25% voor cyclofosfamide en/of doxorubicine heeft plaatsgevonden, overweeg dan een dosisverlaging van 50% voor één of beide middelen.</li> </ul>
R/R DLBCL	Neutropenie van graad 3-4 <sup>1</sup>	Wacht met alle behandelingen totdat de ANC zich heeft hersteld tot >1 000/ $\mu$ l. Als de ANC zich op of vóór dag 7 herstelt tot >1 000/ $\mu$ l, dan alle behandelingen hervatten zonder aanvullende dosisverlagingen. Als de ANC zich na dag 7 herstelt tot >1 000/ $\mu$ l: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dan alle behandelingen herstarten, met een verlaging van de dosis bendamustine van 90 mg/m<sup>2</sup> naar 70 mg/m<sup>2</sup> of van 70 mg/m<sup>2</sup> naar 50 mg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• als er al een verlaging van de dosis bendamustine naar 50 mg/m<sup>2</sup> heeft plaatsgevonden, dan alle behandelingen staken.</li> </ul>
	Trombocytopenie van graad 3-4 <sup>1</sup>	Wacht met alle behandelingen totdat het trombocytenaantal zich heeft hersteld tot >75 000/ $\mu$ l. Als het trombocytenaantal zich op of vóór dag 7 herstelt tot >75 000/ $\mu$ l, dan alle behandelingen hervatten zonder dosisverlagingen. Als het trombocytenaantal zich na dag 7 herstelt tot >75 000/ $\mu$ l: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dan alle behandelingen herstarten, met een verlaging van de dosis bendamustine van 90 mg/m<sup>2</sup> naar 70 mg/m<sup>2</sup> of van 70 mg/m<sup>2</sup> naar 50 mg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• als er al een verlaging van de dosis bendamustine naar 50 mg/m<sup>2</sup> heeft plaatsgevonden, dan alle behandelingen staken.</li> </ul>

<sup>1</sup>Als de primaire oorzaak het gevolg is van lymfoom, hoeft de dosis bendamustine mogelijk niet verlaagd te worden.

\*ANC: absoluut aantal neutrofielen

Voor dosisaanpassingen om infusiegerelateerde reacties (zie rubriek 4.4) te behandelen, zie tabel 3 hieronder.

**Tabel 3 Dosisaanpassing van Polivy om infusiegerelateerde reacties (IRR's) te behandelen**

Indicatie	Ernst van IRR op dag 1 van een cyclus	Dosisaanpassing
Niet eerder behandeld en R/R DLBCL	IRR van graad 1–3	<p>Onderbreek de infusie met Polivy en geef ondersteunende behandeling.</p> <p>Staak de behandeling met Polivy permanent bij het voor het eerst optreden van graad 3 piepende ademhaling, bronchospasme of algemene urticaria.</p> <p>Staak de behandeling met Polivy permanent bij terugkerende graad 2 piepende ademhaling of urticaria, of voor elke terugkerende graad 3 symptomen.</p> <p>Anders kan de infusie, als de symptomen volledig zijn verdwenen, worden hervat op 50% van de snelheid die was bereikt vóór de onderbreking. Bij afwezigheid van infusiegerelateerde symptomen kan de infusiesnelheid elke 30 minuten opgehoogd worden met stappen van 50 mg/uur.</p> <p>Geef de volgende cyclus Polivy gedurende 90 minuten. Als er geen infusiegerelateerde reacties optreden mogen daaropvolgende infusies gedurende 30 minuten worden gegeven. Dien voor elke cyclus premedicatie toe.</p>
	IRR van graad 4	<p>Stop onmiddellijk met de infusie van Polivy.</p> <p>Geef ondersteunende behandeling.</p> <p>Staak de behandeling met Polivy permanent.</p>

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

Bij patiënten  $\geq 65$  jaar is aanpassing van de dosis Polivy niet nodig (zie rubriek 5.2).

#### *Verminderde nierfunctie*

Bij patiënten met een creatinineklaring (CrCl)  $\geq 30$  ml/min is aanpassing van de dosis Polivy niet nodig. Vanwege de beperkte gegevens is er geen aanbevolen dosering vastgesteld voor patiënten met een CrCl  $< 30$  ml/min.

#### *Verminderde leverfunctie*

De toediening van Polivy moet worden vermeden bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie (bilirubine hoger dan 1,5 x de bovengrens van normaal [ULN]).

Bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (bilirubine hoger dan ULN tot minder dan of gelijk aan 1,5 x ULN, of aspartaataminotransferase [ASAT] hoger dan ULN) is aanpassing van de startdosering niet nodig.

Bij de onderzochte populatie met een licht verminderde leverfunctie (gedefinieerd als ASAT of ALAT hoger dan 1,0 tot 2,5 x ULN, of totaal bilirubine hoger dan 1,0 tot 1,5 x ULN) was de blootstelling aan ongeconjugerd MMAE met niet meer dan 40% verhoogd. Dit werd niet als klinisch significant beschouwd.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Polivy is voor intraveneus gebruik.

De startdosis Polivy moet worden toegediend als een 90 minuten durende intraveneuze infusie. Patiënten moeten tijdens de infusie en gedurende ten minste 90 minuten na afloop van de toediening van de startdosis worden gecontroleerd op infusiegerelateerde reacties.

Als de voorgaande infusie goed verdragen werd, kan de daaropvolgende dosis Polivy worden toegediend als een 30 minuten durende infusie. Patiënten moeten tijdens de infusie en gedurende ten minste 30 minuten na afloop van de infusie worden gecontroleerd.

Polivy moet onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg onder aseptische omstandigheden worden gereconstitueerd en verdund. Het moet worden toegediend als een intraveneuze infusie via een aparte infuuslijn die voorzien is van een steriel, niet-pyrogeen in-line- of add-onfilter met een lage eiwitbinding (poriegrootte van 0,2 of 0,22 micrometer) en een katheter. Polivy mag niet worden toegediend als intraveneuze push- of bolusinjectie.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### *Te nemen voorzorgen voorafgaand aan hanteren of toediening van het geneesmiddel*

Polivy bevat een cytotoxische component, welke covalent gebonden is aan het monoklonale antilichaam. Volg de van toepassing zijnde procedure voor correcte hantering en verwijdering (zie rubriek 6.6).

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Actieve ernstige infecties (zie rubriek 4.4).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

### Myelosuppressie

Bij patiënten die werden behandeld met Polivy is al bij de eerste cyclus van de behandeling ernstige neutropenie en febrile neutropenie gemeld. Profylactische toediening van *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF) was tijdens de klinische ontwikkeling nodig en moet worden overwogen. Bij gebruik van Polivy kan ook trombocytopenie van graad 3 of 4 of anemie optreden. Voorafgaand aan elke dosis Polivy moet controle van het volledige bloedbeeld plaatsvinden. Bij patiënten met neutropenie en/of trombocytopenie van graad 3 of 4 moeten vaker controles van laboratoriumwaarden en/of uitstel of staking van toediening van Polivy worden overwogen (zie rubriek 4.2).

### Perifere neuropathie (PN)

Bij patiënten die werden behandeld met Polivy werd al bij de eerste cyclus van de behandeling PN gemeld, en het risico neemt toe met daaropvolgende doses. Bij patiënten met bestaande PN kan verergering van deze aandoening optreden. De bij behandeling met Polivy gemelde PN betreft hoofdzakelijk sensorische PN. Er is echter ook motorische en sensomotorische PN gemeld. Patiënten moeten worden gecontroleerd op symptomen van PN, zoals hypo-esthesie, hyperesthesie, paresthesie, dysesthesie, neuropathische pijn, branderig gevoel, spierzwakte of loopstoornis. Bij patiënten met nieuwe of verergerde PN kan uitstel, dosisverlaging of staken van Polivy noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2).

### Infecties

Bij patiënten die werden behandeld met Polivy zijn ernstige, levensbedreigende of dodelijke infecties, waaronder opportunistische infecties, zoals pneumonie (waaronder pneumonie veroorzaakt door *Pneumocystis jiroveci* of andere schimmels), bacteriëmie, sepsis, herpesinfectie en cytomegalovirusinfectie gemeld (zie rubriek 4.8). Reactivatie van latente infecties is gemeld. Patiënten moeten tijdens de behandeling nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen van bacteriële, schimmel- of virusinfecties en moeten medische hulp inroepen wanneer verschijnselen en symptomen optreden. Infectieprofylaxe moet worden overwogen gedurende de hele behandeling met Polivy. Polivy mag niet worden toegediend als er sprake is van een actieve ernstige infectie. Polivy en gelijktijdig gebruikte chemotherapie moeten worden gestaakt bij patiënten die een ernstige infectie krijgen.

### Humaan immunodeficiëntievirus (hiv)

Polivy is niet onderzocht bij patiënten met hiv. Voor gelijktijdig gebruik van CYP3A-remmers zie rubriek 4.5.

### Immunisatie

Levende of levende verzwakte vaccins mogen niet gelijktijdig met de behandeling worden toegediend. Er is geen onderzoek gedaan bij patiënten die recentelijk levende vaccins hebben ontvangen.

### Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Bij behandeling met Polivy is PML gemeld (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op nieuwe of verergerde neurologische, cognitieve of gedragsveranderingen die PML doen vermoeden. Als PML wordt vermoed moet worden gewacht met de toediening van Polivy en eventuele gelijktijdig gebruikte chemotherapeutica, en als de diagnose wordt bevestigd moeten Polivy en eventuele gelijktijdig gebruikte chemotherapeutica permanent worden gestaakt.

### Tumorlyssyndroom (TLS)

Patiënten met een hoge tumorlast en een snel prolifererende tumor kunnen een verhoogd risico hebben op TLS. Voorafgaand aan behandeling met Polivy moeten gepaste maatregelen/profylaxe worden getroffen, in overeenstemming met lokale richtlijnen. Patiënten moeten tijdens behandeling met Polivy nauwlettend worden gecontroleerd op TLS.

### Infusiegerelateerde reacties

Polivy kan infusiegerelateerde reacties (IRR's) veroorzaken, waaronder ernstige gevallen. Vertraagde IRR's traden op tot 24 uur na toediening van Polivy. Een antihistaminicum en antipyreticum moeten voorafgaand aan de toediening van Polivy worden gegeven en de patiënt moet nauwlettend worden gecontroleerd tijdens de infusie. Als een IRR optreedt, moet de infusie worden onderbroken en moet gepaste medische behandeling worden gestart (zie rubriek 4.2).



## Embryofoetale toxiciteit

Op basis van het werkingsmechanisme en niet-klinische onderzoeken kan Polivy schadelijk zijn voor de foetus als het aan een zwangere vrouw wordt toegediend (zie rubriek 5.3). Zwangere vrouwen moeten worden geïnformeerd over het risico voor de foetus.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden aangeraden effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met Polivy en gedurende ten minste 9 maanden na de laatste dosis (zie rubriek 4.6). Mannelijke patiënten met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moet worden aangeraden effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met Polivy en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis (zie rubriek 4.6).

