

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Polivy 30 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.  
Polivy 140 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### Polivy 30 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett ta' trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 30 mg ta' polatuzumab vedotin. Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ikun fih 20 mg ta' polatuzumab vedotin.

### Polivy 140 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett ta' trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 140 mg ta' polatuzumab vedotin.

Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ikun fih 20 mg ta' polatuzumab vedotin.

Polatuzumab vedotin huwa konjugat ta' antikorp u mediċina magħmul mis-sustanza antimitotika monomethyl auristatin E (MMAE) ikkonjugata b' mod kovalenti ma' antikorp monoklonali mmirat lejn CD79b (immunoglobulina G1 [IgG1 - *immunoglobulin G1*] umanizzata rikombinanti, magħmula f' ċelluli tal-Ovarju tal-Ħamster Ċiniż permezz ta' teknoloġija rikombinanti tad-DNA).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat).

Trab ipressat lajofilizzat, minn abjad għal abjad fil-griż.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Polivy flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (R-CHP) huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b' limfoma taċ-ċellula B kbira diffuża (DLBCL - *diffuse large B-cell lymphoma*) li ma gietx ittrattata fil-passat.

Polivy flimkien ma' bendamustine u rituximab huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b' limfoma taċ-ċellula B kbira diffuża (DLBCL - *diffuse large B-cell lymphoma*) li rkadiet/reżistenti li mhumiex kandidati għal trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetiči.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Polivy għandu jingħata biss taħt is-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fid-dijanjożi u fit-trattament ta' pazjenti bil-kanċer.

## Požologija

### **Limfoma tač-ċellula B kbira diffuża**

#### *Pazjenti li ma ġewx ittrattati fil-passat*

Id-doża rakkomandata ta' Polivy hija ta' 1.8 mg/kg, mogħtija bhala infużjoni fil-vini kull 21 jum flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (R-CHP) għal 6 ċikli. Polivy, rituximab, cyclophosphamide u doxorubicin jistgħu jingħataw fi kwalunkwe ordni fil-Jum 1 wara l-ghoti ta' prednisone. Prednisone jingħata fil-Jiem 1-5 ta' kull ċiklu. Iċ-Ċikli 7 u 8 jikkonsistu f'rituximab bhala monoterapija.

Irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC - *summary of product characteristics*) tas-sustanzi ta' kimoterapija mogħtija flimkien ma' Polivy għall-pazjenti b'DLBCL li ma ġietx ittrattata fil-passat.

#### *Pazjenti li rkadew jew rezistenti*

Id-doża rakkomandata ta' Polivy hija ta' 1.8 mg/kg, mogħtija bhala infużjoni fil-vini kull 21 jum flimkien ma' bendamustine u rituximab għal 6 ċikli. Polivy, bendamustine u rituximab jistgħu jingħataw fi kwalunkwe ordni fil-Jum 1 ta' kull ċiklu. Meta jingħataw ma' Polivy, id-doża rakkomandata ta' bendamustine hija ta' 90 mg/m<sup>2</sup>/jum fil-Jum 1 u l-Jum 2 ta' kull ċiklu u d-doża rakkomandata ta' rituximab hija ta' 375 mg/m<sup>2</sup> fil-Jum 1 ta' kull ċiklu. Minhabba esperjenza klinika limitata f'pazjenti ttrattati b'1.8 mg/kg ta' Polivy b'doża totali ta' > 240 mg, huwa rakkomandat li ma tinqabiżx id-doża ta' 240 mg/ċiklu.

#### *Pazjenti li ma ġewx ittrattati fil-passat u li rkadew jew rezistenti*

Jekk mhux diġà mmedikati minn qabel, għandha tingħata medikazzjoni minn qabel b'antistamina u mediċina kontra d-deni lill-pazjenti qabel Polivy.

#### *Doži ttardjati jew maqbuża*

Jekk tinqabeż doża ppjanata ta' Polivy, din għandha tingħata malajr kemm jista' jkun u l-iskeda tal-ghoti għandha tiġi aġġustata biex jinżamm l-intervall ta' 21 jum bejn id-doži.

#### *Modifiki fid-doża*

Ir-rata tal-infużjoni ta' Polivy għandha titbaxxa jew tiġi interrotta jekk il-pazjent jiżviluppa reazzjoni relatata mal-infużjoni. Polivy għandu jitwaqqaf immedjatement u b'mod permanenti jekk il-pazjent ikollu reazzjoni ta' periklu għall-ħajja.

Hemm modifiki fid-doża potenzjali differenti għal Polivy f'pazjenti b'DLBCL li ma ġietx ittrattata fil-passat u f'dawk li rkadew jew rezistenti.

Għall-modifiki fid-doża biex tiġi mmanigġjata newropatija periferali (sezzjoni 4.4) ara t-Tabella 1 hawn taħt.

**Tabella 1 Modifiki fid-doża ta' Polivy ghal newropatija periferali (PN - *peripheral neuropathy*)**

Indikazzjoni	Severità ta' PN fil-Jum 1 ta' kwalunkwe ċiklu	Modifika fid-doża
DLBCL li ma gietx ittrattata fil-passat	Grad 2 <sup>a</sup>	<p>Newropatija sensorja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Naqqas Polivy għal 1.4 mg/kg.</li> <li>• Jekk Grad 2 jippersisti jew jerga' jsehħ fil-Jum 1 ta' ċiklu futur, naqqas Polivy għal 1.0 mg/kg.</li> <li>• Jekk diġà b' doża ta' 1.0 mg/kg u Grad 2 isehħ fil-Jum 1 ta' ċiklu futur, waqqaf Polivy.</li> </ul> <p>Newropatija motorja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tagħtix id-dożaġġ ta' Polivy qabel titjib għal Grad ≤ 1.</li> <li>• Erga' ibda Polivy fiċ-ċiklu li jmiss b' doża ta' 1.4 mg/kg.</li> <li>• Jekk diġà b' doża ta' 1.4 mg/kg u Grad 2 isehħ fil-Jum 1 ta' ċiklu futur, tagħtix id-dożaġġ ta' Polivy qabel titjib għal Grad ≤ 1. Erga' ibda Polivy b' doża ta' 1.0 mg/kg.</li> <li>• Jekk diġà b' doża ta' 1.0 mg/kg u Grad 2 isehħ fil-Jum 1 ta' ċiklu futur, waqqaf Polivy.</li> </ul> <p>F'każ ta' newropatija sensorja u motorja fl-istess hin, segwi r-rakkomandazzjoni tal-aktar restrizzjoni severa hawn fuq.</p>
	Grad 3 <sup>a</sup>	<p>Newropatija sensorja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tagħtix id-dożaġġ ta' Polivy qabel titjib għal Grad ≤ 2.</li> <li>• Naqqas Polivy għal 1.4 mg/kg.</li> <li>• Jekk diġà b' doża ta' 1.4 mg/kg, naqqas Polivy għal 1.0 mg/kg. Jekk diġà b' doża ta' 1.0 mg/kg, waqqaf Polivy.</li> </ul> <p>Newropatija motorja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tagħtix id-dożaġġ ta' Polivy qabel titjib għal Grad ≤ 1.</li> <li>• Erga' ibda Polivy fiċ-ċiklu li jmiss b' doża ta' 1.4 mg/kg.</li> <li>• Jekk diġà b' doża ta' 1.4 mg/kg u jsehħ Grad 2-3, tagħtix id-dożaġġ ta' Polivy qabel titjib għal Grad ≤ 1. Erga' ibda Polivy b' doża ta' 1.0 mg/kg.</li> <li>• Jekk diġà b' doża ta' 1.0 mg/kg u jsehħ Grad 2-3, waqqaf Polivy.</li> </ul> <p>F'każ ta' newropatija sensorja u motorja fl-istess hin, segwi r-rakkomandazzjoni tal-aktar restrizzjoni severa hawn fuq.</p>
	Grad 4	Waqqaf Polivy.
R/R DLBCL	Grad 2–3	<p>Tagħtix id-dożaġġ ta' Polivy qabel titjib għal ≤ Grad 1.</p> <p>Jekk ikun hemm irkupru għal Grad ≤ 1 fil-Jum 14 jew qabel, erga' ibda Polivy b' doża mnaqqsa b' mod permanenti ta' 1.4 mg/kg.</p> <p>Jekk diġà sar tnaqqis fid-doża għal 1.4 mg/kg, waqqaf Polivy.</p> <p>Jekk ma jkunx hemm irkupru għal Grad ≤ 1 fil-Jum 14 jew qabel, waqqaf Polivy.</p>
	Grad 4	Waqqaf Polivy.

<sup>a</sup> R-CHP jista' jibqa' jinghata.

Għall-modifiki fid-doża biex tiġi mmaniġġjata majelosoppressjoni (sezzjoni 4.4) ara t-Tabella 2 hawn taħt.

**Tabella 2 Modifiki fid-doża ta' Polivy, kimoterapija u rituximab biex tiġi mmaniġġjata majelosoppressjoni**

Indikazzjoni	Severità ta' majelosoppressjoni fil-Jum 1 ta' kwalunkwe ċiklu	Modifika fid-doża
DLBCL li ma gietx ittrattata fil-passat	Newtrogenija ta' Grad 3–4	<p>Tagħti l-ebda trattament qabel ma l-ANC* jirkupra għal &gt; 1000/μL.</p> <p>Jekk l-ANC jirkupra għal &gt; 1000/μL fil-Jum 7 jew qabel, erġa' ibda t-trattament kollu mingħajr l-ebda tnaqqis fid-doża.</p> <p>Jekk l-ANC jirkupra għal &gt; 1000/μL wara l-Jum 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• erġa' ibda t-trattament kollu; ikkunsidra tnaqqis fid-doża ta' cyclophosphamide u/jew ta' doxorubicin b'25-50%.</li> <li>• jekk cyclophosphamide u/jew doxorubicin diġà tnaqqsu b'25%, ikkunsidra li tnaqqas sustanza waħda jew it-tnejn għal 50%.</li> </ul>
	Tromboċitopenija ta' Grad 3–4	<p>Tagħti l-ebda trattament qabel ma l-plejtlits jirkupraw għal &gt; 75,000/μL.</p> <p>Jekk il-plejtlits jirkupraw għal &gt; 75,000/μL fil-Jum 7 jew qabel, erġa' ibda t-trattament kollu mingħajr l-ebda tnaqqis fid-doża.</p> <p>Jekk il-plejtlits jirkupraw għal &gt; 75,000/μL wara l-Jum 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• erġa' ibda t-trattament kollu; ikkunsidra tnaqqis fid-doża ta' cyclophosphamide u/jew ta' doxorubicin b'25-50%.</li> <li>• jekk cyclophosphamide u/jew doxorubicin diġà tnaqqsu b'25%, ikkunsidra li tnaqqas sustanza waħda jew it-tnejn għal 50%.</li> </ul>
R/R DLBCL	Newtrogenija ta' Grad 3–4 <sup>1</sup>	<p>Tagħti l-ebda trattament qabel ma l-ANC jirkupra għal &gt; 1000/μL.</p> <p>Jekk l-ANC jirkupra għal &gt; 1000/μL nhar jew qabel il-Jum 7, erġa' ibda t-trattament kollu mingħajr l-ebda tnaqqis addizzjonali fid-doża.</p> <p>Jekk l-ANC jirkupra għal &gt; 1000/μL wara l-Jum 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• erġa' ibda t-trattament kollu bi tnaqqis fid-doża ta' bendamustine minn 90 mg/m<sup>2</sup> għal 70 mg/m<sup>2</sup> jew minn 70 mg/m<sup>2</sup> għal 50 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>• jekk diġà sar tnaqqis fid-doża ta' bendamustine għal 50 mg/m<sup>2</sup>, waqqaf it-trattament kollu.</li> </ul>

Indikazzjoni	Severità ta' majelosoppressjoni fil-Jum 1 ta' kwalunkwe ċiklu	Modifika fid-doża
	Tromboċitopenija ta' Grad 3-4 <sup>1</sup>	<p>Tagħti l-ebda trattament qabel ma l-plejtlits jirkupraw għal &gt; 75,000/μL.</p> <p>Jekk il-plejtlits jirkupraw għal &gt; 75,000/μL nhar jew qabel il-Jum 7, erga' ibda t-trattament kollu mingħajr l-ebda tnaqqis fid-doża.</p> <p>Jekk il-plejtlits jirkupraw għal &gt; 75,000/μL wara l-Jum 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• erga' ibda t-trattament kollu bi tnaqqis fid-doża ta' bendamustine minn 90 mg/m<sup>2</sup> għal 70 mg/m<sup>2</sup> jew minn 70 mg/m<sup>2</sup> għal 50 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>• jekk diġà sar tnaqqis fid-doża ta' bendamustine għal 50 mg/m<sup>2</sup>, waqqaf it-trattament kollu.</li> </ul>

<sup>1</sup>Jekk il-kawża primarja tkun minhabba limfoma, id-doża ta' bendamustine jista' jkun li ma jkunx hemm bżonn li titnaqqas.

\*ANC: *absolute neutrophil count* (għadd assolut ta' newtrofili)

Għall-modifika fid-doża biex jiġu mmaniġġjati Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni (sezzjoni 4.4) ara t-Tabella 3 hawn taħt.