## Vruchtbaarheid

Gebruik van polatuzumab vedotin veroorzaakte testiculaire toxiciteit in niet-klinische onderzoeken en kan de mannelijke reproductieve functie en vruchtbaarheid aantasten (zie rubriek 5.3). Mannen die worden behandeld met Polivy worden daarom geadviseerd om spermamonsters te bewaren en op te laten slaan voor aanvang van de behandeling (zie rubriek 4.6).

## Ouderen

Van de 435 niet eerder behandelde DLBCL-patiënten die werden behandeld met Polivy in combinatie met R-CHP in onderzoek GO39942 waren er 227 (52,2%)  $\geq$  65 jaar oud. Bij patiënten van  $\geq$  65 jaar was de incidentie van ernstige bijwerkingen 39,2% en 28,4% bij patiënten van < 65 jaar. De incidentie van ernstige bijwerkingen die werd waargenomen bij oudere patiënten in de onderzoeksarm met rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednisolon (R-CHOP) was vergelijkbaar.

Van de 151 eerder behandelde DLBCL-patiënten die werden behandeld met Polivy in combinatie met bendamustine en rituximab (BR) in onderzoek GO29365 waren er 103 (68%)  $\geq$  65 jaar oud. De incidentie van ernstige bijwerkingen was vergelijkbaar tussen patiënten van  $\geq$  65 jaar (55%) en die van < 65 jaar oud (56%). De klinische onderzoeken met Polivy bevatten niet voldoende aantallen patiënten van  $\geq$  65 jaar oud om te bepalen of deze patiënten anders reageren dan jongere patiënten.

## Hepatotoxiciteit

Bij patiënten die werden behandeld met Polivy hebben zich ernstige gevallen van hepatotoxiciteit voorgedaan die passen bij hepatocellulaire schade, waaronder verhogingen van transaminasen en/of bilirubine (zie rubriek 4.8). Bestaande leverziekte, verhoogde leverenzymwaarden voor aanvang van de behandeling en gebruik van comedicatie kunnen het risico verhogen. Er moet controle van de leverenzymwaarden en het bilirubinegehalte plaatsvinden (zie rubriek 4.2).

## Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen gericht klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties met polatuzumab vedotin bij mensen uitgevoerd.

#### Geneesmiddelinteracties met gelijktijdig gebruikte CYP3A4-remmers, -substraten of -inductoren en gelijktijdig gebruikte P-gp-remmers

Op basis van fysiologisch-gebaseerde farmacokinetisch (PBPK) model-simulaties met uit polatuzumab vedotin vrijgekomen MMAE, kunnen sterke CYP3A4- en P-gp-remmers (bijvoorbeeld ketoconazol) de oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve (AUC) van ongeconjugeerd MMAE met

48% doen toenemen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling met CYP3A4-remmers. Patiënten die gelijktijdig sterke CYP3A-remmers (bijvoorbeeld boceprevir, claritromycine, cobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromycine, voriconazol) krijgen, moeten extra nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen van toxiciteit.

Het wordt niet verwacht dat ongeconjugeerd MMAE de AUC verandert van gelijktijdig gebruikte CYP3A4-substraatgeneesmiddelen (bijvoorbeeld midazolam).

Sterke CYP3A4-inductoren (bijvoorbeeld rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, sint-janskruid [*Hypericum perforatum*]) kunnen de blootstelling van ongeconjugeerd MMAE verminderen.

#### Geneesmiddelinteracties van rituximab, bendamustine, cyclofosfamide en doxorubicine gebruikt in combinatie met polatuzumab vedotin

De farmacokinetiek (PK) van rituximab, bendamustine, cyclofosfamide en doxorubicine wordt niet beïnvloed door gelijktijdige toediening met polatuzumab vedotin. Op basis van farmacokinetische populatieanalyses is gelijktijdig gebruik van rituximab gerelateerd aan een 24% hogere plasma-AUC-waarde voor aan antilichaam geconjugeerde MMAE (acMMAE), en een 37% lagere plasma-AUC-waarde voor ongeconjugeerde MMAE. De plasma-AUC-waarde voor acMMAE en ongeconjugeerde MMAE van Polivy plus R-CHP is in lijn met andere onderzoeken naar Polivy. Er is geen dosisaanpassing nodig.

Bendamustine heeft geen invloed op de plasma-AUC-waarden voor acMMAE en ongeconjugeerde MMAE.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

###### *Vrouwen*

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden aangeraden effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met polatuzumab vedotin en gedurende ten minste 9 maanden na de laatste dosis.

###### *Mannen*

Mannelijke patiënten met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moet worden aangeraden effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met polatuzumab vedotin en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis.

##### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over zwangere vrouwen die Polivy gebruikten. Dieronderzoeken hebben reproductieve toxiciteit laten zien (zie rubriek 5.3). Op basis van het werkingsmechanisme en niet-klinische onderzoeken kan polatuzumab vedotin schadelijk zijn voor de foetus als het toegediend wordt aan een zwangere vrouw. Bij vrouwen die zwanger kunnen worden moet de zwangerschapsstatus worden gecontroleerd voorafgaand aan behandeling. Polivy wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen anticonceptie gebruiken, tenzij het potentiële voordeel voor de moeder zwaarder weegt dan het potentiële risico voor de foetus.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of polatuzumab vedotin of de metabolieten daarvan in de moedermelk worden uitgescheiden. Een risico voor kinderen die borstvoeding krijgen kan niet worden uitgesloten. Vrouwen moeten het geven van borstvoeding staken tijdens de behandeling met Polivy en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis.

## Vruchtbaarheid

Gebruik van polatuzumab vedotin veroorzaakte testiculaire toxiciteit in niet-klinische onderzoeken en kan de mannelijke reproductieve functie en vruchtbaarheid aantasten (zie rubriek 5.3).

Mannen die worden behandeld met dit middel worden daarom geadviseerd om spermamonsters te bewaren en op te laten slaan voor aanvang van de behandeling. Mannen die worden behandeld met Polivy worden geadviseerd om geen kinderen te verwekken gedurende de behandeling en tot 6 maanden na de laatste dosering.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Polivy heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tijdens behandeling met Polivy kunnen IRR's, PN, vermoeidheid en duizeligheid optreden (zie rubriek 4.4 en 4.8).

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Polivy is beoordeeld bij 435 patiënten in onderzoek GO39942 (POLARIX). De bijwerkingen beschreven in rubriek 4.8 werden vastgesteld:

- tijdens de behandeling en *follow-up* van niet eerder behandelde DLBCL-patiënten uit het klinische registratieonderzoek GO39942 (POLARIX), die Polivy plus R-CHP (n=435) of R-CHOP (n=438) kregen. In de Polivy plus R-CHP-groep kreeg 91,7% van de patiënten 6 cycli Polivy versus 88,5% van de patiënten die 6 cycli vincristine kregen in de R-CHOP-groep.

Bij niet eerder behandelde DLBCL-patiënten die werden behandeld met Polivy plus R-CHP:

- De meest ( $\geq 30\%$ ) gemelde bijwerkingen bij niet eerder behandelde DLBCL-patiënten die behandeld werden met Polivy plus R-CHP waren perifere neuropathie (52,9%), misselijkheid (41,6%), neutropenie (38,4%) en diarree (30,8%).
- Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 24,1% van de met Polivy plus R-CHP behandelde patiënten.
- De meest voorkomende ernstige bijwerkingen die werden gemeld bij  $\geq 5\%$  van de patiënten waren febriele neutropenie (10,6%) en pneumonie (5,3%).
- De bijwerking die bij  $> 1\%$  van de met Polivy plus R-CHP behandelde patiënten leidde tot het staken van het behandelregime was pneumonie (1,1%).

De veiligheid van Polivy is beoordeeld bij 151 patiënten in onderzoek GO29365. De bijwerkingen beschreven in rubriek 4.8 werden vastgesteld:

- tijdens de behandeling en *follow-up* van eerder behandelde DLBCL-patiënten (n=151) uit het klinische registratieonderzoek GO29365. Dit omvatte patiënten uit de aanlooffase (n=6), gerandomiseerde patiënten (n=39) en patiënten uit het verlengingscohort (n=106) die Polivy plus BR kregen en vergeleken werden met gerandomiseerde patiënten (n=39) die alleen BR kregen. Patiënten in de onderzoeksarmen kregen een mediaan aantal van 5 behandelcycli, terwijl gerandomiseerde patiënten in de vergelijkingsarm een mediaan aantal van 3 behandelcycli kregen.

Bij eerder behandelde DLBCL-patiënten die behandeld werden met Polivy plus BR:

- De meest ( $\geq 30\%$ ) gemelde bijwerkingen (elke graad) bij eerder behandelde DLBCL-patiënten die behandeld werden met Polivy plus BR waren neutropenie (45,7%), diarree (35,8%), misselijkheid (33,1%), trombocytopenie (32,5%), anemie (31,8%) en perifere neuropathie (30,5%).
- Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 41,7% van de met Polivy plus BR behandelde patiënten.
- De meest voorkomende ernstige bijwerkingen die werden gemeld bij  $\geq 5\%$  van de patiënten waren febriele neutropenie (10,6%), sepsis (9,9%), pneumonie (8,6%) en pyrexie (7,9%).

- De bijwerking die bij > 5% van de met Polivy plus BR behandelde patiënten leidde tot het staken van het behandelregime was trombocytopenie (7,9%).

#### Bijwerkingen in tabelvorm uit klinische onderzoeken

De bijwerkingen bij 586 patiënten die behandeld werden met Polivy staan weergegeven in tabel 4. De bijwerkingen zijn hieronder per MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOK) en per frequentie categorie weergegeven. Bij elke bijwerking is de indeling in frequentie categorieën gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10000$ ). De bijwerkingen worden per frequentiegroep in afnemende ernst vermeld.

**Tabel 4 Overzicht van bijwerkingen bij patiënten die behandeld werden met Polivy in klinische onderzoeken**

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Zeer vaak	pneumonie <sup>a</sup> , bovenste luchtweginfectie
Vaak	sepsis <sup>a</sup> , herpesvirusinfectie <sup>a</sup> , cytomegalovirusinfectie, urineweginfectie
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	febriële neutropenie, neutropenie, trombocytopenie, anemie, leukopenie
Vaak	lymfopenie, pancytopenie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer vaak	hypokaliëmie, verminderde eetlust
Vaak	hypocalciëmie, hypoalbuminemie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	perifere neuropathie
Vaak	duizeligheid
<b>Oogaandoeningen</b>	
Soms	wazig zien <sup>b</sup>
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zeer vaak	hoesten
Vaak	pneumonitis, dyspneu <sup>c</sup>
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	diarree, misselijkheid, obstipatie, braken, mucositis <sup>c</sup> , buikpijn
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak	alopecia <sup>c</sup>
Vaak	pruritus, huidinfectie <sup>c</sup> , rash <sup>c</sup> , droge huid <sup>c</sup>
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Vaak	artralgie, myalgie <sup>c</sup>

<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	pyrexie, vermoeidheid, asthenie
Vaak	perifeer oedeem <sup>c</sup> , koude rillingen
<b>Onderzoeken</b>	
Zeer vaak	gewichtsafname
Vaak	verhoogd transaminase, verhoogd lipase <sup>b</sup> , hypofosfatemie
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	
Zeer vaak	infusiegerelateerde reacties

<sup>a</sup> Bijwerking geassocieerd met fatale afloop

<sup>b</sup> Bijwerking die alleen werden waargenomen bij recidiverend/refractair DLBCL

<sup>c</sup> Bijwerking die alleen werden waargenomen bij niet eerder behandeld DLBCL

De bijwerkingen werden waargenomen bij zowel niet eerder behandeld DLBCL als recidiverend of refractair DLBCL, behalve waar een voetnoot dit aangeeft.