**Tabella 3 Modifika fid-doża ta' Polivy għal Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni (IRRs - *Infusion-related reactions*)**

Indikazzjoni	Severità ta' IRR fil-Jum 1 ta' kwalunkwe ċiklu	Modifika fid-doża
DLBCL li ma gietx ittrattata fil-passat u R/R	IRR ta' Grad 1-3	<p>Waqqaf l-infuzjoni ta' Polivy u aġti trattament ta' sostenn.</p> <p>Għall-ewwel każ ta' tharhir, bronkospażmu, jew urtikarja generalizzata ta' Grad 3, waqqaf Polivy għalkollox.</p> <p>Għal tharhir jew urtikarja ta' Grad 2 rikorrenti, jew għal rikorrenza ta' kwalunkwe sintomu ta' Grad 3, waqqaf Polivy għalkollox.</p> <p>Inkella, malli s-sintomi jgħaddu għalkollox, tista' terġa' tinbeda infuzjoni f' 50% tar-rata miksuba qabel l-interruzzjoni. Fin-nuqqas ta' sintomi relatati mal-infuzjoni, ir-rata tal-infuzjoni tista' tiżdied b'żidiet ta' 50 mg/siegħa kull 30 minuta.</p> <p>Għaċ-ċiklu li jmiss, aġti infuzjoni ta' Polivy fuq medda ta' 90 minuta. Jekk ma sseħx reazzjoni relatata mal-infuzjoni, l-infuzjonijiet sussegwenti jistgħu jingħataw fuq medda ta' 30 minuta. Aġti medikazzjoni minn qabel għaċ-ċikli kollha.</p>
	IRR ta' Grad 4	<p>Waqqaf l-infuzjoni ta' Polivy immedjatament.</p> <p>Aġti trattament ta' sostenn.</p> <p>Waqqaf Polivy għalkollox.</p>

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Polivy f'pazjenti f'età ta' ≥ 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-kliwi*

Mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Polivy f'pazjenti bi tneħhija tal-kreatinina (CrCl - *creatinine clearance*) ta' ≥ 30 mL/min. Ma gietx determinata doża rakkomandata għal pazjenti b'CrCl ta' < 30 mL/min minhabba *data* limitata.

### *Indeboliment tal-fwied*

L-ghoti ta' Polivy f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied (bilirubina oghla minn  $1.5 \times$  il-limitu ta' fuq tan-normal [ULN - *upper limit of normal*]) għandu jiġi evitat.

Mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża tal-bidu meta Polivy jingħata lil pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (bilirubina oghla mill-ULN sa  $1.5 \times$  ULN jew inqas jew aspartate transaminase [AST] oghla mill-ULN).

Fil-popolazzjoni studjata b'indeboliment ħafif tal-fwied (iddefinit bħala AST jew ALT  $> 1.0$  sa  $2.5 \times$  ULN jew bilirubina totali  $> 1.0$  sa  $1.5 \times$  ULN), kien hemm żieda ta' mhux aktar minn 40% fl-esponiment għal MMAE mhux ikkonjugata, li ma tqisix bħala klinikament sinifikanti.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja fit-tfal u l-adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Polivy huwa għal użu fil-vini.

Id-doża inizjali ta' Polivy għandha tingħata bħala infużjoni fil-vini fuq medda ta' 90 minuta. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal IRRs/reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva matul l-infużjoni u għal mill-inqas 90 minuta wara t-tlestija tad-doża inizjali.

Jekk l-infużjoni preċedenti kienet ittollerata tajjeb, id-doża sussegwenti ta' Polivy tista' tingħata bħala infużjoni ta' 30 minuta u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati matul l-infużjoni u għal mill-inqas 30 minuta wara t-tlestija tal-infużjoni.

Polivy għandu jiġi rikostitwit u dilwit bl-użu ta' teknika asettika taħt is-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa. Dan għandu jingħata bħala infużjoni fil-vini permezz ta' pajp tal-infużjoni ddedikat mgħammar b' filtru fil-pajp jew miżjud sterili, mhux piroġeniku u b'livell baxx ta' rbit mal-proteini (daqs tal-pori ta' 0.2 jew 0.22 mikrometru) u kateter. Polivy m'għandux jingħata bħala injezzjoni rapida jew bolus fil-vini.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

*Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali*

Polivy fih komponent ċitotossiku li jintrabat b'mod kovalenti mal-antikorp monoklonali. Segwi l-proċedura applikabbli għall-immaniġġar u r-rimi xierqa (ara sezzjoni 6.6).

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Infezzjonijiet severi attivi (ara sezzjoni 4.4).

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### Traċċabbiltà

Sabiex tittejjeb it-traċċabbiltà tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem tal-kummerċ u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

### Majelosoppressjoni

Ġew irrappurtati newtopenija u newtopenija bid-deni serji u severi f' pazjenti ttrattati b'Polivy sa mill-ewwel ċiklu ta' trattament. L-ġhoti profilattiku ta' fattur li jstimola l-kolonja tal-granuloċiti (G-CSF - *granulocyte colony stimulating factor*) kien meħtieġ waqt l-iżvilupp kliniku u għandu jiġi kkunsidrat. Jistgħu jseħħu wkoll tromboċitopenija jew anemija ta' Grad 3 jew 4 b'Polivy. L-għadd tad-demem shih għandu jiġi mmonitorjat qabel kull doża ta' Polivy. Għandhom jitqiesu monitoraġġ fil-laboratorju aktar frekwenti u/jew dewmien jew waqfien ta' Polivy għal pazjenti b'newtopenija u/jew tromboċitopenija ta' Grad 3 jew Grad 4 (ara sezzjoni 4.2).

### Newropatija periferali (PN - *peripheral neuropathy*)

Ġiet irrappurtata PN f' pazjenti ttrattati b'Polivy sa mill-ewwel ċiklu ta' trattament, u r-riskju jiżdied b'doži sekwenzjali. Pazjenti b'PN minn qabel jista' jkollhom aggravar ta' din il-kondizzjoni. PN irrappurtata bi trattament b'Polivy fil-biċċa l-kbira hija PN sensorja. Madankollu, ġiet irrappurtata wkoll PN motorja u sensorimotorja. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi ta' PN bħal ipoestesija, iperestesija, paraestesija, disestesija, uġiġħ newropatiku, sensazzjoni ta' hruq, dghufija fil-muskoli, jew problemi fil-mixi. Pazjenti li jkollhom PN ġdida jew li taggrava jistgħu jeħtieġu ttardjar, tnaqqis fid-doża, jew waqfien ta' Polivy (ara sezzjoni 4.2).

### Infezzjonijiet

Ġew irrappurtati infezzjonijiet serji, ta' periklu għall-ħajja jew fatali, inklużi infezzjonijiet opportunistiċi, bħal pulmonite (inklużi pulmonite kkawżata minn *pneumocystis jirovecii* u pulmonite fungali oħra), batteremija, sepsi, infezzjoni tal-herpes, u infezzjoni taċ-ċitomegalovirus f' pazjenti ttrattati b'Polivy (ara sezzjoni 4.8). Ġiet irrappurtata attivazzjoni mill-ġdid ta' infezzjonijiet latenti. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib waqt it-trattament għal sinjali ta' infezzjonijiet batteriċi, fungali, jew virali u jitolbu parir mediku jekk jidher sinjali u sintomi. Għandha tiġi kkunsidrata profilassi kontra l-infezzjonijiet matul it-trattament b'Polivy. Polivy m'għandux jingħata fil-preżenza ta' infezzjoni severa attiva. Polivy u kwalunkwe kimoterapija fl-istess waqt għandhom jitwaqqfu f' pazjenti li jiżviluppaw infezzjonijiet serji.

### Virus tal-Immunodeficijenza Umana (HIV - *Human Immunodeficiency Virus*)

Polivy ma giex evalwat f' pazjenti bl-HIV. Fir-rigward tal-ġhoti flimkien ta' inibituri ta' CYP3A ara sezzjoni 4.5.

### Tilqim

Vaċċini ħajjin jew ħajjin u attenwati m'għandhomx jingħataw fl-istess waqt mat-trattament. Ma twettqux studji f' pazjenti li reċentement irċewew vaċċini ħajjin.

### Lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*)

Ġiet irrappurtata PML bi trattament b'Polivy (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal bidliet newroloġiċi, konjittivi jew fl-aġir godda jew li jaggravaw li jindikaw PML. Polivy u kwalunkwe kimoterapija fl-istess waqt għandhom jiġu sospizi jekk ikun hemm suspett ta' PML u għandhom jitwaqqfu b' mod permanenti jekk id-dijanjozi tiġi kkonfermata.

### Sindrome ta' liži tat-tumur (TLS - *tumour lysis syndrome*)

Pazjenti b'piż għoli tat-tumur u b'tumur bi proliferazzjoni rapida jistgħu jkunu f' riskju oġhla ta' TLS. Għandhom jittieħdu miżuri xierqa/profilassi skont il-linji gwida lokali qabel it-trattament b'Polivy. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal TLS waqt it-trattament b'Polivy.



## Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Polivy jista' jwassal għal IRRs, inklużi każijiet severi. Sehħew IRRs li ħarġu tard sa 24 siegħa wara li l-pazjent irċieva Polivy. Għandhom jingħataw antistamina u mediċina kontra d-deni qabel l-għoti ta' Polivy, u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib matul l-infużjoni. Jekk issehħ IRR, l-infużjoni għandha tiġi interrotta u għandu jinbeda mmanigġar mediku xieraq (ara sezzjoni 4.2).

## Effett tossiku fuq l-embriju u l-fetu

Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni u l-istudji mhux kliniċi, Polivy jista' jkun ta' ħsara għall-fetu meta jingħata lil mara tqila (ara sezzjoni 5.3). In-nisa tqal għandhom jiġu avżati dwar ir-riskju għall-fetu.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'Polivy u għal mill-inqas 9 xhur wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.6). Pazjenti rġiel bi sħab nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'Polivy u għal mill-inqas 6 xhur wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.6).

## Fertilità

Fi studji mhux kliniċi, polatuzumab vedotin wassal għal effett tossiku fuq it-testikoli, u jista' jxekkel il-funzjoni riproduttiva u l-fertilità tal-irġiel (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, l-irġiel li jkunu qed jiġu ttrattati b'Polivy għandhom jingħataw parir biex ikollhom kampjuni tal-isperma ppreservati u maħżuna qabel it-trattament (ara sezzjoni 4.6).

## Anzjani

Fost 435 pazjent b'DLBCL li ma ġewx ittrattati fil-passat, ittrattati b'Polivy flimkien ma' R-CHP fl-Istudju GO39942, 227 (52.2%) kellhom età ta'  $\geq 65$  sena. Il-pazjenti b'età ta'  $\geq 65$  sena kellhom inċidenza ta' reazzjonijiet avversi serji ta' 39.2% u 28.4% f'pazjenti b'età ta'  $< 65$  sena. Ġiet osservata inċidenza simili ta' reazzjonijiet avversi serji f'pazjenti anzjani fil-grupp ta' trattament b'R-CHOP.

Fost 151 pazjent b'DLBCL ittrattati fil-passat, ittrattati b'Polivy flimkien ma' bendamustine u rituximab (BR) fl-Istudju GO29365, 103 (68%) kellhom età ta'  $\geq 65$  sena. Il-pazjenti f'età ta'  $\geq 65$  sena kellhom inċidenza ta' reazzjonijiet avversi serji (55%) simili għal dik ta' pazjenti f'età ta'  $< 65$  sena (56%). L-istudji kliniċi ta' Polivy ma kinux jinkludu numru suffiċjenti ta' pazjenti f'età ta'  $\geq 65$  sena biex jiġi ddeterminat jekk dawn jirrispondux b'mod differenti minn pazjenti iżgħar.

## Effett tossiku fuq il-fwied

Każijiet serji ta' effett tossiku fuq il-fwied li kienu konsistenti ma' ħsara epatoċellulari, inklużi żidiet fit-transaminases u/jew fil-bilirubina, sehħew f'pazjenti ttrattati b'Polivy (ara sezzjoni 4.8). Mard tal-fwied li kien jeżisti minn qabel, zieda fl-enzimi tal-fwied fil-linja bażi, u prodotti mediċinali fl-istess waqt jistgħu jżidu r-riskju. Għandu jiġi mmonitorjat il-livell tal-enzimi tal-fwied u tal-bilirubina (ara sezzjoni 4.2).

## Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju kliniku ddedikat dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra b'polatuzumab vedotin fil-bnedmin.

Interazzjonijiet ma' mediċini mogħtija fl-istess waqt li huma inibituri, substrati jew indutturi ta' CYP3A4 u komedikazzjonijiet li huma inibituri ta' P-gp

Abbażi ta' simulazzjonijiet ta' mudell farmakokinetiku bbażat fuq il-fiżjologija (PBPK - *physiological-based pharmacokinetic*) ta' MMAE li tintreħa minn polatuzumab vedotin, inibituri qawwija ta' CYP3A4 u P-gp (eż., ketoconazole) jistgħu jżidu l-erja taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni maż-żmien (AUC) ta' MMAE mhux ikkonjugata bi 48%. Hija rakkomandata kawtela f'każ ta' trattament fl-istess waqt b'inibitur ta' CYP3A4. Pazjenti li fl-istess waqt jirċievu inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż., boceprevir, clarithromycin, cobicistat, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole) għandhom jiġu mmonitorjati aktar mill-qrib għal sinjali ta' effetti tossiċi.

MMAE mhux ikkonjugata mhijiex imbassra li tibdel l-AUC ta' mediċini mogħtija fl-istess waqt li huma substrati ta' CYP3A4 (eż., midazolam).

Indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż., rifampicin, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, St John's wort [*Hypericum perforatum*]) jistgħu jnaqqsu l-esponiment għal MMAE mhux ikkonjugata.

Interazzjonijiet bejn il-mediċini ta' rituximab, bendamustine, cyclophosphamide, u doxorubicin flimkien ma' polatuzumab vedotin

Il-farmakokinetika (PK - *pharmacokinetics*) ta' rituximab, bendamustine, cyclophosphamide, u doxorubicin mhijiex affettwata minn għoti flimkien ma' polatuzumab vedotin. Rituximab fl-istess waqt huwa assoċjat ma' żieda fl-AUC tal-plażma ta' MMAE kkonjugata mal-antikorp (acMMAE - *antibody conjugated MMAE*) b'24% u tnaqqis fl-AUC tal-plażma ta' MMAE mhux ikkonjugata b'37%, abbażi tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni. L-AUC tal-plażma ta' acMMAE u MMAE mhux ikkonjugata għal Polivy flimkien ma' R-CHP huma konformi ma' studji oħra ta' Polivy. Mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża.

Bendamustine ma jaffettwax l-AUC tal-plażma ta' acMMAE u MMAE mhux ikkonjugata.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

*Nisa*

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'polatuzumab vedotin u għal mill-inqas 9 xhur wara l-aħħar doża.

*Irġiel*

Pazjenti rġiel bi shab nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'polatuzumab vedotin u għal mill-inqas 6 xhur wara l-aħħar doża.

Tqala

M'hemmx *data* dwar nisa tqal li jużaw Polivy. Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni u l-istudji mhux kliniċi, polatuzumab vedotin jista' jkun ta' ħsara għall-fetu meta jingħata lil mara tqila. F'nisa li jistgħu joħorġu tqal, l-istat ta' tqala għandu jiġi ċċekkjat qabel it-trattament. Polivy mhuwiex rakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jużawx kontraċezzjoni sakemm il-benefiċċju potenzjali għall-omm ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk polatuzumab vedotin jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Riskju għat-tfal li jkunu qed jiġu mreddgħa ma jistax jiġi eskluż. In-nisa għandhom iwaqqfu t-treddiġh waqt it-trattament b'Polivy u għal mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża.

## Fertilità

Fi studji mhux kliniċi, polatuzumab vedotin wassal għal effett tossiku fuq it-testikoli, u jista' jxekkel il-funzjoni riproduttiva u l-fertilità tal-irġiel (ara sezzjoni 5.3).

Għalhekk, l-irġiel li jkunu qed jiġu ttrattati b'din il-medicina għandhom jingħataw parir biex ikollhom kampjuni tal-isperma ppreservati u maħżuna qabel it-trattament. L-irġiel li jkunu qed jiġu ttrattati b'Polivy għandhom jingħataw parir biex ma jkollhomx tfal matul it-trattament u sa 6 xhur wara l-aħħar doża.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Polivy għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Waqt it-trattament b'Polivy jistgħu jseħhu IRRs, PN, għeja, u sturdament (ara sezzjonijiet 4.4. u 4.8).

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' Polivy giet evalwata f'435 pazjent fl-Istudju GO39942 (POLARIX). L-ADRs deskritti fis-sezzjoni 4.8 kienu identifikati:

- waqt it-trattament u s-segwitu ta' pazjenti b'DLBCL li ma ġewx ittrattati fil-passat mill-prova klinika piviali GO39942 (POLARIX), li rċewew Polivy flimkien ma' R-CHP (n=435) jew R-CHOP (n=438). Fil-grupp ta' Polivy flimkien ma' R-CHP, 91.7% rċewew 6 ċikli ta' Polivy kontra 88.5% tal-pazjenti li rċewew 6 ċikli ta' vincristine fil-grupp ta' R-CHOP.

F'pazjenti b'DLBCL li ma ġewx ittrattati fil-passat, ittrattati b'Polivy flimkien ma' R-CHP:

- Ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina (ADRs - *adverse drug reactions*) irrappurtati bl-aktar mod frekwenti ( $\geq 30\%$ ) f'pazjenti ttrattati b'Polivy flimkien ma' R-CHP għal DLBCL li ma gietx ittrattata fil-passat kienu newropatija periferali (52.9%), dardir (41.6%), newtrogenija (38.4%), u dijarea (30.8%).
- Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi serji f'24.1% tal-pazjenti ttrattati b'Polivy flimkien ma' R-CHP.
- L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni rrappurtati f' $\geq 5\%$  tal-pazjenti kienu newtrogenija bid-deni (10.6%) u pulmonite (5.3%).
- L-ADR li wasslet għal waqfien tal-kors tat-trattament f' $> 1\%$  tal-pazjenti ttrattati b'Polivy flimkien ma' R-CHP kienet pulmonite (1.1%).

Is-sigurtà ta' Polivy giet evalwata f'151 pazjent fl-Istudju GO29365. L-ADRs deskritti fis-sezzjoni 4.8 kienu identifikati:

- waqt it-trattament u s-segwitu ta' pazjenti b'DLBCL ittrattati fil-passat (n=151) mill-prova klinika piviali GO29365. Din tinkludi pazjenti fil-fazi ta' thejjiġa (n=6), pazjenti randomised (n=39), u pazjenti tal-koorti ta' estensjoni (n=106) li rċewew Polivy flimkien ma' BR meta mqabbla ma' pazjenti randomised (n=39) li rċewew BR biss. Il-pazjenti fil-gruppi ta' trattament irċewew medjan ta' 5 ċikli ta' trattament filwaqt li l-pazjenti randomised fil-grupp ta' paragon irċewew medjan ta' 3 ċikli ta' trattament.

F'pazjenti b'DLBCL li ġew ittrattati fil-passat, ittrattati b'Polivy flimkien ma' BR:

- L-ADRs (il-grad kolla) irrappurtati bl-aktar mod frekwenti ( $\geq 30\%$ ) f'pazjenti ttrattati b'Polivy flimkien ma' BR f'DLBCL li giet ittrattata fil-passat kienu newtrogenija (45.7%), dijarea (35.8%), dardir (33.1%), tromboċitopenija (32.5%), anemija (31.8%), u newropatija periferali (30.5%).
- Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi serji f'41.7% tal-pazjenti ttrattati b'Polivy flimkien ma' BR.
- L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni rrappurtati f' $\geq 5\%$  tal-pazjenti kienu: newtrogenija bid-deni (10.6%), sepsi (9.9%), pulmonite (8.6%) u deni (7.9%).
- L-ADR li wasslet għal waqfien tal-kors tat-trattament f' $> 5\%$  tal-pazjenti ttrattati b'Polivy flimkien ma' BR kienet tromboċitopenija (7.9%).

Lista f' tabella ta' ADRs mill-provi kliniċi

L-ADRs f' 586 pazjent ittrattati b'Polivy huma pprezentati fit-Tabella 4. L-ADRs huma elenkati hawn taht skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC - *system organ class*) MedDRA u l-kategoriji tal-frekwenza. Il-kategorija tal-frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa tal-medicina hija bbażata fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji l-ewwel.

**Tabella 4 Lista f' tabella ta' ADRs f' pazjenti ttrattati b'Polivy fi provi kliniċi**

<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	
Komuni ħafna	pulmonite <sup>a</sup> , infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq
Komuni	sepsi <sup>a</sup> , infezzjoni bil-virus tal-herpes <sup>a</sup> , infezzjoni kkawżata minn ċitomegalovirus, infezzjoni fl-apparat tal-awrina
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	
Komuni ħafna	newtropenija bid-deni, newtropenija, tromboċitopenija, anemija, lewkopenija
Komuni	limfopenija, panċitopenija
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>	
Komuni ħafna	ipokalimija, nuqqas ta' aptit
Komuni	ipokalcimija, ipoalbuminemia
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	
Komuni ħafna	newropatija periferali
Komuni	sturdament
<b>Disturbi fl-għajnejn</b>	
Mhux komuni	vista mċajpra <sup>b</sup>
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>	
Komuni ħafna	soghla
Komuni	pulmonite, qtugh ta' nifs <sup>c</sup>
<b>Disturbi gastrointestinali</b>	
Komuni ħafna	dijarea, dardir, stitikezza, rimettar, mukożite <sup>c</sup> , ugiġh fiż-żaqq
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	
Komuni ħafna	alopecja <sup>c</sup>
Komuni	ħakk, infezzjonijiet fil-ġilda <sup>c</sup> , raxx <sup>c</sup> , ġilda xotta <sup>c</sup>
<b>Disturbi muskuloskeletriċi</b>	
Komuni	artralġja, majalġja <sup>c</sup>
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	
Komuni ħafna	deni, għeja, astenija
Komuni	edima periferali <sup>c</sup> , sirdat

<b>Investigazzjonijiet</b>	
Komuni ħafna	tnaqqis fil-piż
Komuni	żieda fit-transaminase, żieda ta' lipase <sup>b</sup> , ipofosfatimija
<b>Korrimient, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</b>	
Komuni ħafna	reazzjoni relatata mal-infużjoni

<sup>a</sup> ADR assoċjata ma' eżitu fatali

<sup>b</sup> ADRs osservati biss f'DLBCL li rkadiet jew rezistenti.

<sup>c</sup> ADRs osservati biss f'DLBCL li ma ġietx ittrattata fil-passat.

L-ADR elenkati kienu osservati kemm f'DLBCL li ma ġietx ittrattata fil-passat kif ukoll f'DLBCL li rkadiet jew rezistenti ħlief fejn indikat b'nota ta' qiegħ il-paġna.

ADR rari u rari ħafna: xejn

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina magħzula

#### *Majelosoppressjoni*

Fl-istudju kkontrollat bil-plaċebo GO39942 (POLARIX), 0.5% tal-pazjenti fil-grupp ta' Polivy flimkien ma' R-CHP waqqfu t-trattament tal-istudju minħabba newtrogenija. L-ebda pazjent ma waqqaf it-trattament tal-istudju fil-grupp ta' R-CHOP minħabba newtrogenija. Avvenimenti ta' tromboċitopenija wasslu għal waqfien tat-trattament tal-istudju f'0.2% tal-pazjenti fil-grupp ta' Polivy flimkien ma' R-CHP meta mqabbla mal-ebda pazjent fil-grupp ta' R-CHOP. L-ebda pazjent ma waqqaf it-trattament minħabba anemija la fil-grupp ta' Polivy flimkien ma' R-CHP u lanqas fil-grupp ta' R-CHOP.

Fl-istudju open-label GO29365, 4% tal-pazjenti fil-gruppi ta' Polivy flimkien ma' BR waqqfu Polivy minħabba newtrogenija meta mqabbla ma' 2.6% tal-pazjenti fil-grupp ta' BR li waqqfu t-trattament minħabba newtrogenija. Avvenimenti ta' tromboċitopenija wasslu għal waqfien tat-trattament f'7.9% tal-pazjenti fil-gruppi ta' Polivy flimkien ma' BR u f'5.1% tal-pazjenti fil-grupp ta' BR. L-ebda pazjent ma waqqaf it-trattament minħabba anemija fil-gruppi ta' Polivy flimkien ma' BR jew fil-grupp ta' BR. Fil-gruppi ta' Polivy flimkien ma' BR, ġew irrappurtati newtrogenija, tromboċitopenija, u anemija ta' Grad 3 jew oghla f'40.4%, 25.8%, u 12.6% tal-pazjenti, rispettivament.

#### *Newropatija periferali (PN - peripheral neuropathy)*

Fl-istudju kkontrollat bil-plaċebo GO39942 (POLARIX), fil-grupp ta' Polivy flimkien ma' R-CHP, ġiet irrappurtata PN ta' Grad 1, 2 u 3 f'39.1%, 12.2% u 1.6% tal-pazjenti, rispettivament. Fil-grupp ta' R-CHOP, ġew irrappurtati avvenimenti ta' PN ta' Grad 1, 2 u 3 f'37.2%, 15.5% u 1.1% tal-pazjenti, rispettivament. Ma ġie rrappurtat l-ebda avveniment ta' PN ta' Grad 4-5 la fil-grupp ta' Polivy flimkien ma' R-CHP u lanqas fil-grupp ta' R-CHOP. 0.7% tal-pazjenti waqqfu t-trattament tal-istudju fil-grupp ta' Polivy flimkien ma' R-CHP minħabba PN meta mqabbla ma' 2.3% fil-grupp ta' R-CHOP. 4.6% tal-pazjenti fil-grupp ta' Polivy flimkien ma' R-CHP kellhom tnaqqis fid-doża tat-trattament tal-istudju minħabba PN meta mqabbla ma' 8.2% fil-grupp ta' R-CHOP. Fil-grupp ta' Polivy flimkien ma' R-CHP, iż-żmien medjan sal-bidu tal-ewwel avveniment ta' PN kien ta' 2.27 xahar meta mqabbel ma' 1.87 xahar fil-grupp ta' R-CHOP. L-avvenimenti ta' PN għaddew f'57.8% tal-pazjenti fil-grupp ta' Polivy flimkien ma' R-CHP sad-data ta' meta waqfet tingabar id-*data* meta mqabbla ma' 66.9% fil-grupp ta' R-CHOP. Fil-grupp ta' Polivy flimkien ma' R-CHP iż-żmien medjan sakemm għaddiet in-newropatija periferali kien ta' 4.04 xhur meta mqabbel ma' 4.6 xhur fil-grupp ta' R-CHOP.