Zelden en zeer zelden voorkomende bijwerkingen: geen

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Myelosuppressie*

In placebogecontroleerd onderzoek GO39942 (POLARIX) staakte 0,5% van de patiënten in de onderzoeksarm met Polivy plus R-CHP de behandeling vanwege neutropenie. Geen van de patiënten in de onderzoeksarm met R-CHOP staakte de behandeling vanwege neutropenie. Gevallen van trombocytopenie leidden tot staken van de behandeling bij 0,2% van de patiënten in de onderzoeksarm met Polivy plus R-CHP vergeleken met geen van de patiënten in de onderzoeksarm met R-CHOP. Geen van de patiënten staakte de behandeling vanwege anemie in de onderzoeksarm met Polivy plus R-CHP of de onderzoeksarm met R-CHOP.

In open-label onderzoek GO29365 staakte 4% van de patiënten in de onderzoeksarmen met Polivy plus BR de behandeling met Polivy vanwege neutropenie, vergeleken met 2,6% van de patiënten die de behandeling staakte vanwege neutropenie in de onderzoeksarm met BR. Gevallen van trombocytopenie leidden tot het staken van de behandeling bij 7,9% van de patiënten in de onderzoeksarmen met Polivy plus BR en bij 5,1% van de patiënten in de onderzoeksarm met BR. Noch in de onderzoeksarmen met Polivy plus BR noch in de onderzoeksarm met BR waren er patiënten die vanwege anemie de behandeling staakten. In de onderzoeksarmen met Polivy plus BR werden neutropenie, trombocytopenie en anemie van graad 3 of hoger gemeld bij respectievelijk 40,4%, 25,8% en 12,6% van de patiënten.

#### *Perifere neuropathie (PN)*

In placebogecontroleerd onderzoek GO39942 (POLARIX) werd in de onderzoeksarm met Polivy plus R-CHP PN van graad 1, 2 en 3 gemeld bij respectievelijk 39,1%, 12,2% en 1,6% van de patiënten. In de onderzoeksarm met R-CHOP werd PN van graad 1, 2 en 3 bij respectievelijk 37,2%, 15,5% en 1,1% van de patiënten gemeld. Noch in de onderzoeksarm met Polivy plus R-CHP noch in de onderzoeksarm met R-CHOP werden gevallen van PN van graad 4-5 gemeld. In de onderzoeksarm met Polivy plus R-CHP waren er 0,7% van de patiënten bij wie vanwege PN de behandeling werd gestaakt vergeleken met 2,3% van de patiënten in de onderzoeksarm met R-CHOP. De dosis werd verlaagd vanwege PN bij 4,6% van de patiënten in de onderzoeksarm met Polivy plus R-CHP vergeleken met 8,2% van de patiënten in de onderzoeksarm met R-CHOP. In de onderzoeksarm met Polivy plus R-CHP was de mediane tijd tot het optreden van het eerste voorval van PN 2,27 maanden in vergelijking met 1,87 maanden in de onderzoeksarm met R-CHOP. PN-voorvallen herstelden bij 57,8% van de patiënten in de onderzoeksarm met Polivy plus R-CHP vanaf de klinische afkapdatum vergeleken met 66,9% in de onderzoeksarm met R-CHOP. De mediane tijd tot herstel van perifere neuropathie was 4,04 maanden in de onderzoeksarm met Polivy plus R-CHP vergeleken met 4,6 maanden in de onderzoeksarm met R-CHOP.

In open-label onderzoek GO29365 werd in de onderzoeksarmen met Polivy plus BR PN van graad 1 en PN van graad 2 bij respectievelijk 15,9% en 12,6% van de patiënten gemeld. In de onderzoeksarmen met BR werd PN van graad 1 en PN van graad 2 bij respectievelijk 2,6% en 5,1% van de patiënten gemeld. In de onderzoeksarmen met Polivy plus BR werd één PN-voorval van graad 3 gemeld en geen van de patiënten in de onderzoeksarm met BR meldde PN. Noch in de onderzoeksarmen met Polivy plus BR noch in de onderzoeksarm met BR werden gevallen van PN van graad 4-5 gemeld. Van de patiënten staakte 2,6% de behandeling met Polivy vanwege PN en bij 2,0% van de patiënten werd de Polivy-dosis verlaagd vanwege PN. In de onderzoeksarm met BR waren er geen patiënten bij wie vanwege PN de behandeling werd gestaakt of de dosis werd verlaagd. In de onderzoeksarmen met Polivy plus BR was de mediane tijd tot het optreden van het eerste geval van PN 1,6 maanden en werd bij 39,1% van de patiënten herstel van het PN-voorval gemeld.

#### *Infecties*

In placebogecontroleerd onderzoek GO39942 (POLARIX) werden infecties, waaronder pneumonie en andere soorten infecties, gemeld bij 49,7% van de patiënten in de onderzoeksarm met Polivy plus R-CHP en bij 42,7% van de patiënten in de onderzoeksarm met R-CHOP. Infecties van graad 3-4 traden op bij 14,0% van de patiënten in de onderzoeksarm met Polivy plus R-CHP en bij 11,2% van de patiënten in de onderzoeksarm met R-CHOP. In de onderzoeksarm met Polivy plus R-CHP werden ernstige infecties bij 14,0% van de patiënten en dodelijke infecties bij 1,1% van de patiënten gemeld. In de onderzoeksarm met R-CHOP werden ernstige infecties bij 10,3% van de patiënten en dodelijke infecties bij 1,4% van de patiënten gemeld. In de onderzoeksarm met Polivy plus R-CHP staakten 7 patiënten (1,6%) de behandeling vanwege een infectie, ten opzichte van 10 patiënten (2,3%) in de onderzoeksarm met R-CHOP.

In open-label onderzoek GO29365 werden infecties, waaronder pneumonie en andere soorten infectie, gemeld bij 48,3% van de patiënten in de onderzoeksarmen met Polivy plus BR en bij 51,3% van de patiënten in de onderzoeksarm met BR. In de onderzoeksarmen met Polivy plus BR werden ernstige infecties bij 27,2% van de patiënten en dodelijke infecties bij 6,6% van de patiënten gemeld. In de onderzoeksarm met BR werden ernstige infecties bij 30,8% van de patiënten en dodelijke infecties bij 10,3% van de patiënten gemeld. In de onderzoeksarmen met Polivy plus BR staakten 4 patiënten (2,6%) de behandeling vanwege een infectie, ten opzichte van 2 patiënten (5,1%) in de onderzoeksarm met BR.

#### *Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)*

In placebogecontroleerd onderzoek GO39942 (POLARIX) werden geen gevallen van PML gemeld.

In open-label onderzoek GO29365 deed zich 1 geval van PML voor, dat dodelijk was, bij een patiënt die behandeld werd met Polivy plus bendamustine en obinutuzumab. Deze patiënt had drie eerdere behandelingslijnen gekregen, waaronder anti-CD20 antilichamen.

#### *Hepatotoxiciteit*

In placebogecontroleerd onderzoek GO39942 (POLARIX) werd hepatotoxiciteit gemeld bij 10,6% van de patiënten in de onderzoeksarm met Polivy plus R-CHP en bij 7,3% van de patiënten in de onderzoeksarm met R-CHOP. In de onderzoeksarm met Polivy plus R-CHP waren de meeste gevallen van graad 1-2 (8,7%) en gevallen van graad 3 werden gemeld bij 1,8% van de patiënten. Er werden geen gevallen van graad 4 of 5 gemeld. Er werd bij 1 patiënt (0,2%) ernstige hepatotoxiciteit gemeld en deze was reversibel.

In een ander onderzoek werden 2 gevallen van ernstige hepatotoxiciteit (hepatocellulaire schade en steatosis hepatis) gemeld en deze waren reversibel.

#### *Gastro-intestinale toxiciteit*

In placebogecontroleerd onderzoek GO39942 (POLARIX) werden gevallen van gastro-intestinale toxiciteit gemeld bij 76,1% van de patiënten in de onderzoeksarm met Polivy plus R-CHP, vergeleken met 71,9% van de patiënten in de onderzoeksarm met R-CHOP. De meeste gevallen waren van graad 1-2. Gevallen van gastro-intestinale toxiciteit van graad  $\geq 3$  werden gemeld bij 9,7% van de patiënten in de onderzoeksarm met Polivy plus R-CHP, vergeleken met 8,2% van de patiënten in de

onderzoeksarm met R-CHOP. De meest voorkomende gevallen van gastro-intestinale toxiciteit betroffen misselijkheid en diarree.

In open-label onderzoek GO29365 werden gevallen van gastro-intestinale toxiciteit gemeld bij 72,8% van de patiënten in de onderzoeksarmen met Polivy plus BR, vergeleken met 66,7% van de patiënten in de onderzoeksarm met BR. De meeste gevallen waren van graad 1-2. Gevallen van gastro-intestinale toxiciteit van graad 3-4 werden gemeld bij 16,5% van de patiënten in de onderzoeksarmen met Polivy plus BR, vergeleken met 12,9% van de patiënten in de onderzoeksarm met BR. De meest voorkomende gevallen van gastro-intestinale toxiciteit betroffen diarree en misselijkheid.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

Er is geen ervaring met overdosering opgedaan in klinische onderzoeken met mensen. De hoogste dosis die tot nu toe is getest, is 2,4 mg/kg, toegediend als intraveneuze infusie; het werd geassocieerd met een hogere frequentie en ernst van PN-voorvallen. Bij patiënten bij wie sprake is van overdosering, moet onmiddellijk de infusie worden onderbroken en nauwlettende controle plaatsvinden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen; overige antineoplastische middelen; monoklonale antilichamen, ATC-code: L01FX14

#### Werkingsmechanisme

Polatuzumab vedotin is een tegen CD79b gericht antilichaam-geneesmiddelconjugaat dat een sterk antimetabool middel (monomethylauristatine E, oftewel MMAE) preferentieel afgeeft aan B-cellen, wat ertoe leidt dat maligne B-cellen worden gedood. Het polatuzumab vedotin-molecuul bestaat uit MMAE dat door middel van een splitsbare koppeling covalent gebonden is aan een gehumaniseerd monoklonaal immunoglobuline G1-antilichaam. Het monoklonale antilichaam bindt zich met een hoge mate van affiniteit en selectiviteit aan CD79b, een celoppervlakcomponent van de B-celreceptor. CD79b-expressie beperkt zich tot normale cellen binnen de B-cel lijn (met uitzondering van plasmacellen) en maligne B-cellen; CD79b wordt bij >95% van de diffuus grootcellige B-cellymfomen tot expressie gebracht. Na de binding aan CD79b wordt polatuzumab vedotin snel geïnternaliseerd en wordt de koppeling door lysosomale proteasen gesplitst, wat intracellulaire afgifte van MMAE mogelijk maakt. MMAE bindt zich aan microtubuli en doodt delende cellen door de celdeling te remmen en apoptose te induceren.