Fl-istudju open-label GO29365, fil-gruppi ta' Polivy flimkien ma' BR, ġew irrappurtati PN ta' Grad 1 u PN ta' Grad 2 fi 15.9% u fi 12.6% tal-pazjenti, rispettivament. Fil-grupp ta' BR, ġew irrappurtati avvenimenti ta' PN ta' Grad 1 u 2 fi 2.6% u f'5.1% tal-pazjenti, rispettivament. Ġie rrappurtat avveniment wiehed ta' PN ta' Grad 3 fil-gruppi ta' Polivy flimkien ma' BR u l-ebda pazjent ma rrapporta avvenimenti ta' PN fil-grupp ta' BR. Ma ġie rrappurtat l-ebda avveniment ta' PN ta' Grad 4-5 fil-gruppi ta' Polivy flimkien ma' BR jew fil-grupp ta' BR. 2.6% tal-pazjenti waqqfu t-trattament b'Polivy minħabba PN u 2.0% tal-pazjenti kellhom tnaqqis fid-doża ta' Polivy minħabba PN. L-ebda pazjent fil-grupp ta' BR ma waqqaf it-trattament jew kellu tnaqqis fid-doża minħabba PN.

Fil-gruppi ta' Polivy flimkien ma' BR, iż-żmien medjan sal-bidu tal-ewwel avveniment ta' PN kien ta' 1.6 xhur, u 39.1% tal-pazjenti b'avvenimenti ta' PN irrappurtaw li l-avveniment għadda.

#### *Infezzjonijiet*

Fl-istudju kkontrollat bil-plaċebo GO39942 (POLARIX), ġew irrappurtati infezzjonijiet, inkluż pulmonite u tipi oħra ta' infezzjonijiet, f' 49.7% tal-pazjenti fil-grupp ta' Polivy flimkien ma' R-CHP u fi 42.7% tal-pazjenti fil-grupp ta' R-CHOP. Infezzjonijiet ta' Grad 3-4 seħħew f' 14.0% tal-pazjenti fil-grupp ta' Polivy flimkien ma' R-CHP u fi 11.2% tal-pazjenti fil-grupp ta' R-CHOP. Fil-grupp ta' Polivy flimkien ma' R-CHP, ġew irrappurtati infezzjonijiet serji f' 14.0% tal-pazjenti u ġew irrappurtati infezzjonijiet fatali f' 1.1% tal-pazjenti. Fil-grupp ta' R-CHOP, ġew irrappurtati infezzjonijiet serji f' 10.3% tal-pazjenti u ġew irrappurtati infezzjonijiet fatali f' 1.4% tal-pazjenti. 7 pazjenti (1.6%) fil-grupp ta' Polivy flimkien ma' R-CHP waqqfu t-treatment minhabba infezzjoni meta mqabbla ma' 10 pazjenti (2.3%) fil-grupp ta' R-CHOP.

Fl-istudju open-label GO29365, ġew irrappurtati infezzjonijiet, inkluż pulmonite u tipi oħra ta' infezzjonijiet, fi 48.3% tal-pazjenti fil-gruppi ta' Polivy flimkien ma' BR u f' 51.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' BR. Fil-gruppi ta' Polivy flimkien ma' BR, ġew irrappurtati infezzjonijiet serji f' 27.2% tal-pazjenti u ġew irrappurtati infezzjonijiet fatali f' 6.6% tal-pazjenti. Fil-grupp ta' BR, ġew irrappurtati infezzjonijiet serji fi 30.8% tal-pazjenti u ġew irrappurtati infezzjonijiet fatali f' 10.3% tal-pazjenti. Erba' pazjenti (2.6%) fil-gruppi ta' Polivy flimkien ma' BR waqqfu t-treatment minhabba infezzjoni meta mqabbla ma' 2 pazjenti (5.1%) fil-grupp ta' BR.

#### *Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML - progressive multifocal leukoencephalopathy)*

Fl-istudju kkontrollat bil-plaċebo GO39942 (POLARIX), ma ġie rrapportat l-ebda każ ta' PML.

Fl-istudju open-label GO29365, każ wiehed ta' PML, li kien fatali, seħħ f' pazjent wiehed ittrattat b'Polivy flimkien ma' bendamustine u obinutuzumab. Dan il-pazjent kellu tliet linji ta' terapija minn qabel li kienu jinkludu antikorpi kontra CD20.

#### *Effett tossiku fuq il-fwied*

Fl-istudju kkontrollat bil-plaċebo GO39942 (POLARIX), ġie rrapportat effett tossiku fuq il-fwied f' 10.6% tal-pazjenti fil-grupp ta' Polivy flimkien ma' R-CHP u f' 7.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' R-CHOP. Fil-grupp ta' Polivy flimkien ma' R-CHP, il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti kienu ta' Grad 1-2 (8.7%); ġew irrappurtati avvenimenti ta' Grad 3 f' 1.8% tal-pazjenti. Ma kien hemm l-ebda avveniment ta' Grad 4 jew 5. Ġew irrappurtati avvenimenti ta' effett tossiku serju fuq il-fwied f' pazjent wiehed (0.2%) u dawn kienu reversibbli.

Fi studju ieħor, ġew irrappurtati żewġ każijiet ta' effett tossiku serju fuq il-fwied (ħsara epatoċellulari u steatosi tal-fwied) u dawn kienu reversibbli.

#### *Effett tossiku fuq is-sistema gastrointestinali*

Fl-istudju kkontrollat bil-plaċebo GO39942 (POLARIX), ġew irrappurtati avvenimenti ta' effett tossiku fuq is-sistema gastrointestinali f' 76.1% tal-pazjenti fil-grupp ta' Polivy flimkien ma' R-CHP meta mqabbla ma' 71.9% tal-pazjenti fil-grupp ta' R-CHOP. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti kienu ta' Grad 1-2, u ġew irrappurtati avvenimenti ta' Grad  $\geq 3$  f' 9.7% tal-pazjenti fil-grupp ta' Polivy flimkien ma' R-CHP meta mqabbla ma' 8.2% tal-pazjenti fil-grupp ta' R-CHOP. L-aktar avvenimenti komuni ta' effett tossiku fuq is-sistema gastrointestinali kienu dardir u dijarea.

Fl-istudju open-label GO29365, ġew irrappurtati avvenimenti ta' effett tossiku fuq is-sistema gastrointestinali fi 72.8% tal-pazjenti fil-gruppi ta' Polivy flimkien ma' BR meta mqabbla ma' 66.7% tal-pazjenti fil-grupp ta' BR. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti kienu ta' Grad 1-2, u ġew irrappurtati avvenimenti ta' Grad 3-4 f' 16.5% tal-pazjenti fil-gruppi ta' Polivy flimkien ma' BR meta mqabbla ma' 12.9% tal-pazjenti fil-grupp ta' BR. L-aktar avvenimenti komuni ta' effett tossiku fuq is-sistema gastrointestinali kienu dijarea u dardir.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

M'hemmx esperjenza ta' doża eċċessiva fil-provi kliniċi fuq il-bniedem. L-ogħla doża ttestjata s'issa hija ta' 2.4 mg/kg mogħtija bħala infużjoni fil-vini; din kienet assoċjata ma' frekwenza u severità ogħla ta' avvenimenti ta' PN. L-infużjoni tal-pazjenti li jesperjenzaw doża eċċessiva għandha tiġi interrotta immedjatament u għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi; sustanzi antineoplastiċi oħra; antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L01FX14

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Polatuzumab vedotin huwa konjugat ta' antikorp u mediċina mmirat lejn CD79b li preferenzjalment iwassal sustanza antimitotika potenti (monomethyl auristatin E, jew MMAE) liċ-ċelluli B, u dan jirriżulta fil-qerda ta' ċelluli B malinni. Il-molekula ta' polatuzumab vedotin tikkonsisti f'MMAE marbuta b'mod kovalenti ma' antikorp monoklonali tal-immunoglobulina G1 umanizzata permezz ta' sustanza li torbot li tista' tinqasam. L-antikorp monoklonali jintrabat b'affinità u selettività għoljin ma' CD79b, komponent fil-wiċċ taċ-ċellula tar-riċettur taċ-ċellula B. Espressjoni ta' CD79b hija ristretta għal ċelluli normali fi ħdan il-linja tan-nisel taċ-ċellula B (bl-eċċezzjoni taċ-ċelluli tal-plażma) u ċelluli B malinni; din hija espressa f' $> 95\%$  tal-limfoma taċ-ċellula B kbira diffuza. Meta jintrabat ma' CD79b, polatuzumab vedotin jiġi internalizzat b'mod rapidu u s-sustanza li torbot tinqasam mill-proteases lizożomali biex tippermetti twassil intraċellulari ta' MMAE. MMAE tintrabat ma' mikrotubuli u toqtol iċ-ċelluli li jinqasmu billi tinibixxi l-qsim taċ-ċelluli u tinduċi apoptozi.

#### Effetti farmakodinamiċi

##### *Elettrofizjoloġija tal-qalb*

Polatuzumab vedotin ma tawwalx l-intervall medju tal-QTc sa xi punt klinikament rilevanti abbażi ta' *data* tal-ECG minn żewġ studji open-label f' pazjenti b'tumuri malinni taċ-ċellula B ittrattati fil-pasat bid-dożaġġ rakkomandat.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### *DLBCL li ma ġietx ittrattata fil-pasat*

L-effikaċja ta' Polivy ġiet evalwata fi studju (POLARIX, GO39942) internazzjonali, b'aktar minn ċentru wieħed, randomised, double-blind u kkontrollat bil-placebo fi 879 pazjent b'DLBCL li ma ġietx ittrattata fil-pasat.

Il-pazjenti eliġibbli kellhom età ta' 18–80, u kellhom punteġġ IPI ta' 2–5, u Stat ta' Eżekuzzjoni tal-ECOG ta' 0–2. L-istoloġiji kienu jinkludu DLBCL (mhux speċifikata b'mod ieħor (NOS - *not otherwise specified*), taċ-ċellula B attivata (ABC - *activated B-cell*), taċ-ċellula B taċ-ċentru ġerminali (GCB - *germinal center B-cell*), HGBL (NOS, double-hit, triple-hit), u sottotipi oħra ta' limfoma taċ-ċellula B kbira (pożittiva għal EBV, b'ammont kbir ta' ċelluli T/b'ammont kbir ta' istjoċiti). Il-pazjenti ma kellhomx limfoma tas-CNS magħrufa jew newropatija periferali ta' > Grad 1.

Il-pazjenti kienu randomised 1:1 biex jirċievu Polivy flimkien ma' R-CHP jew R-CHOP għal sitt ċikli ta' 21 jum segwiti minn żewġ ċikli addizzjonali ta' rituximab waħdu fiż-żewġ gruppi. Il-pazjenti kienu

stratifikati skont il-puntegġ IPI (2 vs 3-5), il-preżenza jew in-nuqqas ta' bulky disease (lezjoni ta'  $\geq 7.5$  cm), u r-reġjun ġeografiku.

Polivy ingħata fil-vini b'doża ta' 1.8 mg/kg fil-Jum 1 taċ-Ċikli 1-6. R-CHP jew R-CHOP bdew jingħataw fil-Jum 1 taċ-Ċikli 1-6 segwiti minn rituximab waħdu fil-Jum 1 taċ-Ċikli 7-8. Id-dożaġġ f' kull grupp ta' trattament ingħata skont dan li ġej:

- Il-grupp ta' Polivy + R-CHP: Polivy 1.8 mg/kg, rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, u prednisone 100 mg/jum, fil-Jiem 1-5 ta' kull ciklu, mill-ħalq.
- Il-grupp ta' R-CHOP: rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, vincristine 1.4 mg/m<sup>2</sup>, u prednisone 100 mg/jum, fil-Jiem 1-5 ta' kull ciklu, mill-ħalq.

Iż-żewġ gruppi ta' trattament kienu ġeneralment ibbilanċjati fir-rigward tal-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi. L-età medjana kienet ta' 65 sena (firxa minn 19 sa 80 sena), 53.6% tal-pazjenti kienu bojod u 53.8% kienu rġiel, 43.8% kellhom bulky disease, 38.0% kellhom punteġġ IPI ta' 2, 62.0% kellhom punteġġ IPI ta' 3–5, u 88.7% kellhom marda fl-Istadju 3 jew 4.

211-il pazjent ma kellhomx riżultat taċ-ċellula ta' oriġini (COO - *cell of origin*) irrappurtat. Mill-popolazzjoni b'COO li setgħet tiġi evalwata (n=668), 33.1% tal-pazjenti kellhom DLBCL tat-tip ABC u 52.7% tal-pazjenti kellhom DLBCL tat-tip GCB permezz tal-profil tal-espressjoni tal-gene.

Il-punt finali primarju tal-istudju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni evalwata mill-investigatur. It-tul medjan ta' segwitu kien ta' 28.2 xhur. Ir-riżultati tal-effikaċja huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 5 u fil-Figura 1.

**Tabella 5 Sommarju tal-effikaċja f'pazjenti b'DLBCL li ma ġietx ittrattata fil-passat mill-Istudju GO39942 (POLARIX)**

	<b>Polivy + R-CHP N=440</b>	<b>R-CHOP N=439</b>
<b><i>Punt Finali Primarju</i></b>		
Sopravivenza mingħajr progressjoni <sup>1,*</sup>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avvenimenti	107 (24.3%)	134 (30.5%)
HR (CI ta' 95%)	0.73 [0.57, 0.95]	
valur p <sup>3,**</sup>	0.0177	
Stima ta' PFS fuq sentejn (%)	76.7	70.2
[CI ta' 95%]	[72.65, 80.76]	[65.80, 74.61]
<b><i>Punti finali sekondarji ewlenin</i></b>		
Sopravivenza mingħajr avveniment (EFS <sub>eff</sub> ) <sup>1</sup>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	112 (25.5%)	138 (31.4%)
HR [CI ta' 95%]	0.75 [0.58, 0.96]	
valur p <sup>3,**</sup>	0.0244	



	<b>Polivy + R-CHP N=440</b>	<b>R-CHOP N=439</b>
Rata ta' Rispons Oggettiv (ORR - <i>Objective Response Rate</i> ) fi Tmiem it-Trattament <sup>2</sup>		
Pazjenti li rrispondew (%) (CR, PR)	376 (85.5%)	368 (83.8%)
Differenza fir-rata ta' rispons (%) [CI ta' 95%]	1.63 [-3.32, 6.57]	
Rata ta' Rispons Sħih (%) (CR - <i>Complete Response</i> ) <sup>2,*</sup>		
Pazjenti li rrispondew (%)	343 (78.0%)	325 (74.0%)
Differenza fir-rata ta' rispons (%) [CI ta' 95%]	3.92 [-1.89, 9.70]	
Rispons parzjali (%) (PR - <i>Partial Response</i> )	33 (7.5%)	43 (9.8%)
CI ta' Clopper-Pearson ta' 95%	[5.22, 10.37]	[7.18, 12.97]

INV: Investigatur; BICR: *Blinded independent central review* (Rieżami ċentrali indipendenti blinded); CI: *Confidence interval* (Intervall ta' kunfidenza); HR: *Hazard ratio* (Proporzjon ta' periklu); PFS: *Progression free survival* (Sopravivenza mingħajr progressjoni); EFSeff: *Event free survival efficacy* (Effikaċja tas-sopravivenza mingħajr avveniment): tintuża biex tirrifletti avvenimenti ta' EFS li jseħħu minħabba l-effikaċja u ddefiniti bħala ż-żmien mid-data tar-randomisation sal-aktar okkorrenza bikrija ta' kwalunkwe waħda minn dawn li ġejjin: progressjoni/rikaduta tal-marda, mewt minħabba kwalunkwe kawża, ir-raġuni tal-effikaċja primarja ddeterminata mill-investigatur, minbarra progressjoni/rikaduta tal-marda, li wasslet għall-bidu ta' kwalunkwe trattament kontra l-limfoma mhux speċifikat mill-protokoll (NALT - *non-protocol specified anti-lymphoma treatment*), jekk il-bijopsija nkisbet wara t-tlestija tat-trattament u kienet pożittiva għal marda residwa irrispettivament minn jekk inbediex NALT jew le; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

1) Evalwata mill-INV

2) Evalwata permezz ta' BICR

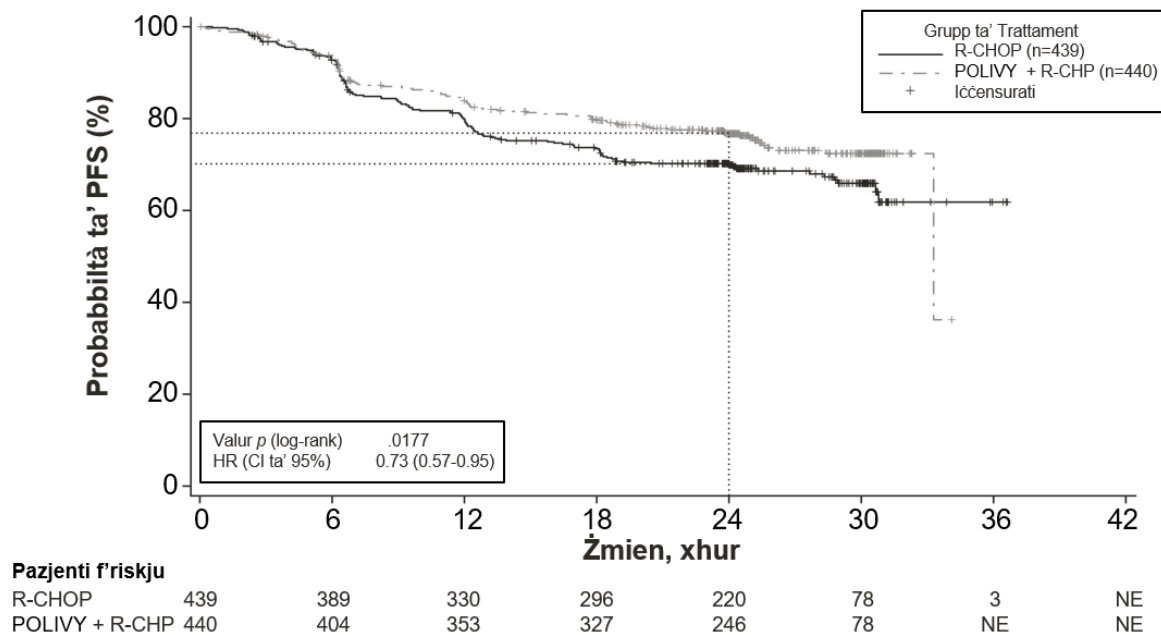
3) Test log-rank, stratifikat

\*Skont il-Kriterji ta' Rispons ta' Lugano 2014

\*\*Stratifikat skont l-IPI (2 vs 3-5), il-preżenza jew in-nuqqas ta' bulky disease, il-ġeografija

Fl-analiżi *interim*, il-punt finali sekondarju ewlieni ta' OS ma kienx matur u ma kienx statistikament differenti [proporzjon ta' periklu stratifikat ta' 0.94 (CI ta' 95%, 0.65, 1.37); p=0.7524].

**Figura 1 Kurva Kaplan Meier ta' sopravivenza minghajr progressjoni (PFS - progression-free survival) evalwata mill-INV fl-Istudju GO39942 (POLARIX)**



#### DLBCL li tirkadi jew rezistenti

L-effikaċja ta' Polivy ġiet evalwata fi studju (GO29365) internazzjonali, b'aktar minn ċentru wiehed u open-label li kien jinkludi koorti randomised ta' 80 pazjent b' DLBCL ittrattati fil-passat. Il-pazjenti kienu randomised 1:1 biex jirċievu Polivy flimkien ma' BR jew BR biss għal sitt ċikli ta' 21 jum. Il-pazjenti ġew stratifikati skont it-tul tar-rispons għall-aħħar trattament preċedenti ta'  $\leq 12$ -il xahar jew  $> 12$ -il xahar.

Il-pazjenti eliġibbli ma kinux kandidati għal trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici (HSCT - haematopoietic stem cell transplant) awtologu u kellhom marda li rkadiet jew rezistenti wara li rċevew mill-inqas kors wiehed ta' kimoterapija sistemika minn qabel. L-istudju eskluda pazjenti b' passat ta' HSCT alloġeniku, limfoma tas-sistema nervuża ċentrali, limfoma indolenti ttrasformata, FL ta' grad 3b, marda kardjovaskulari jew pulmonari sinifikanti, infezzjonijiet attivi, AST jew alanine transaminase (ALT)  $> 2.5 \times$  ULN jew bilirubina totali  $\geq 1.5 \times$  ULN, kreatinina  $> 1.5 \times$  ULN (jew CrCl  $< 40$  mL/min) sakemm mhux minhabba limfoma sottostanti.

Polivy ingħata fil-vini b' doża ta' 1.8 mg/kg mogħtija fil-Jum 2 taċ-Ċiklu 1 u fil-Jum 1 taċ-Ċikli 2-6. Bendamustine ingħata b' doża ta' 90 mg/m<sup>2</sup> fil-vini kuljum fil-Jiem 2 u 3 taċ-Ċiklu 1 u fil-Jiem 1 u 2 taċ-Ċikli 2-6. Rituximab ingħata b' doża ta' 375 mg/m<sup>2</sup> fil-Jum 1 taċ-Ċikli 1-6.

Fost it-80 pazjent li kienu randomised biex jirċievu Polivy flimkien ma' BR (n=40) jew BR biss (n=40) il-maġġoranza kienu bojod (71%) u rġiel (66%). L-età medjana kienet ta' 69 sena (firxa: 30-86 sena). Erbgħa u sittin mit-80 pazjent (80%) kellhom stat ta' eżekuzzjoni (PS - performance status) tal-ECOG ta' 0-1 u 14 mit-80 pazjent (18%) kellhom PS tal-ECOG ta' 2. Il-maġġoranza tal-pazjenti (98%) kellhom DLBCL mhux speċifikata b' mod ieħor (NOS - not otherwise specified). B' mod ġenerali, 48% tal-pazjenti kellhom DLBCL taċ-ċellula B attivata (ABC - activated B-cell) u 40% kellhom DLBCL tat-tip ta' ċellula B taċ-ċentru ġerminali (GCB - germinal center B-cell). Raġunijiet primarji għaliex il-pazjenti ma kinux kandidati għal HSCT kienu jinkludu l-età (40%), rispons insuffiċjenti għal terapija ta' salvataġġ (26%) u falliment ta' trapjant fil-passat (20%). In-numru medjan ta' terapiji fil-passat kien ta' 2 (firxa: 1-7), b' 29% (n=23) irċevew terapija waħda fil-passat, 25% (n=20) irċevew 2 terapiji fil-passat, u 46% (n=37) irċevew 3 terapiji jew aktar fil-passat. Il-pazjenti kollha minbarra wiehed fil-grupp ta' pola+BR tal-Fazi II randomised qatt ma kienu rċevew trattament b' bendamustine fil-passat. 80% tal-pazjenti kellhom marda rezistenti. Għall-pazjenti li rċevew polatuzumab vedotin flimkien ma' BR u li l-għadd ta' limfociti CD3+ tagħhom ġie

evalwat, l-għadd assolut ta' limfoċiti CD3+ kien ta' > 200 ċellula/ $\mu$ L f' 95%, 79% u 83% tal-pazjenti analizzati qabel it-terapija (n=134), fi tmiem it-trattament (n=72) u 6 xhur wara tmiem it-trattament (n=18), rispettivament.

Il-punt finali primarju tal-istudju kien ir-rata ta' rispons sħiħ (CR - *complete response*) fi tmiem it-trattament (6-8 ġimgħat wara l-Jum 1 taċ-Ċiklu 6 jew l-aħħar trattament tal-istudju) kif evalwat permezz ta' PET-CT minn Kumitat ta' Rieżami Indipendenti (IRC - *Independent Review Committee*).

**Tabella 6 Sommarju tal-effikaċja f'pazjenti b'DLBCL ittrattata fil-passat mill-istudju GO29365**

	<b>Polivy + bendamustine + rituximab N=40</b>	<b>Bendamustine + rituximab N=40</b>
<b>Żmien ta' osservazzjoni medjan ta' 22 xahar</b>		
<b>Punt finali primarju</b>		
Rata ta' Rispons Sħiħ* (evalwata mill-IRC) fi Tmiem it-trattament**		
Pazjenti li rrispondew (%)	16 (40.0)	7 (17.5)
Differenza fir-rata ta' rispons (%) [CI ta' 95%]	22.5 [2.6, 40.2]	
valur p (test chi-squared ta' CMH***)	0.0261	
<b>Punti finali sekondarji u esploratorji ewlenin</b>		
Tul tar-rispons (evalwat mill-INV)		
Numru ta' pazjenti inklużi fl-analizi	28	13
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	17 (60.7)	11 (84.6)
DOR medjan (CI ta' 95%), xhur	10.3 (5.6, NE)	4.1 (2.6, 12.7)
HR [CI ta' 95%]	0.44 [0.20, 0.95]	
valur p (test Log-Rank, stratifikat***)	0.0321	
Rata ta' Rispons Globali* (evalwata mill-INV) fi Tmiem it-Trattament**		
Pazjenti li rrispondew (%) (CR, PR)	19 (47.5)	7 (17.5)
Differenza fir-rata ta' rispons (%) [CI ta' 95%]	30.0 [9.5, 47.4]	
valur p (test chi-squared ta' CMH***)	0.0036	
Rispons Sħiħ (%) (CR - <i>Complete Response</i> )	17 (42.5)	6 (15.0)
Differenza fir-rata ta' rispons (%) [CI ta' 95%]	27.5 [7.7, 44.7]	
valur p (test chi-squared ta' CMH***)	0.0061	
Rispons Parzjali (%) (PR - <i>Partial Response</i> )	2 (5.0)	1 (2.5)
CI ta' Clopper-Pearson ta' 95%	[0.6, 16.9]	[0.06, 13.2]
L-Aħjar Rata ta' Rispons Globali* (evalwata mill-INV)		
Pazjenti li rrispondew (%) (CR, PR)	28 (70.0)	13 (32.5)
Differenza fir-rata ta' rispons (%) [CI ta' 95%]	37.5 [15.6, 54.7]	
Rispons Sħiħ (%) (CR - <i>Complete Response</i> )	23 (57.5)	8 (20.0)
CI ta' Clopper-Pearson ta' 95%	[40.9, 73.0]	[9.1, 35.7]
Rispons Parzjali (%) (PR - <i>Partial Response</i> )	5 (12.5)	5 (12.5)
CI ta' Clopper-Pearson ta' 95%	[4.2, 26.8]	[4.2, 26.8]

CI: *Confidence Interval* (Intervall ta' Kunfidenza); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: *Complete Response* (Rispons Sħiħ); DOR: *Duration of Response* (Tul tar-Rispons); HR: *Hazard Ratio* (Proporzjon ta' Periklu); INV: Investigatur; IRC: *Independent Review Committee* (Kumitat ta' Rieżami Indipendenti); NE: *Not evaluable* (Ma jistax jiġi evalwat); PR: *Partial Response* (Rispons Parzjali)

\*Skont il-kriterji mmodifikati ta' Lugano 2014: Konferma tal-mudullun ta' CR skont PET-CT meħtieġa. PR skont PET-CT kien meħtieġ li jissodisfa kemm il-kriterji ta' PET-CT kif ukoll il-kriterji ta' CT.