#### Farmacodynamische effecten

##### *Elektrocardiografie*

Op basis van ECG-gegevens van twee open-label onderzoeken bij patiënten met eerder behandelde B-celmaligniteiten verlengde polatuzumab vedotin bij de aanbevolen dosering niet het gemiddelde QTc-interval in enige klinisch relevante mate.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

### *Niet eerder behandeld DLBCL*

De werkzaamheid van Polivy is beoordeeld in een internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenteronderzoek (POLARIX, GO39942) met 879 patiënten met niet eerder behandeld DLBCL.

Geschikte patiënten waren 18-80 jaar oud en hadden een *International Prognostic Index* (IPI)-score van 2-5 en een ECOG-prestatiestatus van 0-2. Histologieën omvatten DLBCL (*not otherwise specified* (NOS), *activated B-cell-type* (ABC), *germinal center B-cell-type* (GCB)), HGBL (NOS, *double-hit*, *triple-hit*) en andere grootcellige B-cellymfoom-subtypes (EBV-positief, *T-cell rich/histiocyte rich*). De patiënten hadden geen bekend CZS-lymfoom of perifere neuropathie > graad 1.

De patiënten werden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met Polivy plus R-CHP of behandeling met R-CHOP gedurende 6 cycli van 21 dagen, gevolgd door twee extra cycli met alleen rituximab in beide onderzoeksarmen. De patiënten werden gestratificeerd op basis van de IPI-score (2 vs. 3-5), aanwezigheid of afwezigheid van een hoge tumorlast (laesie  $\geq 7,5$  cm) en geografische regio.

Polivy werd in een dosering van 1,8 mg/kg intraveneus toegediend op dag 1 van cycli 1-6. R-CHP of R-CHOP werd toegediend op dag 1 van cycli 1-6, gevolgd door alleen rituximab op dag 1 van cycli 7-8. De dosering werd in elke onderzoeksarm toegediend volgens het volgende schema:

- Polivy plus R-CHP-arm: Polivy 1,8 mg/kg, rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, cyclofosfamide 750 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicine 50 mg/m<sup>2</sup> en oraal prednison 100 mg/dag, op dag 1-5 van elke cyclus.
- R-CHOP-arm: rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, cyclofosfamide 750 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicine 50 mg/m<sup>2</sup>, vincristine 1,4 mg/m<sup>2</sup> en oraal prednison 100 mg/dag, op dag 1-5 van elke cyclus.

De twee onderzoeksarmen waren over het algemeen gelijk met betrekking tot demografische uitgangswaarden en ziektekenmerken. De mediane leeftijd was 65 jaar (bereik 19 tot 80 jaar), 53,6% van de patiënten was blank en 53,8% was man, 43,8% had een hoge tumorlast, 38,0% had een IPI-score van 2, 62,0% had een IPI-score van 3-5 en 88,7% had ziektestadium 3 of 4.

Bij 211 patiënten was er geen *cell of origin* (COO)-resultaat gemeld. Van de COO-evalueerbare populatie (n=668) had 33,1% van de patiënten ABC-type DLBCL en 52,7% van de patiënten had GCB-type DLBCL middels genexpressieprofilering.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was de door de onderzoeker beoordeelde progressievrije overleving. De mediane duur van de *follow-up* was 28,2 maanden. Werkzaamheidsresultaten staan weergegeven in tabel 5 en in figuur 1.



**Tabel 5 Overzicht van de werkzaamheid bij patiënten met niet eerder behandeld DLBCL in onderzoek GO39942 (POLARIX)**

	<b>Polivy plus R-CHP N=440</b>	<b>R-CHOP N=439</b>
<b>Primair eindpunt</b>		
Progressievrije overleving <sup>1,*</sup>		
Aantal patiënten met voorval (%)	107 (24,3%)	134 (30,5%)
HR [95%-BI]	0,73 [0,57; 0,95]	
p-waarde <sup>3,**</sup>	0,0177	
Geschatte PFS na 2 jaar (%)	76,7	70,2
[95%-BI]	[72,65; 80,76]	[65,80; 74,61]
<b>Belangrijkste secundaire eindpunten</b>		
Voorvalvrije overleving (EFS <sub>eff</sub> ) <sup>1</sup>		
Aantal patiënten met voorval (%)	112 (25,5%)	138 (31,4%)
HR [95%-BI]	0,75 [0,58; 0,96]	
p-waarde <sup>3,**</sup>	0,0244	
Objectief responspercentage (ORR) aan het einde van de behandeling <sup>2</sup>		
Responders (%) (CR, PR)	376 (85,5%)	368 (83,8%)
Verschil in responspercentage (%) [95%-BI]	1,63 [-3,32; 6,57]	
Complete respons (%) (CR) <sup>2,*</sup>		
Responders (%)	343 (78,0%)	325 (74,0%)
Verschil in responspercentage (%) [95%-BI]	3,92 [-1,89; 9,70]	
Partiële respons (%) (PR)	33 (7,5%)	43 (9,8%)
[95%-BI] volgens Clopper-Pearson	[5,22; 10,37]	[7,18; 12,97]

INV.: onderzoeker; BICR: geblindeerde onafhankelijke beoordelingscommissie; BI: betrouwbaarheidsinterval; HR: hazardratio; PFS: progressievrije overleving; EFS<sub>eff</sub>: voorvalvrije overlevingswerkzaamheid: gebruikt om gevallen van EFS als gevolg van werkzaamheid weer te geven en deze zijn gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatiedatum tot het eerste optreden van een van de volgende voorvallen: ziekteprogressie/recidief, overlijden door welke oorzaak dan ook, het door de onderzoeker beoordeeld primair eindpunt, anders dan ziekteprogressie/recidief, die hebben geleid tot de start van een *non-protocol specified anti-lymphoma treatment* (NALT), als er na voltooiing van de behandeling een biopsie werd verkregen en deze positief was voor restziekte ongeacht of er gestart werd met NALT of niet; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

1) INV-beoordeeld

2) BICR-beoordeeld

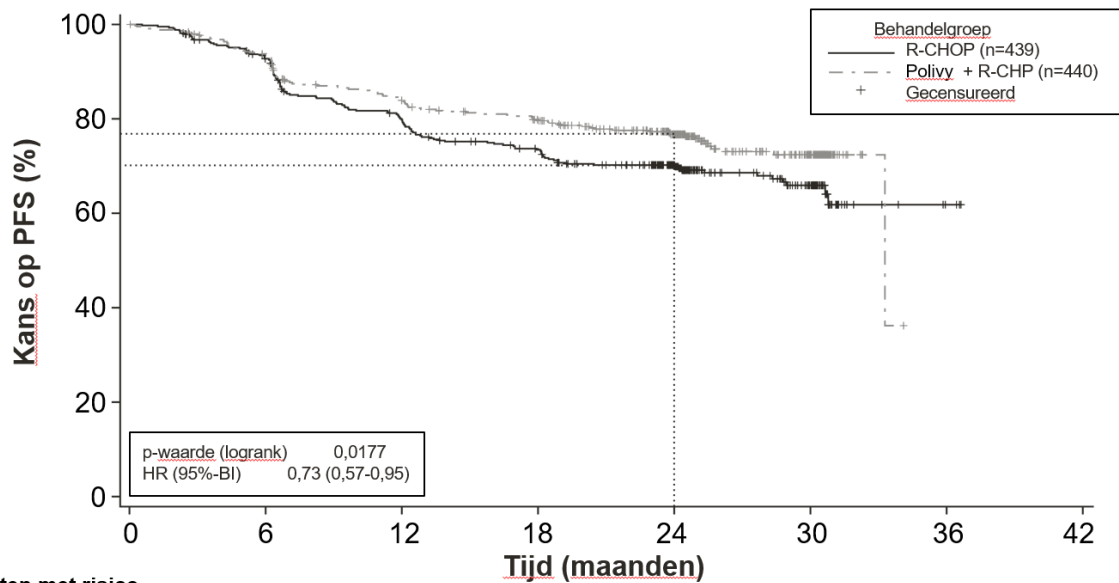
3) Logranktoets, gestratificeerd

\*Volgens de responscriteria van Lugano 2014

\*\*Gestratificeerd op basis van IPI-score (2 vs. 3-5), aanwezigheid of afwezigheid van een hoge tumorlast, geografie

Bij de tussentijdse analyse was het belangrijkste secundaire eindpunt van OS nog niet bereikt en was het niet statistisch verschillend [gestratificeerde hazardratio van 0,94 (95%-BI: 0,65; 1,37); p=0,7524].

**Figuur 1 Kaplan-Meier-curve van door de onderzoeker beoordeelde PFS in onderzoek GO39942 (POLARIX)**



Patiënten met risico								
R-CHOP	439	389	330	296	220	78	3	NE
Polivy + R-CHP	440	404	353	327	246	78	NE	NE

#### Recidiverend/refractair DLBCL

De werkzaamheid van Polivy is beoordeeld in een internationaal, open-label multicenteronderzoek (GO29365) met een gerandomiseerd cohort van 80 patiënten met eerder behandeld DLBCL. De patiënten werden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met Polivy plus bendamustine en rituximab (BR) of behandeling met alleen BR gedurende 6 cycli van 21 dagen. De patiënten werden gestratificeerd op basis van de duur van de respons op hun laatst ondergane voorgaande behandeling, met als stratificatiegroepen een responsduur  $\leq 12$  maanden en een responsduur  $>12$  maanden.

Aan het onderzoek konden patiënten deelnemen die niet in aanmerking kwamen voor een autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) en bij wie sprake was van een recidief of refractaire ziekte na behandeling met ten minste één eerder systemisch chemotherapieregime. Patiënten werden uitgesloten voor deelname aan het onderzoek met een voorafgaande allogene HSCT, centraalzenuwstelselmyeloom, getransformeerd indolent lymfoom, FL van graad 3b, significante cardiovasculaire- of longziekte, actieve infecties, ASAT of alanineaminotransferase (ALAT)  $>2,5 \times \text{ULN}$  of totaal bilirubine  $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ , creatinine  $>1,5 \times \text{ULN}$  (of CrCl  $<40 \text{ ml/min}$ ) behalve wanneer dit door het onderliggend lymfoom komt.

Polivy werd in een dosering van  $1,8 \text{ mg/kg}$  intraveneus toegediend op dag 2 van cyclus 1 en op dag 1 van cycli 2-6. Bendamustine werd in een dosering van  $90 \text{ mg/m}^2$  per dag intraveneus toegediend op dag 2 en 3 van cyclus 1 en op dag 1 en 2 van cycli 2-6. Rituximab werd in een dosering van  $375 \text{ mg/m}^2$  toegediend op dag 1 van cycli 1-6.