\*\*6-8 ġimgħat wara l-Jum 1 taċ-Ċiklu 6 jew l-aħħar trattament tal-istudju

\*\*\*Stratifika skont it-tul tar-rispons għat-terapija preċedenti ( $\leq$  12-il xahar vs  $>$  12-il xahar)

Sopravivenza globali (OS - *overall survival*) kienet punt finali esploratorju li ma kienx ikkontrollat bi żball tat-tip 1. L-OS medjana fil-grupp ta' Polivy flimkien ma' BR kienet ta' 12.4 xhur (CI ta' 95%: 9.0, NE) kontra 4.7 xhur (CI ta' 95%: 3.7, 8.3) fil-grupp ta' kontroll. L-istima mhux aġġustata għall-HR ta' OS kienet ta' 0.42. Meta titqies l-influwenza tal-kovarjati fil-linja bażi, l-HR ta' OS kien aġġustat għal 0.59. Il-kovarjati kienu jinkludu stat ta' rezistenza primarja, numru ta' linji ta' terapija preċedenti, IPI, u trapjant preċedenti ta' ċelluli staminali.

Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression free survival*) evalwata mill-investigatur kienet punt finali esploratorju li ma kienx ikkontrollat bi żball tat-tip 1. Il-PFS medjana fil-grupp ta' Polivy flimkien ma' BR kienet ta' 7.6 xhur (CI ta' 95%: 6.0, 17.0) kontra 2.0 xhur (CI ta' 95%: 1.5, 3.7) fil-grupp ta' kontroll. L-istima mhux aġġustata għall-HR ta' PFS kienet ta' 0.34.

### Immunogeniċità

Bhal fil-każ tal-proteini terapewtiċi kollha, hemm il-potenzjal għal rispons immuni f'pazjenti ttrattati b' polatuzumab vedotin. Fl-Istudji GO39442 (POLARIX) u GO29365, 1.4% (6/427) u 5.2% (12/233) tal-pazjenti kellhom test pożittiv għal antikorpi kontra polatuzumab vedotin, rispettivament, li minnhom hadd ma kien pożittiv għal antikorpi newtralizzanti. Minhabba n-numru limitat ta' pazjenti b'test pożittiv għal antikorpi kontra polatuzumab vedotin, ma tista' tinsilet l-ebda konklużjoni dwar effett potenzjali ta' immunogeniċità fuq l-effikaċja jew is-sigurtà.

Ir-riżultati tal-assaġġ tal-immunogeniċità jiddependu ħafna minn diversi fatturi li jinkludu sensitività u speċifiċità tal-assaġġ, metodoloġija tal-assaġġ, immaniġġar tal-kampjun, żmien tal-ġbir tal-kampjun, medikazzjonijiet fl-istess waqt u mard sottostanti. Għal dawn ir-raġunijiet, il-paragun tal-inċidenza ta' antikorpi għal polatuzumab vedotin mal-inċidenza ta' antikorpi għal prodotti oħra jista' jkun qarrieqi.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Polivy f' kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika għat-trattament ta' neoplażmi taċ-ċellula B matura (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

L-esponiment tal-plażma għal MMAE kkonjugata mal-antikorp (acMMAE - *antibody-conjugated MMAE*) żdied b'mod proporzjonali għad-doża fuq il-firxa tad-doża ta' 0.1 sa 2.4 mg/kg ta' polatuzumab vedotin. Wara l-ewwel doża ta' 1.8 mg/kg ta' polatuzumab vedotin, il-konċentrazzjoni massima ( $C_{max}$ ) medja ta' acMMAE kienet ta' 803 ( $\pm$  233) ng/mL u l-erja taht il-kurva tal-konċentrazzjoni maż-żmien miż-żmien żero sal-infinità ( $AUC_{inf}$ ) kienet ta' 1860 ( $\pm$  966) jum•ng/mL. Abbażi tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, l-AUC ta' acMMAE taċ-Ċiklu 3 żdiedet b'madwar 30% fuq l-AUC taċ-Ċiklu 1, u kisbet aktar minn 90% tal-AUC taċ-Ċiklu 6. Il-half-life terminali fiċ-Ċiklu 6 kienet ta' madwar 12-il jum (CI ta' 95% ta' 8.1-19.5 ijiem) għal acMMAE. Abbażi tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, il-konċentrazzjoni mbassra ta' acMMAE fl-aħħar taċ-Ċiklu 6 hija ta' madwar 80% tal-valur teoretiku fi stat fiss. L-esponimenti għal MMAE mhux ikkonjugata, il-komponent ċitotossiku ta' polatuzumab vedotin, żdiedu b'mod proporzjonali għad-doża fuq il-firxa tad-doża ta' 0.1 sa 2.4 mg/kg ta' polatuzumab vedotin. Il-konċentrazzjonijiet ta' MMAE fil-plażma segwew kinetika limitata mir-rata ta' formazzjoni. Wara l-ewwel doża ta' 1.8 mg/kg ta' polatuzumab vedotin, is- $C_{max}$  kienet ta' 6.82 ( $\pm$  4.73) ng/mL, iż-żmien sal-konċentrazzjoni massima fil-plażma huwa ta' madwar 2.5 ijiem, u l-half-life terminali hija ta' madwar 4 ijiem. L-esponimenti tal-plażma għal MMAE mhux ikkonjugata huma ta' < 3% tal-esponimenti għal acMMAE. Abbażi tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni hemm tnaqqis fl-esponiment għal MMAE mhux ikkonjugata fil-plażma (AUC) wara dożaġġ ripetut kull tliet ġimgħat.

Abbażi ta' simulazzjonijiet tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, analiżi *post hoc* bassret esponiment għal MMAE mhux ikkonjugata għal pazjenti b'piż tal-ġisem ta' aktar minn 100 kg li jżdied b'mhux aktar minn 55%.

## Assorbiment

Polivy huwa mogħti bhala infużjoni fil-vini. Ma twettqux studji b'metodi ta' għoti oħrajn.

## Distribuzzjoni

L-estimu tal-popolazzjoni tal-volum ta' distribuzzjoni ċentrali għal acMMAE kien ta' 3.15 L, li kien qrib il-volum tal-plażma. *In vitro*, MMAE tintrabat b'mod moderat (71%-77%) mal-proteini tal-plażma tal-bniedem. MMAE ma tinqasamx b'mod sinifikanti f'ċelluli ħomor tad-demem tal-bniedem *in vitro*; il-proporzjon tad-demem għall-plażma huwa ta' 0.79 għal 0.98.

*Data in vitro* tindika li MMAE hija substrat ta' P-gp iżda ma tinibixxix P-gp f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

## Bijotrasformazzjoni

Polatuzumab vedotin huwa mistenni li jgħaddi minn kataboliżmu fil-pazjenti, u dan jirriżulta fil-produzzjoni ta' peptides żgħar, aċidi amminici, MMAE mhux ikkonjugata, u kataboliti relatati ma' MMAE mhux ikkonjugata. Il-livelli ta' metaboliti ta' MMAE ma ġewx imkejla fil-plażma tal-bniedem.

Studji *in vitro* jindikaw li MMAE hija substrat għal CYP3A4/5 iżda ma tinduċix enzimi maġġuri ta' CYP. MMAE hija inibitur dgħajef li jiddependi miż-żmien ta' CYP3A4/5 iżda ma tinibixxix lil CYP3A4/5 b'mod kompetittiv f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

MMAE ma tinibixxix lil CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, jew CYP2D6.

## Eliminazzjoni

Abbażi ta' analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, il-konjugat (acMMAE) jiġi eliminat primarjament minn passaggġ ta' tneħħija lineari mhux speċifiku b'valur ta' 0.9 L/jum. Studji *in vivo* f'firien li ngħataw doża ta' polatuzumab vedotin (radjutikkettar fuq MMAE) juru li l-maġġoranza tar-radjuattività tiġi eliminata fl-ippurgar u l-minoranza tar-radjuattività tiġi eliminata fl-awrina.

## Popolazzjoni pedjatrika

Ma twettaq l-ebda studju biex tiġi investigata l-farmakokinetika ta' polatuzumab vedotin fil-popolazzjoni pedjatrika (<18-il sena).

## Anzjani

L-età ma kellhiex effett fuq il-farmakokinetika ta' acMMAE u MMAE mhux ikkonjugata abbażi ta' analiżi tal-PK tal-popolazzjoni b'pazjenti f'età ta' 19-89 sena. Ma ġiet osservata l-ebda differenza sinifikanti fil-farmakokinetika ta' acMMAE u MMAE mhux ikkonjugata fost pazjenti f'età ta' < 65 sena (n=394) u pazjenti f'età ta' ≥ 65 (n=495) abbażi tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni.

## Indeboliment tal-kliewi

F'pazjenti b'indeboliment ħafif (CrCL 60-89 mL/min, n=361) jew moderat (CrCL 30-59 mL/min, n=163) tal-kliewi, l-esponimenti għal acMMAE u MMAE mhux ikkonjugata huma simili għall-pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi (CrCL ≥ 90 mL/min, n=356), abbażi ta' analiżi tal-PK tal-popolazzjoni. M'hemmx biżżejjed *data* biex jiġi evalwat l-impatt ta' indeboliment sever tal-kliewi (CrCL 15-29 mL/min, n=4) fuq il-PK. M'hemm l-ebda *data* disponibbli f'pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju u/jew li qed jirċievu dijalisi.

### Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied [AST jew ALT >1.0 sa  $2.5 \times \text{ULN}$  jew bilirubina totali >1.0 sa  $1.5 \times \text{ULN}$ , n=133], l-esponimenti għal acMMAE huma simili filwaqt li l-AUC ta' MMAE mhux ikkonjugata mhix aktar minn 40% oghla meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied (n=737), abbaži ta' analiżi tal-PK tal-popolazzjoni.

M'hemmx biżżejjed *data* biex jiġi evalwat l-impatt ta' indeboliment moderat tal-fwied (bilirubina totali >  $1.5-3 \times \text{ULN}$ , n=11) fuq il-PK. Hemm *data* limitata disponibbli f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied jew trapjant tal-fwied.

### **5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

#### Effett tossiku sistemiku

Kemm fil-firien kif ukoll fix-xadini cynomolgus, l-effetti tossiċi sistemici predominanti assoċjati mal-ghoti ta' MMAE u polatuzumab vedotin kienu jinkludu effett tossiku reversibbli fuq il-mudullun u effetti assoċjati fuq iċ-ċelluli tad-demem periferali.

#### Effett tossiku fuq il-ġeni

Ma twettaq l-ebda studju ddedikat dwar il-mutaġenicità b'polatuzumab vedotin. MMAE ma kinitx mutaġenika fl-assaġġ tal-mutazzjoni invertita batterika (test ta' Ames) jew fl-assaġġ tal-mutazzjoni 'l quddiem tal-limfoma tal-ġrieden L5178Y.

MMAE kellha effett tossiku fuq il-ġeni fl-istudju tal-mikronukleu tal-mudullun tal-firien x'aktarx permezz ta' mekkaniżmu aneugēniku. Dan il-mekkanizmu huwa konsistenti mal-effett farmakologiku ta' MMAE bħala sustanza li tfixkel il-mikrotubulu.

#### Karċinogenicità

Ma twettaq l-ebda studju ddedikat dwar il-karċinogenicità b'polatuzumab vedotin u/jew MMAE.

#### Indeboliment tal-fertilità

Ma twettaq l-ebda studju ddedikat fl-animali dwar il-fertilità b'polatuzumab vedotin. Madankollu, ir-rizultati tal-istudju ta' 4 ġimgħat dwar l-effett tossiku fil-firien jindikaw il-potenzjal ta' polatuzumab vedotin li jxekkel il-funzjoni riproduttiva u l-fertilità tal-irġiel. Degenerazzjoni tat-tubuli seminiferużi testikulari ma reġghetx lura għan-normal wara perjodu ta' 6 ġimgħat mingħajr trattament u kienet ikkorrelata ma' tnaqqis fil-piż tat-testikoli u sejbiet kompluti waqt nekroskopija ta' rkupru ta' testikoli żgħar u/jew rotob f'irġiel li ngħataw  $\geq 2$  mg/kg.

#### Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Ma twettaq l-ebda studju ddedikat fl-animali dwar it-teratogenicità b'polatuzumab vedotin. Madankollu, it-trattament ta' firien tqal b'MMAE b'doża ta' 0.2 mg/kg ikkawża mewt tal-embriju u malformazzjonijiet fil-fetu (inkluzi lsien li jōhroġ 'il barra, dirġajn u riġlejn mhux imdawra sew, intestini li jōhroġu 'l barra mill-ġisem, u agnatja). Esponiment sistemiku (AUC) fil-firien, b'doża ta' 0.2 mg/kg ta' MMAE huwa madwar 50% tal-AUC f'pazjenti li rċevew id-doża rakkomandata ta' 1.8 mg/kg ta' Polivy kull 21 jum.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Succinic acid  
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)  
Sucrose  
Polysorbate 20 (E 432)

### 6.2 Inkompatibiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat jew jiġi dilwit ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f' sezzjoni 6.6.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

#### Kunnett mhux miftuħ

30 xahar

#### Is-soluzzjoni rikostitwita

Mill-perspettiva mikrobijoloġika, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, iż-żminijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet qabel l-użu jkunu r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux ta' aktar minn 24 siegħa fi frigg (2 °C-8 °C), sakemm ir-rikostituzzjoni ma tkunx saret f' kondizzjonijiet asemiċi kkontrollati u vvalidati. L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita għet murija sa 72 siegħa fi frigg (2 °C-8 °C) u sa 24 siegħa f' temperatura ambjentali (9 °C-25 °C).

#### Is-soluzzjoni dilwita

Mill-perspettiva mikrobijoloġika, is-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, iż-żminijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet qabel l-użu jkunu r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux ta' aktar minn 24 siegħa fi frigg (2 °C-8 °C), sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f' kondizzjonijiet asemiċi kkontrollati u vvalidati. L-istabbiltà kimika u fiżika tas-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata għet murija għat-tul ta' żmien elenkat fit-Tabella 7. Is-soluzzjoni dilwita għandha tintrema jekk iż-żmien tal-ħażna jaqbeż il-limiti speċifikati fit-Tabella 7.

**Tabella 7 Tul ta' żmien li għalih għet murija stabbiltà kimika u fiżika tas-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata**

<b>Dilwent użat biex tiġi ppreparata s-soluzzjoni għall-infużjoni</b>	<b>Kondizzjonijiet ta' ħażna tas-soluzzjoni għall-infużjoni<sup>1</sup></b>
Sodium chloride 9 mg/mL (0.9%)	Sa 72 siegħa fi frigg (2 °C – 8 °C) jew sa 4 sigħat f' temperatura ambjentali (9 °C – 25 °C)
Sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%)	Sa 72 siegħa fi frigg (2 °C – 8 °C) jew sa 8 sigħat f' temperatura ambjentali (9 °C – 25 °C)
5% glucose	Sa 72 siegħa fi frigg (2 °C – 8 °C) jew sa 8 sigħat f' temperatura ambjentali (9 °C – 25 °C)

<sup>1</sup> Biex tiġi żgurata l-istabbiltà tal-prodott, taqbiżx it-tulijiet ta' żmien ta' ħażna speċifikati.

## 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C-8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

## 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Polivy 30 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni:

Kunjett ta' 6 mL (ħġieġ tat-Tip 1 mingħajr kulur) magħluq b'tapp (fluororesin laminate), b'siġill tal-aluminju b'għatu flip-off tal-plastik, li fih 30 mg ta' polatuzumab vedotin. Daqs tal-pakkett ta' kunjett wieħed.

Polivy 140 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni:

Kunjett ta' 20 mL (ħġieġ tat-Tip 1 mingħajr kulur) magħluq b'tapp (fluororesin laminate), b'siġill tal-aluminju b'għatu flip-off tal-plastik, li fih 140 mg ta' polatuzumab vedotin. Daqs tal-pakkett ta' kunjett wieħed.

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Prekawzjonijiet ġenerali

Polivy fih komponent ċitotossiku. Għandu jingħata taħt is-supervizzjoni ta' tabib b'esperjenza fl-użu ta' sustanzi ċitotossiċi. Għandhom jintużaw proċeduri għall-immaniġġar u r-rimi xierqa ta' mediċini antineoplastiċi u ċitotossiċi.

Il-prodott rikostitwit ma fihx preservattivi u huwa maħsub għal doża waħda biss. Għandha tiġi segwita teknika asettika xierqa matul l-immaniġġar ta' dan il-prodott mediċinali.

Polivy għandu jiġi rikostitwit bl-użu ta' ilma sterili għall-injezzjoni u jiġi dilwit f'borża għall-infużjoni fil-vini li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%), jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 4.5 mg/ml (0.45%), jew 5% glucose qabel l-għoti.

Is-soluzzjoni rikostitwita u s-soluzzjoni għall-infużjoni m'għandhomx jitpoġġew fil-friża jew jiġu esposti għal dawl tax-xemx dirett.

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni

- Polivy 30 mg: Bl-użu ta' siringa sterili, injetta bil-mod 1.8 mL ta' ilma sterili għall-injezzjoni fil-kunjett ta' 30 mg ta' Polivy biex tikseb soluzzjoni ta' doża waħda li fiha 20 mg/mL ta' polatuzumab vedotin. Idderieġi l-fluss lejn il-ħajt tal-kunjett u mhux direttament fuq it-trab ippressat lajofilizzat.
- Polivy 140 mg: Bl-użu ta' siringa sterili, injetta bil-mod 7.2 mL ta' ilma sterili għall-injezzjoni fil-kunjett ta' 140 mg ta' Polivy biex tikseb soluzzjoni ta' doża waħda li fiha 20 mg/mL ta' polatuzumab vedotin. Idderieġi l-fluss lejn il-ħajt tal-kunjett u mhux direttament fuq it-trab ippressat lajofilizzat.
- Dawwar il-kunjett bil-galbu sakemm jinħall għalkollox. Thawdux.



- Spezzjona s-soluzzjoni rikostitwita għal bidla fil-kulur u frak. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tidher mingħajr kulur għal kemxejn kannella, minn ċara għal tkangġi xi ffit, u mingħajr frak viżibbli. Tużax is-soluzzjoni rikostitwita jekk għandha bidla fil-kulur, hija mċajpra, jew fiha frak viżibbli.

### Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni

1. Polivy għandu jiġi dilwit għal koncentrazzjoni finali ta' 0.72-2.7 mg/mL f'borża għall-infużjoni fil-vini, b'volum minimu ta' 50 mL, li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL ta' sodium chloride, jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 4.5 mg/mL ta' sodium chloride, jew 5% glucose.
2. Iddetermina l-volum tas-soluzzjoni rikostitwita ta' 20 mg/mL meħtieġ abbażi tad-doża meħtieġa (ara hawn taħt):  

$$\text{Doża totali ta' Polivy (mL) li għandha tiġi dilwita aktar = } \frac{\text{Doża ta' Polivy (mg/kg) X piż tal-pazjent (kg)}}{\text{Koncentrazzjoni tal-kunjett rikostitwit (20 mg/mL)}}$$
3. Iġbed il-volum meħtieġ ta' soluzzjoni rikostitwita mill-kunjett ta' Polivy bl-użu ta' siringa sterili u ddilwixxi fil-borża għall-infużjoni fil-vini. Armi kwalunkwe porzjon li ma jkunx intuża li jifdal fil-kunjett.
4. Ħallat il-borża għall-għoti fil-vini bil-galbu billi taqleb il-borża bil-mod. Thawwadhiex.
5. Spezzjona l-borża għall-għoti fil-vini għal frak u armiha jekk ikun hemm.

Evita t-trasport tas-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata peress li l-istress tal-aġitazzjoni jista' jirriżulta f'aggregazzjoni. Jekk l-infużjoni ppreparata se tiġi ttrasportata, neħhi l-arja mill-borża għall-infużjoni u llimita t-trasport għal 30 minuta f'temperatura ambjentali (9 °C – 25 °C) jew 24 siegħa fi friġġ (2 °C – 8 °C). Jekk titneħħa l-arja, ikun meħtieġ sett tal-infużjoni b'vented spike biex jiġi żgurat dożaġġ preċiż waqt l-infużjoni. Il-ħinijiet totali tal-ħażna u tat-trasport tal-prodott dilwit m'għandhomx jaqbu t-tul ta' żmien tal-ħażna speċifikat fit-Tabella 7 (ara sezzjoni 6.3).

Polivy għandu jingħata bl-użu ta' pajp tal-infużjoni ddedikat mgħammar b'filtru fil-pajp jew miżjud sterili, mhux piroġeniku u b'livell baxx ta' rbit mal-proteini (daqs tal-pori ta' 0.2 jew 0.22 mikrometru) u kateter.

Polivy huwa kompatibbli ma' boroż għall-infużjoni fil-vini b'materjal li jiġi f'kuntatt mal-prodott tal-polyvinyl chloride (PVC) jew tal-polyolefins bħal polyethylene (PE) u polypropylene. Barra minn hekk, ma ġewx osservati inkompatibbiltajiet ma' settijiet tal-infużjoni jew tagħmir ta' għajjuna għall-infużjoni b'materjal li jiġi f'kuntatt mal-prodott tal-PVC, tal-PE, tal-polyurethane, tal-polybutadiene, tal-acrylonitrile butadiene styrene, tal-polycarbonate, tal-polyetherurethane, tal-fluorinated ethylene propylene, jew tal-polytetrafluorethylene u ma' membrani tal-filtri magħmula minn polyether sulfone jew polysulfone.

### Rimi

Polivy huwa għal użu ta' darba biss.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH  
 Emil-Barell-Strasse 1  
 79639 Grenzach-Wyhlen  
 Il-Ġermanja

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1388/001

EU/1/19/1388/002

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Jannar 2020

Data tal-aħħar tiġdid: 03 ta' Diċembru 2021

**10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOĠIKA/ĊI  
ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-  
HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Lonza Ltd.  
Lonzastrasse  
CH-3930 Visp  
L-Iżvizzera

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Polivy 140 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni  
polatuzumab vedotin

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 140 mg ta' polatuzumab vedotin.  
Wara r-rikostituzzjoni kull mL ikun fih 20 mg ta' polatuzumab vedotin.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

succinic acid, sodium hydroxide, sucrose, polysorbate 20.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni  
Kunjett wiehed

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għal użu fil-vini wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku  
Thawdux

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi frigg  
Tagħmlux fil-friza  
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1388/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN



**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Polivy 140 mg trab għal konċentrat  
polatuzumab vedotin  
Użu fil-vini

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

IV wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

140 mg

**6. OHRAJN**

Ċitotossiku

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Polivy 30 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni  
polatuzumab vedotin

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 30 mg ta' polatuzumab vedotin.  
Wara r-rikostituzzjoni kull mL ikun fih 20 mg ta' polatuzumab vedotin.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

succinic acid, sodium hydroxide, sucrose, polysorbate 20.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni  
Kunjett wiehed

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għal użu fil-vini wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku  
Thawdux

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi frigg  
Tagħmlux fil-friza  
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1388/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Polivy 30 mg trab għal konċentrat  
polatuzumab vedotin  
Użu għal ġol-vini

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

IV wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

30 mg

**6. OHRAJN**

Ċitotossiku

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Polivy 30 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni Polivy 140 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni polatumumab vedotin

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Polivy u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Polivy
3. Kif jingħata Polivy
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Polivy
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Polivy u għalxiex jintuża

##### X'inhu Polivy

Polivy huwa mediċina kontra l-kanċer li fiha s-sustanza attiva "polatumumab vedotin".

Dan jintuża dejjem flimkien ma' mediċini oħra għall-kanċer – ara "Liema huma l-mediċini l-oħra li Polivy jingħata magħhom" hawn taht.

##### Għalxiex jintuża Polivy

Polivy jingħata biex jittratta "limfoma taċ-ċellula B kbira diffuża" li qatt ma ġiet ittrattata qabel.

Polivy jingħata wkoll biex jittratta "limfoma taċ-ċellula B kbira diffuża" li reġġet haġet jew li ma marritx għall-aħjar:

- wara mill-inqas terapija waħda preċedenti, u
- meta inti ma tkunx tista' tirċievi trapjant ta' ċelluli staminali.

"Limfoma taċ-ċellula B kbira diffuża" hija kanċer li jiġi minn "limfociti B" imsejha wkoll ċelluli B. Dawn huma tip ta' ċelluli tad-demem.

##### Kif jahdem Polivy

Polivy fih xi haġa msejha "antikorp monoklonali" u sustanza li tista' toqtol il-kanċer imsejha "MMAE".

- Il-parti tal-"antikorp monoklonali" tal-mediċina tintrabat ma' mira fuq iċ-ċelluli B.
- Ladarba tintrabat maċ-ċelluli B, il-mediċina terfi "MMAE" fiċ-ċelluli B u toqtolhom.

## **Liema huma l-mediċini l-oħra li Polivy jinghata magghom**

Polivy jinghata flimkien ma' mediċini oħra kontra l-kanċer:

- rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone għal "limfoma taċ-ċellula B kbira diffuża" li qatt ma giet ittrattata qabel.
- rituximab u bendamustine għal "limfoma taċ-ċellula B kbira diffuża" li reġgħet harget jew li ma marritx għall-aħjar, wara mill-inqas terapija waħda preċedenti – u meta inti ma tkunx tista' tirċievi trapjant ta' ċelluli staminali.

## **2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Polivy**

### **M'għandekx tinghata Polivy**

- jekk inti allergiku għal polatuzumab vedotin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk bħalissa għandek infezzjoni severa attiva.

Jekk dan t'hawn fuq japplika għalik, m'għandekx tinghata Polivy. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata Polivy.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata Polivy jekk xi waħda minn dawn li ġejjin tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert):

- kellek problemi fil-moħħ jew fin-nerv bħal:
  - problemi bil-memorja
  - diffikultà biex tiċċaqlaq jew sensazzjonijiet f'gismek bħal thoss tingiż u tneħħim, ħruq, uġiġħ u skumdità anke jekk kemm kemm imissuk
  - problemi bil-vista
- kellek problemi fil-fwied
- taħseb li għandek infezzjoni jew kellek infezzjonijiet fit-tul jew ripetuti bħal herpes (ara "Infezzjonijiet" fis-sezzjoni 4)
- wasalt biex tieħu tilqima jew taf li jista' jkun li jkollok bżonn tieħu waħda fil-futur qarib

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert), kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata Polivy.