Van de 80 patiënten die gerandomiseerd werden naar behandeling met Polivy plus BR (n=40) of behandeling met alleen BR (n=40), was het merendeel blank (71%) en man (66%). De mediane leeftijd was 69 jaar (spreiding: 30-86 jaar). Van de 80 patiënten hadden er 64 (80%) een ECOG-prestatiestatus van 0-1, en 14 (18%) een ECOG-prestatiestatus van 2. Bij het merendeel van de patiënten (98%) was sprake van DLBCL *not otherwise specified* (DLBCL-NOS). In totaal had 48% van de patiënten DLBCL van het *activated B-cell*-type (ABC-DLBCL) en 40% DLBCL van het *germinal center B-cell*-type (GCB-DLBCL). De voornaamste redenen waarom patiënten niet in aanmerking kwamen voor HSCT omvatten hun leeftijd (40%), onvoldoende respons op salvagetherapie (26%) en eerder transplantaatfalen (20%). Het mediane aantal voorgaande therapieën

was 2 (spreiding: 1-7), en van de patiënten had 29% (n=23) 1 voorgaande therapie ondergaan, 25% (n=20) 2 voorgaande therapieën ondergaan, en 46% (n=37) 3 of meer voorgaande therapieën ondergaan. Op één patiënt na waren alle patiënten in de onderzoeksarm met Polivy plus BR van het gerandomiseerde fase II-onderzoek niet eerder behandeld met bendamustine. Bij 80% van de patiënten was sprake van refractaire ziekte. Bij patiënten die Polivy plus BR ontvingen en voor wie CD3+ lymfocyten aantal was beoordeeld, was het absolute aantal CD3+ lymfocyten > 200 cellen/ $\mu$ l bij 95%, 79% en 83% van de patiënten die beoordeeld werden, respectievelijk voor aanvang van de behandeling (n=134), aan het eind van de behandeling (n=72) en 6 maanden na eind van de behandeling (n=18).

Het primaire eindpunt van het onderzoek was het percentage patiënten met een complete respons (CR) aan het einde van de behandeling (6-8 weken na dag 1 van cyclus 6 of de laatste toediening van onderzoeksbehandeling), zoals beoordeeld met behulp van PET-CT door een onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC).

**Tabel 6 Overzicht van de werkzaamheid bij patiënten met eerder behandeld DLBCL in onderzoek GO29365**

	<b>Polivy + bendamustine + rituximab n=40</b>	<b>Bendamustine + rituximab n=40</b>
	<b>Mediane observatieduur van 22 maanden</b>	
<b>Primair eindpunt</b>		
Percentage met complete respons* (beoordeeld door IRC) bij het einde van de behandeling**		
Responders (%)	16 (40,0)	7 (17,5)
Verschil in responspercentage (%) [95%-BI]	22,5 [2,6; 40,2]	
p-waarde (CMH-chi-kwadraattoets***)	0,0261	
<b>Belangrijkste secundaire en verkennende eindpunten</b>		
Responsduur (beoordeeld door onderzoeker)		
Aantal patiënten opgenomen in de analyse	28	13
Aantal (%) patiënten met voorval	17 (60,7)	11 (84,6)
Mediane responsduur (95%-BI), maanden	10,3 (5,6; n.b.)	4,1 (2,6; 12,7)
HR [95%-BI]	0,44 [0,20; 0,95]	
p-waarde (logranktoets, gestratificeerd***)	0,0321	
Totale responspercentage* (beoordeeld door onderzoeker) bij het einde van de behandeling**		
Responders (%) (CR, PR)	19 (47,5)	7 (17,5)
Verschil in responspercentage (%) [95%-BI]	30,0 [9,5; 47,4]	
p-waarde (CMH-chi-kwadraattoets***)	0,0036	
Complete respons (%) (CR)	17 (42,5)	6 (15,0)
Verschil in responspercentage (%) [95%-BI]	27,5 [7,7; 44,7]	
p-waarde (CMH-chi-kwadraattoets***)	0,0061	
Partiële respons (%) (PR)	2 (5,0)	1 (2,5)
95%-BI volgens Clopper-Pearson	[0,6; 16,9]	[0,06; 13,2]
Beste totale responspercentage* (beoordeeld door onderzoeker)		
Responders (%) (CR, PR)	28 (70,0)	13 (32,5)
Verschil in responspercentage (%) [95%-BI]	37,5 [15,6; 54,7]	
Complete respons (%) (CR)	23 (57,5)	8 (20,0)
95%-BI volgens Clopper-Pearson	[40,9; 73,0]	[9,1; 35,7]
Partiële respons (%) (PR)	5 (12,5)	5 (12,5)
95%-BI volgens Clopper-Pearson	[4,2; 26,8]	[4,2; 26,8]

BI: betrouwbaarheidsinterval; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: complete respons; HR: hazardratio; IRC: onafhankelijke beoordelingscommissie; n.b.: niet beoordeelbaar; PR: partiële respons

\*Volgens de gemodificeerde Lugano 2014-criteria: CR op basis van PET-CT-scan vereiste bevestiging aan de hand van beenmergonderzoek. PR op basis van PET-CT-scan vereiste dat voldaan werd aan zowel PET-CT-criteria als CT-criteria.

\*\* 6-8 weken na dag 1 van cyclus 6 of de laatste toediening van onderzoeksbehandeling

\*\*\* Stratificatie op basis van de duur van de respons op de laatst ondergane voorgaande behandeling ( $\leq 12$  maanden t.o.v.  $>12$  maanden)

Totale overleving (OS) was een verkennend eindpunt en is niet gecontroleerd voor type 1-fouten. De mediane OS in de Polivy plus BR-arm was 12,4 maanden (95%-BI: 9,0; n.b.) vergeleken met 4,7 maanden (95% BI: 3,7; 8,3) in de controle-arm. De niet-gecorrigeerde HR-schatting voor OS was 0,42. Door rekening te houden met de invloed van covarianties op baseline werd de OS HR aangepast naar 0,59. Covarianties bestonden uit de primaire refractaire status, aantal voorafgaande lijnen van therapie, IPI en voorafgaande stamceltransplantatie.

De progressievrije overleving (PFS) beoordeeld door de onderzoeker was een verkennend eindpunt en is niet gecontroleerd voor type 1-fouten. De mediane PFS in de Polivy plus BR-arm was 7,6 maanden (95% BI: 6,0; 17,0) vergeleken met 2,0 maanden (95% BI: 1,5; 3,7) in de controle-arm. De niet-gecorrigeerde HR-schatting voor OS was 0,34.

### Immunogeniteit

Zoals bij elk therapeutisch eiwit is het bij gebruik van polatuzumab vedotin mogelijk dat er bij behandelde patiënten een immuunrespons optreedt. In de onderzoeken GO39442 (POLARIX) en GO29365 testten respectievelijk 1,4% (6/427) en 5,2% (12/233) van de patiënten positief voor antilichamen tegen polatuzumab vedotin, waarvan geen enkele positief was voor neutraliserende antilichamen. Gezien het beperkte aantal patiënten dat positief was voor antilichamen tegen polatuzumab vedotin kunnen er geen conclusies getrokken worden over een mogelijk effect van immunogeniteit op de werkzaamheid of veiligheid.

Resultaten van immunogeniteitstesten zijn sterk afhankelijk van verschillende factoren, waaronder de gevoeligheid en specificiteit van de test, de testmethode, hoe er wordt omgegaan met het monster, het moment van monstername, comediatie en onderliggende ziekte. Vanwege deze redenen kan het misleidende informatie opleveren als de incidentie van antilichamen tegen polatuzumab vedotin vergeleken wordt met de incidentie van antilichamen tegen andere geneesmiddelen.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Polivy in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van rijpe B-cel neoplasmata (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De plasmablootstelling aan antilichaam geconjugeerde MMAE (acMMAE) nam dosisproportioneel toe in het doseringsbereik van 0,1 tot 2,4 mg/kg polatuzumab vedotin. Na de eerste dosis van 1,8 mg/kg polatuzumab vedotin was de gemiddelde maximumconcentratie ( $C_{max}$ ) van acMMAE 803 ( $\pm 233$ ) ng/ml en de oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve van tijdstip nul tot oneindig ( $AUC_{inf}$ ) 1860 ( $\pm 966$ ) dag•ng/ml. Wat betreft acMMAE bleek de AUC voor cyclus 3, op basis van de farmacokinetische populatieanalyse, een toename van circa 30% ten opzichte van de AUC voor cyclus 1 te vertonen, en meer dan 90% van de AUC voor cyclus 6 te bereiken. Voor acMMAE bedroeg de terminale halfwaardetijd voor cyclus 6 circa 12 dagen (95%-BI van 8,1-19,5 dagen). De voorspelde acMMAE-concentratie was aan het einde van cyclus 6, op basis van de farmacokinetische populatieanalyse, ongeveer 80% van de theoretische *steady-state* waarde.

Blootstelling aan ongeconjugeerde MMAE, de cytotoxische component van polatuzumab vedotin, nam dosisproportioneel toe in het doseringsbereik van 0,1 tot 2,4 mg/kg polatuzumab vedotin. De plasmaconcentratie van MMAE volgde vormingsnelheidsafhankelijke kinetiek. Na de eerste dosis van 1,8 mg/kg polatuzumab vedotin was de  $C_{max}$  6,82 ( $\pm 4,73$ ) ng/ml, bedroeg de tijd tot het bereiken van de maximale plasmaconcentratie circa 2,5 dagen en bedroeg de terminale halfwaardetijd circa 4 dagen. De plasmablootstelling aan ongeconjugeerde MMAE bedraagt <3% van de blootstelling aan acMMAE. Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse neemt de plasmablootstelling aan ongeconjugeerde MMAE (AUC) af na herhaalde driewekelijkse toediening.

Een post-hocanalyse voorspelde, op basis van farmacokinetische populatiesimulaties, dat de blootstelling aan ongeconjugerd MMAE bij patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan 100 kg met niet meer dan 55% verhoogd zou zijn.

### Absorptie

Polivy wordt toegediend als een intraveneuze infusie. Er is geen onderzoek met andere toedieningswegen uitgevoerd.

### Distributie

De populatieschatting van het centrale distributievolume voor acMMAE was 3,15 l, wat het plasmavolume benaderde. *In vitro* wordt MMAE matig (voor 71%-77%) gebonden aan humane plasma-eiwitten. MMAE wordt *in vitro* niet in significante mate opgeslagen in humane rode bloedcellen; de verhouding tussen bloed en plasma bedraagt 0,79 tot 0,98.

*In-vitro*-gegevens duiden erop dat MMAE een P-gp-substraat is, maar P-gp niet remt bij klinisch relevante concentraties.

### Biotransformatie

In patiënten ondergaat polatuzumab vedotin naar verwachting katabolisme, resulterend in de productie van kleine peptiden, aminozuren, ongeconjugeerde MMAE, en aan ongeconjugeerde MMAE gerelateerde katabolieten. De spiegels van MMAE-metabolieten zijn niet bepaald in humaan plasma.

*In-vitro*-onderzoeken duiden erop dat MMAE een substraat is voor CYP3A4/5, maar geen belangrijke CYP-enzymen induceert. MMAE is een zwakke, tijdsafhankelijke remmer van CYP3A4/5, maar veroorzaakt bij klinisch relevante concentraties geen competitieve remming van CYP3A4/5.

CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6 worden niet geremd door MMAE.

### Eliminatie

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse wordt het conjugaat (acMMAE) hoofdzakelijk geëlimineerd via een specifieke lineaire klarringsroute, met een waarde van 0,9 l/dag. *In-vitro*-onderzoeken met ratten waaraan polatuzumab vedotin (met radioactief gelabelde MMAE) werd toegediend, tonen aan dat het grootste deel van de radioactiviteit wordt uitgescheiden in de feces en dat een kleiner deel van de radioactiviteit wordt uitgescheiden in de urine.

### Pediatrische patiënten

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de farmacokinetiek van polatuzumab vedotin bij pediatrische patiënten (<18 jaar).

### Ouderen

Op basis van farmacokinetische populatieanalyses met patiënten van 19-89 jaar heeft leeftijd geen effect op de farmacokinetiek van acMMAE en ongeconjugeerde MMAE. Op basis van farmacokinetische populatieanalyses werd geen significant verschil in de farmacokinetiek van acMMAE en ongeconjugeerde MMAE waargenomen tussen patiënten <65 jaar (n=394) en patiënten ≥65 jaar (n=495).

### Verminderde nierfunctie

Op basis van farmacokinetische populatieanalyses zijn bij patiënten met een licht verminderde (CrCl 60-89 ml/min, n=361) of matig verminderde (CrCl 30-59 ml/min, n=163) nierfunctie de blootstelling aan acMMAE en de blootstelling aan ongeconjugeerde MMAE vergelijkbaar met die bij

patiënten met een normale nierfunctie ( $\text{CrCl} \geq 90$  ml/min,  $n=356$ ). Er zijn onvoldoende gegevens om de invloed van een ernstig verminderde nierfunctie ( $\text{CrCl}$  15-29 ml/min,  $n=4$ ) op de PK te kunnen beoordelen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten die lijden aan terminaal nierfalen en/of dialyse ondergaan.

#### Verminderde leverfunctie

Op basis van farmacokinetische populatieanalyses is bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie [ASAT of ALAT  $>1,0$  tot  $2,5 \times \text{ULN}$ , of bilirubine  $>1,0$  tot  $1,5 \times \text{ULN}$ ,  $n=133$ ] de blootstelling aan acMMAE vergelijkbaar met die bij patiënten met een normale leverfunctie ( $n=737$ ), maar ligt de AUC voor ongeconjugeerde MMAE niet meer dan 40% hoger dan bij patiënten met een normale leverfunctie.

Er zijn onvoldoende gegevens om de invloed van een matig verminderde leverfunctie (totaal bilirubine  $>1,5-3 \times \text{ULN}$ ,  $n=11$ ) op de PK te kunnen beoordelen. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten die een ernstig verminderde leverfunctie hebben of een levertransplantatie hebben ondergaan.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Systemische toxiciteit

In zowel ratten als cynomolgus apen waren de dominante systemische toxiciteiten gerelateerd aan de toediening van MMAE en polatuzumab vedotin onder andere omkeerbare beenmergtoxiciteit en gerelateerde effecten op de perifere bloedcellen.

#### Genotoxiciteit

Er is geen gericht mutageniteitsonderzoek uitgevoerd met polatuzumab vedotin. MMAE was niet mutageen in de bacteriële terugmutatietest (Ames-test) of de voorwaartse mutatietest met L5178Y-muizenlymfoomcellen.

MMAE was genotoxisch in de micronucleustest met rattenbeenmerg, waarschijnlijk via een aneugeen mechanisme. Dit mechanisme past bij het farmacologische effect van MMAE als een microtubuliverstorend middel.

#### Carcinogeniteit

Er is geen gericht carcinogeniteitsonderzoek uitgevoerd met polatuzumab vedotin en/of MMAE.

#### Verminderde vruchtbaarheid

Er is geen gericht vruchtbaarheidsonderzoek bij dieren uitgevoerd met polatuzumab vedotin. Resultaten van het 4 weken durende onderzoek naar toxiciteit bij ratten duiden er echter op dat polatuzumab vedotin de reproductieve functie en vruchtbaarheid van mannen zou kunnen schaden. Degeneratie van de tubuli seminiferi in de testes herstelde zich niet na een 6 weken durende behandelvrije periode en correleerde met een verlaagd testisgewicht en uitgesproken bevindingen bij herstel necropsie van kleine en/of zachte testes bij mannetjes die  $\geq 2$  mg/kg hadden gekregen.

## Reproductietoxiciteit

Er is geen gericht teratogeniteitsonderzoek bij dieren uitgevoerd met polatuzumab vedotin. Behandeling van drachtige ratten met 0,2 mg/kg MMAE veroorzaakte echter embryoletaliteit en foetale misvormingen (waaronder protrusie van de tong, malrotatie van ledematen, gastroschisis en agnathie). De systemische blootstelling (AUC) bij ratten bij gebruik van een dosering van 0,2 mg/kg MMAE bedraagt circa 50% van de AUC bij patiënten die Polivy kregen in de aanbevolen dosering van 1,8 mg/kg elke 21 dagen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Barnsteenzuur  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)  
Sucrose  
Polysorbaat 20 (E 432)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd of verdund worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende injectieflacon

30 maanden

#### Gereconstitueerde oplossing

Uit microbiologisch oogpunt moet de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de na opening gehanteerde bewaartermijnen en bewaarcondities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker, en zijn deze normaal gesproken niet langer dan 24 uur in de koelkast (2 °C-8 °C), tenzij de reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. De chemische en fysische stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing na opening zijn aangetoond tot 72 uur in de koelkast (2 °C-8 °C) en tot 24 uur bij kamertemperatuur (9 °C-25 °C).

#### Verdunde oplossing

Uit microbiologisch oogpunt moet de bereide oplossing voor infusie onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de na opening gehanteerde bewaartermijnen en bewaarcondities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker, en zijn deze normaal gesproken niet langer dan 24 uur in de koelkast (2 °C-8 °C), tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. De chemische en fysische stabiliteit van de bereide oplossing voor infusie is aangetoond voor de in tabel 7 vermelde termijnen. De verdunde oplossing moet worden weggegooid als de bewaartermijnen overschrijdt die in tabel 7 staan.



**Tabel 7 Termijnen waarvoor de chemische en fysische stabiliteit van de bereide oplossing voor infusie zijn aangetoond**

<b>Oplosmiddel dat gebruikt is voor het bereiden van de oplossing voor infusie</b>	<b>Bewaarcondities voor de oplossing voor infusie<sup>1</sup></b>
Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)	Tot 72 uur in de koelkast (2 °C-8 °C) of tot 4 uur bij kamertemperatuur (9 °C-25 °C)
Natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%)	Tot 72 uur in de koelkast (2 °C-8 °C) of tot 8 uur bij kamertemperatuur (9 °C-25 °C)
5% glucose	Tot 72 uur in de koelkast (2 °C-8 °C) of tot 8 uur bij kamertemperatuur (9 °C-25 °C)

<sup>1</sup> Om de stabiliteit van het product te kunnen waarborgen, mogen de vermelde bewaartermijnen niet overschreden worden.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

##### Polivy 30 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie:

Injectieflacon van 6 ml (kleurloos type 1-glas) afgesloten met een stop (gelamineerd met fluorhars) met aluminium verzegeling met plastic flip-offsluiting, die 30 mg polatuzumab vedotin bevat. Verpakkingsgrootte van één injectieflacon.

##### Polivy 140 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie:

Injectieflacon van 20 ml (kleurloos type 1-glas) afgesloten met een stop (gelamineerd met fluorhars) met aluminium verzegeling met plastic flip-offsluiting, die 140 mg polatuzumab vedotin bevat. Verpakkingsgrootte van één injectieflacon.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

##### Algemene voorzorgsmaatregelen

Polivy bevat een cytotoxische component. Toediening moet gebeuren onder toezicht van een arts met ervaring in het gebruik van cytotoxische stoffen. Procedures voor de correcte hantering en verwijdering van antineoplastische en cytotoxische geneesmiddelen moeten worden gevolgd.

Het gereconstitueerde product bevat geen conserveermiddel en is uitsluitend bestemd voor een enkelvoudige dosis. Het hanteren van dit geneesmiddel moet plaatsvinden onder gepaste aseptische omstandigheden.

Polivy moet voorafgaand aan toediening gereconstitueerd worden met behulp van steriel water voor injecties en verdund worden in een intraveneuze infusiezak die natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injecties of natriumchlorideoplossing 4,5 mg/ml (0,45%) voor injecties of 5% glucose bevat.

De gereconstitueerde oplossing en de oplossing voor infusie mogen niet worden bewaard in de vriezer en niet worden blootgesteld aan direct zonlicht.

### Instructies voor het reconstitueren

- Polivy 30 mg: injecteer met behulp van een steriele spuit langzaam 1,8 ml steriel water voor injecties in de injectieflacon met 30 mg Polivy teneinde een voor een enkelvoudige dosis bestemde oplossing met 20 mg/ml polatuzumab vedotin te verkrijgen. Richt de straal op de wand van de injectieflacon en niet rechtstreeks op de gevriesdroogde cake.
- Polivy 140 mg: injecteer met behulp van een steriele spuit langzaam 7,2 ml steriel water voor injecties in de injectieflacon met 140 mg Polivy teneinde een voor een enkelvoudige dosis bestemde oplossing met 20 mg/ml polatuzumab vedotin te verkrijgen. Richt de straal op de wand van de injectieflacon en niet rechtstreeks op de gevriesdroogde cake.
- Zwenk de injectieflacon zachtjes tot de cake volledig is opgelost. Niet schudden.
- Controleer de gereconstitueerde oplossing op verkleuring en aanwezigheid van deeltjes. De gereconstitueerde oplossing hoort er kleurloos tot enigszins bruin en helder tot enigszins opaalachtig uit te zien en vrij te zijn van zichtbare deeltjes. Gebruik de gereconstitueerde oplossing niet als deze verkleurd is, troebel is of zichtbare deeltjes bevat.

### Instructies voor het verdunnen

1. Polivy moet tot een uiteindelijke concentratie van 0,72-2,7 mg/ml worden verdund in een intraveneuze infusiezak met een minimumvolume van 50 ml die 9 mg/ml natriumchlorideoplossing voor injectie of 4,5 mg/ml natriumchlorideoplossing voor injectie of 5% glucose bevat.
2. Bepaal op basis van de benodigde dosis welk volume nodig is van de 20 mg/ml polatuzumab vedotin bevattende gereconstitueerde oplossing (zie hieronder):

$$\text{Totale Polivy-dosis (ml) voor verdere verdunning} = \frac{\text{Polivy-dosis (mg/kg)} \times \text{lichaamsgewicht patiënt (kg)}}{\text{Concentratie in gereconstitueerde injectieflacon (20 mg/ml)}}$$

3. Trek met behulp van een steriele spuit uit de Polivy-injectieflacon het benodigde volume aan gereconstitueerde oplossing op en verdun dit in de intraveneuze infusiezak. Gooi een eventueel ongebruikt, in de injectieflacon achtergebleven deel, weg.
4. Meng de intraveneuze zak voorzichtig door de zak langzaam te keren. Niet schudden.
5. Controleer de intraveneuze zak op deeltjes en gooi de zak weg als er deeltjes aanwezig zijn.

Vermijd transport van de bereide oplossing voor infusie, aangezien er onder invloed van schudbewegingen aggregatie kan optreden. Als de bereide oplossing voor infusie vervoerd gaat worden, moet de lucht uit de infusiezak worden verwijderd en het transport worden beperkt tot 30 minuten bij kamertemperatuur (9 °C-25 °C) of 24 uur in de koelkast (2 °C-8 °C). Als de lucht verwijderd wordt, moet er een infusieset met een spike met beluchter worden gebruikt om de juiste dosering tijdens de infusie te waarborgen. De totale bewaartijd plus transporttijd van het verdunde product mag de bewaartijd zoals weergegeven in tabel 7 niet overschrijden (zie rubriek 6.3).

Polivy moet worden toegediend via een eigen infuuslijn die voorzien is van een steriel, niet-pyrogeen in-line- of add-onfilter met een lage eiwitbinding (poriegrootte van 0,2 of 0,22 micrometer) en een katheter.

Polivy is verenigbaar met intraveneuze infusiezakken met productcontactoppervlakken van polyvinylchloride (PVC) of polyolefines zoals polyethyleen (PE) en polypropyleen. Bovendien zijn er geen onverenigbaarheden waargenomen met infusiesets en andere infusiehelpmiddelen met productcontactoppervlakken van PVC, PE, polyurethaan, polybutadieen, acrylonitril-butadienstyreen, polycarbonaat, polyetherurethaan, gefluoreerd ethyleenpropyleen of polytetrafluorethyleen en met filtermembranen bestaande uit polyethersulfon of polysulfon.

## Verwijdering

Polivy is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 januari 2020  
Datum van laatste verlenging: 3 december 2021

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Lonza Ltd.  
Lonzastrasse  
CH-3930 Visp  
Zwitserland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Polivy 140 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
polatuzumab vedotin

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 140 mg polatuzumab vedotin.  
Na reconstitutie bevat elke ml 20 mg polatuzumab vedotin.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Barnsteenzuur, natriumhydroxide, sucrose, polysorbaat 20.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning  
Lees voor het gebruik de bijsluiter

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch  
Niet schudden

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP



**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast  
Niet in de vriezer bewaren  
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/19/1388/001

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Polivy 140 mg poeder voor concentraat  
polatuzumab vedotin  
Intraveneus gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

I.V. na reconstitutie en verdunning

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

140 mg

**6. OVERIGE**

Cytotoxisch

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Polivy 30 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
polatuzumab vedotin

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 30 mg polatuzumab vedotin.  
Na reconstitutie bevat elke ml 20 mg polatuzumab vedotin.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Barnsteenzuur, natriumhydroxide, sucrose, polysorbaat 20.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning  
Lees voor het gebruik de bijsluiter

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch  
Niet schudden

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast  
Niet in de vriezer bewaren  
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/19/1388/002

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Polivy 30 mg poeder voor concentraat  
polatuzumab vedotin  
Intraveneus gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

I.V. na reconstitutie en verdunning

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

30 mg

**6. OVERIGE**

Cytotoxisch

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Polivy 30 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie Polivy 140 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie**

polatuzumab vedotin

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Polivy en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel aan u toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Polivy en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Polivy?**

Polivy is een middel tegen kanker dat de werkzame stof “polatuzumab vedotin” bevat.

Het wordt altijd samen met andere middelen tegen kanker gebruikt – zie hieronder "Met welke andere middelen wordt Polivy gegeven?".

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Polivy wordt gegeven om “diffuus grootcellig B-cellymfoom” te behandelen dat niet eerder is behandeld.

Polivy wordt ook gegeven om “diffuus grootcellig B-cellymfoom” te behandelen dat is teruggekomen of niet is verbeterd:

- na minimaal één eerdere behandeling, en
- wanneer u geen stamceltransplantatie kunt krijgen.

“Diffuus grootcellig B-cellymfoom” is een vorm van kanker die ontstaat vanuit B-lymfocyten die ook B-cellen worden genoemd. Dit is een type bloedcellen.

##### **Hoe werkt dit middel?**

Dit middel bevat een “monoklonaal antilichaam” en een stof die kankercellen kan doden en “MMAE” wordt genoemd.

- Het “monoklonaal antilichaam”-deel van dit middel bindt aan een herkenningspunt op B-cellen.
- Wanneer het eenmaal gebonden is aan de B-cellen laat het geneesmiddel de stof “MMAE” los in de B-cellen en doodt het de B-cellen.

## **Met welke andere middelen wordt Polivy gegeven?**

Polivy wordt gegeven in combinatie met andere middelen tegen kanker:

- rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine en prednison voor “diffuus grootcellig B-cellymfoom” dat niet eerder is behandeld.
- rituximab en bendamustine voor “diffuus grootcellig B-cellymfoom” dat is teruggekomen of niet is verbeterd, na minimaal één eerdere behandeling – en wanneer u geen stamceltransplantatie kunt krijgen.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet krijgen?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft op dit moment een ernstige actieve infectie.

Als het bovenstaande op u van toepassing is, dan mag u dit middel niet krijgen. Overleg in geval van twijfel met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt als een van de onderstaande situaties op u van toepassing is (of als u twijfelt):

- U heeft wel eens problemen met uw hersenen of zenuwen gehad zoals:
  - geheugenproblemen
  - moeite met bewegen of met de gevoelswaarneming in uw lichaam, zoals gevoel van speld- en naaldprikken, branderigheid, pijn en ongemak zelfs bij lichte aanraking
  - problemen met het gezichtsvermogen.
- U heeft wel eens leverproblemen gehad.
- U denkt dat u op dit moment een infectie heeft of u heeft in het verleden langdurige of terugkerende infecties zoals herpes gehad (zie 'Infecties' in rubriek 4).
- U krijgt binnenkort een vaccinatie of u weet dat u in de nabije toekomst een nodig heeft.

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u Polivy krijgt als een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is (of als u daarover twijfelt).

### **Let op de volgende bijwerkingen**

Polivy kan enkele ernstige bijwerkingen veroorzaken die u direct moet melden bij uw arts of verpleegkundige als u ze krijgt. Dit zijn onder andere:

#### **Myelosuppressie**

Myelosuppressie is een aandoening waarbij de aanmaak van bloedcellen verminderd is. Dit leidt tot een afname van het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes. Uw arts zal bloedonderzoeken doen om het aantal bloedcellen te controleren.

Laat het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk weten als u:

- last krijgt van koude rillingen of gaat bibberen
- koorts heeft
- hoofdpijn heeft
- zich moe voelt
- last krijgt van duizeligheid



- er bleek uitziet
- een ongewone bloeding heeft, een onderhuidse bloeditstorting heeft, na een bloedafname langer bloedt dan normaal, of last heeft van bloedend tandvlees.

### **Perifere neuropathie**

Laat het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk weten als u last krijgt van een verandering in de gevoeligheid van uw huid, vooral in uw handen of voeten, zoals:

- een doof gevoel
- tintelingen
- een branderig gevoel
- pijn
- een onaangenaam gevoel of zwakte
- loopproblemen.

Had u een of meer van deze klachten al vóór uw behandeling met Polivy? Laat het uw arts dan direct weten als u een verandering in deze klachten opmerkt.

Heeft u klachten die komen door perifere neuropathie? Dan kan uw arts uw dosis verlagen.

### **Infecties**

Klachten die komen door infecties kunnen per persoon verschillen. Laat het uw arts of verpleegkundige direct weten als u klachten krijgt die horen bij een infectie, zoals:

- koorts
- hoesten
- pijn op de borst
- vermoeidheid
- pijnlijke huiduitslag
- keelpijn
- een brandende pijn bij het plassen
- zich zwak of algemeen onwel voelen.

### **Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (ook wel PML genoemd)**

PML is een heel zeldzame en levensbedreigende infectie in de hersenen. PML is gemeld bij één patiënt die behandeld werd met Polivy in combinatie met bendamustine en een ander geneesmiddel met de naam obinutuzumab.

Laat het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk weten als u last krijgt van:

- geheugenverlies
- spraakproblemen
- loopproblemen
- problemen met uw gezichtsvermogen.

Had u een of meer van deze klachten al vóór uw behandeling met Polivy? Laat het uw arts dan onmiddellijk weten als u een verandering in deze klachten opmerkt. Misschien heeft u medische behandeling nodig.

### **Tumorlyssyndroom (ook wel TLS genoemd)**

Bij sommige mensen kunnen ongewone waarden van bepaalde stoffen in het bloed (zoals kalium en urinezuur) ontstaan door de snelle afbraak van kankercellen tijdens de behandeling. Dit wordt “tumorlyssyndroom” (TLS) genoemd. Uw arts, apotheker of verpleegkundige zal bloedonderzoeken doen om u op deze aandoening te controleren.

## **Infusiegerelateerde reacties**

Infusiegerelateerde reacties, allergische of anafylactische reacties (een heftige reactie van uw lichaam door een erge allergie) kunnen ontstaan. Uw arts of verpleegkundige zal u controleren op bijwerkingen tijdens de infusie en 30 tot 90 minuten daarna. Als u een ernstige reactie krijgt kan uw arts de behandeling met Polivy stoppen.

## **Leverschade**

Dit middel kan ontsteking van of schade aan cellen in de lever veroorzaken waardoor de normale werking van de lever kan worden aangetast. Beschadigde levercellen kunnen bepaalde stoffen (leverenzymen en bilirubine) in grote hoeveelheden weglekken naar de bloedbaan en deze kunnen worden gemeten bij bloedonderzoek.

Meestal zult u hier geen klachten door krijgen, maar u moet het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk laten weten als u last krijgt van:

- gelige verkleuring van uw huid en uw oogwit (geelzucht).

Uw arts zal voorafgaand aan de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling uw bloed onderzoeken om uw leverfunctie te controleren.

## **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit middel mag niet worden gebruikt bij kinderen of jongeren tot 18 jaar. Er is namelijk geen informatie beschikbaar over het gebruik van dit middel in deze leeftijdscategorie.

## **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

### **Andere geneesmiddelen en vaccins**

Gebruikt u naast Polivy nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen en voor kruidengeneesmiddelen.

Krijgt u binnenkort een vaccinatie of weet u dat u er binnenkort een nodig heeft? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.

### **Anticonceptie (vrouwen en mannen)**

Bent u een vrouw die zwanger kan worden? Dan moet u effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en tot 9 maanden na de laatste dosis van Polivy.

Mannen moeten anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en tot 6 maanden na de laatste dosis van Polivy.

### **Zwangerschap**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Het is belangrijk dat u dit vóór en tijdens de behandeling aan uw arts laat weten. Dit middel kan namelijk schadelijk zijn voor de gezondheid van uw baby.

U mag dit middel niet gebruiken als u zwanger bent, tenzij u en uw arts besluiten dat het voordeel voor u zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor de ongeboren baby.

## **Borstvoeding**

Geef geen borstvoeding tijdens uw behandeling met Polivy en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis, omdat kleine hoeveelheden van dit middel in uw melk kunnen komen.

## **Vruchtbaarheid**

Mannen wordt aangeraden om spermamonsters te laten bewaren en op te laten slaan voordat de behandeling begint met dit middel.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Polivy heeft geringe invloed op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om te fietsen en gereedschappen te gebruiken of machines te bedienen.

- Krijgt u een reactie op het infuus of zenuwshade of voelt u zich moe, zwak of duizelig (zie rubriek 4)? Dan mag u niet rijden, fietsen, gereedschappen gebruiken of machines bedienen tot de reactie is verdwenen.

Zie rubriek 4 voor meer informatie over de bijwerkingen.

## **Polivy bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natrium-vrij’ is.

## **3. Hoe wordt dit middel aan u toegediend?**

Dit geneesmiddel wordt toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft om dit soort behandelingen te geven.

Het wordt gegeven in een ader, als een 90 minuten durend druppelinfuus.

## **Hoeveel van dit middel krijgt u?**

De dosis die u van dit middel krijgt, hangt af van uw lichaamsgewicht.

- De gebruikelijke startdoserings van dit middel is 1,8 mg per kilogram van uw lichaamsgewicht.
- Als u perifere neuropathie heeft, kan uw arts uw dosis verlagen.

## **Hoe vaak krijgt u dit middel?**

- Elke kuur duurt 21 dagen.
- U krijgt 6 behandelkuren met Polivy in combinatie met andere middelen.

## **Met welke andere middelen wordt Polivy gegeven?**

- rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine en prednison voor “diffuus grootcellig B-cellymfoom” dat niet eerder is behandeld, of
- rituximab en bendamustine voor “diffuus grootcellig B-cellymfoom” dat is teruggekomen of niet is verbeterd, na minimaal één eerdere behandeling – en wanneer u geen stamceltransplantatie kunt krijgen.

## **Heeft u een dosis van dit middel overgeslagen?**

- Heeft u een afspraak overgeslagen? Maak dan onmiddellijk een nieuwe afspraak.
- Voor een zo goed mogelijke werking van de behandeling is het heel belangrijk om geen dosis over te slaan.

## **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Stop niet met de behandeling met dit middel, tenzij u dit met uw arts heeft overlegd. Als u stopt met de behandeling, kan uw ziekte namelijk verergeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen werden gemeld met dit geneesmiddel:

### **Ernstige bijwerkingen**

Laat het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk weten als u een van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt, want misschien heeft u dan met spoed medische behandeling nodig. Bij deze bijwerkingen kan het gaan om nieuwe klachten of om een verandering in klachten die u op dit moment al heeft.

- infusiegerelateerde reacties – uw arts zal u controleren op deze bijwerking tijdens de infusie en gedurende 30 tot 90 minuten daarna
- koorts en koude rillingen
- huiduitslag/netelroos
- ernstige infecties
- longontsteking (pneumonie)
- herpesinfectie
- virusinfecties
- infectie van de bovenste luchtwegen
- huidinfectie
- urineweginfectie
- ongewone bloeding of blauwe plek onder de huid
- geheugenverlies, moeite met praten, moeite met lopen of problemen met uw zicht
- gele verkleuring van uw huid of het wit van uw ogen
- kortademigheid en moeite met ademen

### **Andere bijwerkingen**

Laat het uw arts of verpleegkundige weten als u een van de onderstaande bijwerkingen krijgt:

**Zeer vaak:** komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- longontsteking (pneumonie)
- loopneus, niezen, keelpijn en hoesten (infectie van de bovenste luchtwegen)
- gevoelloosheid, tintelingen, een brandend gevoel, pijn, ongemak of zwakte en/of loopproblemen (perifere neuropathie)
- koorts
- hoesten
- overgeven
- diarree of verstopping
- zweren of ontsteking van de slijmvliezen in de mond en/of darmen (mucositis)
- misselijkheid
- buikpijn
- vermoeidheid

- geen eetlust
- gewichtsverlies
- infusiegerelateerde reacties
- verkoudheid
- haaruitval
- veranderingen zichtbaar in bloedonderzoeken:
  - laag aantal van alle soorten witte bloedcellen (gecombineerd)
  - laag aantal neutrofielen (een type witte bloedcellen) met of zonder koorts
  - laag aantal bloedplaatjes (een type bloedcel die uw bloed helpt te stollen)
  - bloedarmoede (laag aantal rode bloedcellen)
  - lage hoeveelheid kalium in het bloed (hypokaliëmie)

**Vaak:** komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- ernstige infecties (bloedvergiftiging, ook wel sepsis genoemd)
- urineweginfectie
- virusinfecties
- herpesinfectie
- huidinfectie
- longontsteking
- kortademigheid en moeite met ademen
- duizeligheid
- vocht vasthouden waardoor uw onderbenen en handen opzwellen (perifeer oedeem)
- verhoogde hoeveelheid transaminasen (een bepaald type enzymen)
- gewrichtspijn
- jeuk
- koude rillingen
- huiduitslag
- droge huid
- spierpijn
- veranderingen zichtbaar in bloedonderzoeken:
  - laag aantal van alle bloedcellen (pancytopenie)
  - laag aantal lymfocyten (een type witte bloedcellen)
  - lage hoeveelheid fosfaat in het bloed (hypofosfatemie)
  - lage hoeveelheid calcium in het bloed (hypocalciëmie)
  - lage hoeveelheid albumine in het bloed (hypoalbuminemie)
  - hoge hoeveelheid van het enzym lipase in het bloed

**Soms:** komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- wazig zien

Krijgt u een van bovenstaande bijwerkingen? Laat het uw arts of verpleegkundige dan direct weten.

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in de bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Polivy zal door de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden bewaard in het ziekenhuis of de kliniek. Voor het bewaren van dit middel gelden de onderstaande instructies.

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).
- Niet in de vriezer bewaren.
- Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is polatuzumab vedotin.
- Polivy 30 mg: elke injectieflacon bevat 30 milligram (mg) polatuzumab vedotin.
- Polivy 140 mg: elke injectieflacon bevat 140 milligram (mg) polatuzumab vedotin.
- Na de bereiding (reconstitutie) bevat elke milliliter (ml) 20 mg polatuzumab vedotin.
- De andere stoffen in dit middel zijn: barnsteenzuur, natriumhydroxide, sucrose, polysorbaat 20 (E 432). Zie 'Polivy bevat natrium' in rubriek 2.

### Hoe ziet Polivy eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Polivy poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie is een wit tot enigszins grijswit plakje poeder dat in een glazen injectieflacon zit.

Elke verpakking van dit middel bevat één injectieflacon.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 6 7039831

**Magyarország**

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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu/>.



-----  
De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Procedures voor de juiste verwerking en afvoer van antikankermiddelen moeten worden gevolgd.

#### Instructies voor het reconstitueren

- Polivy 30 mg: injecteer met behulp van een steriele spuit langzaam 1,8 ml steriel water voor injecties in de injectieflacon met 30 mg Polivy teneinde een voor een enkelvoudige dosis bestemde oplossing met 20 mg/ml polatuzumab vedotin te verkrijgen. Richt de straal op de wand van de injectieflacon en niet rechtstreeks op de gevriesdroogde cake.
- Polivy 140 mg: injecteer met behulp van een steriele spuit langzaam 7,2 ml steriel water voor injecties in de injectieflacon met 140 mg Polivy teneinde een voor een enkelvoudige dosis bestemde oplossing met 20 mg/ml polatuzumab vedotin te verkrijgen. Richt de straal op de wand van de injectieflacon en niet rechtstreeks op de gevriesdroogde cake.
- Zwenk de injectieflacon zachtjes tot de cake volledig is opgelost. Niet schudden.
- Controleer de gereconstitueerde oplossing op verkleuring en aanwezigheid van deeltjes. De gereconstitueerde oplossing hoort er kleurloos tot enigszins bruin en helder tot enigszins opaalachtig uit te zien en vrij te zijn van zichtbare deeltjes. Gebruik de gereconstitueerde oplossing niet als deze verkleurd is, troebel is of zichtbare deeltjes bevat.

#### Instructies voor het verdunnen

1. Polivy moet tot een uiteindelijke concentratie van 0,72-2,7 mg/ml worden verdund in een intraveneuze infusiezak met een minimumvolume van 50 ml die 9 mg/ml natriumchlorideoplossing voor injectie of 4,5 mg/ml natriumchlorideoplossing voor injectie of 5% glucose bevat.
2. Bepaal op basis van de benodigde dosis welk volume nodig is van de 20 mg/ml polatuzumab vedotin bevattende gereconstitueerde oplossing (zie hieronder):

$$\text{Totale Polivy-dosis (ml) voor verdere verdunning} = \frac{\text{Polivy-dosis (mg/kg)} \times \text{lichaamsgewicht patiënt (kg)}}{\text{Concentratie in gereconstitueerde injectieflacon (20 mg/ml)}}$$

3. Trek met behulp van een steriele spuit uit de Polivy-injectieflacon het benodigde volume aan gereconstitueerde oplossing op en verdun dit in de intraveneuze infusiezak. Gooi een eventueel ongebruikt, in de injectieflacon achtergebleven deel, weg.
4. Meng de intraveneuze zak voorzichtig door de zak langzaam te keren. Niet schudden.
5. Controleer de intraveneuze zak op deeltjes en gooi de zak weg als er deeltjes aanwezig zijn.

#### Gereconstitueerde oplossing

Uit microbiologisch oogpunt moet de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de na opening gehanteerde bewaartermijnen en bewaarcondities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker, en zijn deze normaal gesproken niet langer dan 24 uur in de koelkast (2 °C-8 °C), tenzij de reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. De chemische en fysieke stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing na opening zijn aangetoond tot 72 uur in de koelkast (2 °C – 8 °C) en tot 24 uur bij kamertemperatuur (9 °C-25 °C).

## Verdunde oplossing

Uit microbiologisch oogpunt moet de bereide oplossing voor infusie onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de na opening gehanteerde bewaartermijnen en bewaarcondities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker, en zijn deze normaal gesproken niet langer dan 24 uur in de koelkast (2 °C-8 °C), tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. De chemische en fysieke stabiliteit van de bereide oplossing voor infusie is aangetoond voor de in tabel 1 vermelde termijnen. De verdunde oplossing moet worden weggegooid als de bewaarduur de termijnen overschrijdt die in tabel 1 staan.

**Tabel 1 Termijnen waarvoor de chemische en fysieke stabiliteit van de bereide oplossing voor infusie zijn aangetoond**

<b>Oplosmiddel dat gebruikt is voor het bereiden van de oplossing voor infusie</b>	<b>Bewaarcondities voor de oplossing voor infusie<sup>1</sup></b>
Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)	Tot 72 uur in de koelkast (2 °C-8 °C) of tot 4 uur bij kamertemperatuur (9 °C-25 °C)
Natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%)	Tot 72 uur in de koelkast (2 °C-8 °C) of tot 8 uur bij kamertemperatuur (9 °C-25 °C)
5% glucose	Tot 72 uur in de koelkast (2 °C-8 °C) of tot 8 uur bij kamertemperatuur (9 °C-25 °C)

<sup>1</sup> Om de stabiliteit van het product te kunnen waarborgen, mogen de vermelde bewaartermijnen niet overschreden worden.