### **Oqgħod attent għall-effetti sekondarji li ġejjin**

Polivy jista' jikkawża xi effetti sekondarji serji li għandek tkellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek dwarhom mill-ewwel. Dawn jinkludu:

### **Majelosoppressjoni**

Majelosoppressjoni hija kondizzjoni fejn il-produzzjoni taċ-ċelluli tad-demmm tonqos, u dan jirriżulta f'inqas ċelluli ħomor tad-demmm, ċelluli bojod tad-demmm, u plejtlits. It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demmm biex jiċċekkja l-għadd ta' ċelluli tad-demmm tiegħek.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek mill-ewwel jekk inti:

- tiżviluppa sirdat jew tirtogħod bil-bard
- għandek id-deni
- għandek uġiġħ ta' ras
- thossok għajjien
- thossok sturdut
- tidher pallidu

- għandek fsada mhux tas-soltu, tbenġil taħt il-ġilda, fsada aktar fit-tul mis-soltu wara li jidhulek id-demm, jew fsada mill-ħanek tiegħek.

### **Newropatija periferali**

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek mill-ewwel jekk inti għandek xi problemi b'bidla fis-sensittività tal-ġilda tiegħek, b'mod speċjali f'idejk jew saqajk, bħal:

- tnefnim
- tingiż
- sensazzjoni ta' hruq
- uġiġħ
- skumdità jew debolezza
- diffikultà biex timxi.

Jekk kellek xi wieħed minn dawn is-sintomi qabel it-trattament b'Polivy, għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk tinnota xi bidliet fihom.

Jekk għandek sintomi ta' newropatija periferali, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek.

### **Infezzjonijiet**

Is-sinjali u s-sintomi tal-infezzjonijiet ivarjaw minn individwu għal ieħor, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament jekk tiżviluppa sintomi ta' infezzjoni bħal:

- deni
- sogħla
- uġiġħ fis-sider
- għeja
- raxx li juġġhek
- uġiġħ fil-griżmejn
- hruq meta tgħaddi l-awrina
- thossok debboli jew ma tiflahx b'mod ġenerali.

### **Lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*)**

PML hija infezzjoni rari ħafna u ta' periklu għall-ħajja fil-moħħ, li sehhet f'pazjent wieħed ittrattat b'Polivy flimkien ma' bendamustine u mediċina oħra msejha obinutuzumab.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek mill-ewwel jekk inti għandek:

- telf tal-memorja
- diffikultà biex titkellem
- diffikultà biex timxi
- problemi bil-vista tiegħek.

Jekk kellek xi wieħed minn dawn is-sintomi qabel it-trattament b'Polivy, għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk tinnota xi bidliet fihom. Jista' jkun li jkollok bżonn trattament mediku.

### **Sindrome ta' liži tat-tumur**

Xi persuni jistgħu jiżviluppaw livelli mhux tas-soltu ta' ċerti sustanzi (bħal potassium u uric acid) fid-demm ikkawżat mit-tkissir mgħaġġel ta' ċelluli tal-kanċer waqt it-trattament. Dan jissejjah "sindrome ta' liži tat-tumur". It-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek se jagħmlu testijiet tad-demm biex jiċċekkjaw għall-kondizzjoni.

### **Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni**

Jistgħu jseħhu reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, reazzjonijiet allergiċi jew reazzjonijiet anafilattiċi (reazzjonijiet allergiċi aktar severi). It-tabib jew l-infermier tiegħek se jiċċekkja għal effetti sekondarji



matul l-infuzjoni tiegħek u għal 30 sa 90 minuta wara. Jekk ikollok kwalunkwe reazzjoni serja, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaf it-trattament b'Polivy.

### **Hsara fil-fwied**

Din il-medicina tista' tikkawża infjammazzjoni jew hsara liċ-ċelluli fil-fwied li jaffettwaw il-funzjoni normali tal-fwied. Iċ-ċelluli tal-fwied li jgarrbu hsara jistgħu jnixxu ammonti għolja ta' ċerti sustanzi (enzimi tal-fwied u bilirubina) fil-fluss tad-demmm, li jistgħu jiġu skoperti permezz ta' testijiet tad-demmm.

Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet mhu se jkollok l-ebda sintomu iżda għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek mill-ewwel jekk:

- jisfaru l-ġilda tiegħek u l-abjad t'għajnejk (suffejra).

It-tabib tiegħek se jiċċekkja d-demmm tiegħek biex jittestja l-funzjoni tal-fwied tiegħek qabel u regolarment waqt it-trattament.

### **Tfal u adolexxenti**

Din il-medicina m'għandhiex tintuża fi tfal jew żgħażaġħ taħt l-età ta' 18-il sena. Dan minhabba li m'hemmx informazzjoni dwar l-użu tagħha f'dan il-grupp ta' età.

### **Mediċini oħra u Polivy**

#### **Mediċini u vaċċini oħra**

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tibda tieħu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta u mediċini mill-ħxejjex.

Għid ukoll lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk wasalt biex tieħu tilqima jew taf li jista' jkollok bżonn tieħu waħda fil-futur qarib.

### **Kontraċezzjoni (nisa u rġiel)**

Jekk inti mara f'età li tista' toħroġ tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament – u għal 9 xhur wara l-aħħar doża ta' Polivy.

L-irġiel għandhom jużaw kontraċezzjoni waqt it-trattament – u għal 6 xhur wara l-aħħar doża ta' Polivy.

### **Tqala**

Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek qabel u waqt it-trattament jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila, jew qed tippjana li jkollok tarbija. Dan minhabba li Polivy jista' jaffettwa s-saħħa tat-tarbija tiegħek.

Tużax din il-medicina jekk inti tqila sakemm inti u t-tabib tiegħek ma tiddeċidux li l-benefiċċju għalik huwa akbar mir-riskju possibbli għat-tarbija mhux imwielda.

### **Treddigh**

Treddax waqt li tkun qed tirċievi Polivy – u għal mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża, minhabba li ammont żgħir ta' Polivy jista' jgħaddi fil-ħalib ta' sidrek.

## **Fertilità**

L-irġiel għandhom jingħataw parir biex ikollhom kampjuni tal-isperma ppreservati u maħżuna qabel it-ttrattament b'din il-medicina.

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

Polivy għandu effett żgħir fuq il-ħila tiegħek biex issuq karozza jew rota jew thaddem xi għodda jew magni.

- Jekk ikollok reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni jew ħsara fin-nerv, jew jekk thossok għajjen, debboli jew sturdut (ara sezzjoni 4) issuqx karozza jew rota u thaddimx għodda jew magni sakemm tghaddi r-reazzjoni.

Ara s-sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni dwar l-effetti sekondarji.

## **Polivy fih sodium**

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

## **3. Kif jingħata Polivy**

Polivy jingħata taht is-supervizjoni ta' tabib b'esperjenza fl-għoti ta' trattamenti bħal dawn.

Dan jingħata go vina, bħala dripp għal 90 minuta.

## **Kemm jingħata Polivy**

Id-doża ta' din il-medicina tiddependi mill-piż tal-ġisem tiegħek.

- Id-doża normali tal-bidu hija ta' 1.8 mg għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem tiegħek.
- Jekk għandek newropatija periferali, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek.

## **Kemm-il darba jingħata Polivy?**

- Kull ciklu jdum 21 jum.
- Inti se tingħata 6 cikli ta' trattament ta' Polivy flimkien ma' medicini oħra.

## **Liema huma l-medicini l-oħra li Polivy jingħata magħhom?**

- rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone għal "limfoma taċ-ċellula B kbira diffuża" li qatt ma ġiet ittrattata qabel jew,
- rituximab u bendamustine għal "limfoma taċ-ċellula B kbira diffuża" li reġgħet harġet jew li ma marritx għall-aħjar, wara mill-inqas terapija wahda preċedenti – u meta inti ma tkunx tista' tircievi trapjant ta' ċelluli staminali.

## **Jekk taqbez doża ta' Polivy**

- Jekk taqbez appuntament, aghmel iehor mill-ewwel.
- Biex it-ttrattament ikun effettiv għalkollox, huwa importanti ħafna li ma taqbiżx doża.

## **Jekk tieqaf tircievi Polivy**

Twaqqafx it-ttrattament b'Polivy sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek. Dan minħabba li jekk twaqqaf it-ttrattament il-kondizzjoni tiegħek tista' tmur għall-agħar.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

#### 4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-effetti sekundarji li ġejjin ġew irrappurtati b'din il-mediċina:

##### Effetti sekundarji serji

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek mill-ewwel jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekundarji serji li ġejjin – jista' jkun li jkollok bżonn trattament mediku urġenti. Dawn jistgħu jkunu sintomi ġodda jew bidla fis-sintomi attwali tiegħek.

- reazzjonijiet relatati mal-infużjoni – it-tabib tiegħek se jiċċekkja għal dawn għal 30-90 minuta wara
- deni u sirdat
- raxx/horriqija
- infezzjonijiet severi
- pulmonite (infezzjoni fil-pulmun)
- infezzjoni tal-herpes
- infezzjonijiet virali
- infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq
- infezzjoni fil-ġilda
- infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- fsada mhux tas-soltu jew tbengil taht il-ġilda
- telf tal-memorja, diffikultà biex titkellem, diffikultà biex timxi jew problemi bil-vista tiegħek
- jisfaru l-ġilda tiegħek jew l-abjad t'għajnejk
- qtugħ ta' nifs u diffikultà biex tieħu n-nifs

##### Effetti sekundarji oħra

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekundarji li ġejjin:

**Komuni hafna:** jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni

- pulmonite (infezzjoni fil-pulmun)
- imnieher iqattar, għatis, uġiġh fil-grizmejn u sogħla (infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq)
- tnemnim, tingiż, sensazzjoni ta' hruq, uġiġh, skumdità jew dghufija u/jew diffikultà biex timxi (newropatija periferali)
- deni
- sogħla
- rimettar
- dijarea jew stitikezza
- uġiġh jew infjammazzjoni fil-ħalq u/jew fil-musrana (mukożite)
- thossok imdardar (nawsja)
- uġiġh fl-addome (fiż-zaqq)
- thossok għajjien
- ma jkollokx guħ
- telf ta' piż
- reazzjonijiet relatati mal-infużjoni
- riħ komuni
- telf ta' xagħar
- bidliet fit-testijiet tad-demmm:
  - livelli baxxi tat-tipi kollha ta' ċelluli bojod tad-demmm (meqjusa flimkien)
  - livelli baxxi ta' newtrofili (tip ta' ċellula bajda tad-demmm) flimkien ma' deni jew mingħajr deni

- livell baxx ta' plejtlits (tip ta' ċellula tad-demmm li tgħin lid-demmm tiegħek jagħqad)
- livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demmm (anemija)
- livell baxx ta' potassium fid-demmm (ipokalmija)

**Komuni:** jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni

- infezzjoni severa (sepsi)
- infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- infezzjonijiet virali
- infezzjoni tal-herpes
- infezzjonijiet fil-ġilda
- infjammazzjoni tal-pulmuni
- qtugħ ta' nifs u diffikultà biex tieħu n-nifs
- sturdament
- żamma ta' fluwidu li tikkawża nefha fil-parti t'isfel tar-riglejn jew tal-idejn (edima periferali)
- livell għoli ta' transaminases fid-demmm
- uġiġħ fil-ġogi
- ħakk
- sirdat
- raxx
- ġilda xotta
- uġiġħ fil-muskoli
- bidliet osservati fit-testijiet tad-demmm:
  - tnaqqis fin-numru ta' ċelluli kollha tad-demmm (panċitopenija)
  - livelli baxxi ta' limfoċiti (tip ta' ċelluli bojod tad-demmm)
  - livell baxx ta' phosphate fid-demmm (ipofosfatimija)
  - livell baxx ta' calcium fid-demmm (ipokalcimija)
  - livell baxx ta' albumina fid-demmm (ipoalbuminimija)
  - livell għoli tal-enzima lipase fid-demmm

**Mhux komuni:** jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna

- vista mċajpra

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji elenkat hawn fuq.

### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen Polivy

Polivy se jinħażen mill-professjonisti tal-kura tas-saħħa fl-isptar jew fi klinika. Id-dettalji tal-ħażna huma kif ġej:

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-kunjett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħzen fi friġġ (2 °C–8 °C).
- Tagħmlux fil-friża.
- Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Polivy

- Is-sustanza attiva hi polatuzumab vedotin.
- Polivy 30 mg: Kull kunjett fih 30 milligramma (mg) ta' polatuzumab vedotin.
- Polivy 140 mg: Kull kunjett fih 140 milligramma (mg) ta' polatuzumab vedotin.
- Wara r-rikostituzzjoni kull millilitru (mL) ikun fih 20 mg ta' polatuzumab vedotin.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: succinic acid, sodium hydroxide, sucrose, polysorbate 20. Ara s-sezzjoni "Polivy fih sodium".

### Kif jidher Polivy u l-kontenut tal-pakkett

Polivy trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa trab ippressat minn abjad għal kemxejn abjad fil-griż ipprovdut f'kunjett tal-ħgieg.

Kull pakkett ta' Polivy jikkonsisti f'kunjett wieħed.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

### Manifattur

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Irreferi għall-Irlanda

**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

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}**

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>

It-tagħrif li jmiss qed jinghata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Għandhom jiġu kkunsidrati proċeduri għall-immaniġġar u r-rimi xierqa ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

#### Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni

- Polivy 30 mg: Bl-użu ta' siringa sterili, injetta bil-mod 1.8 mL ta' ilma sterili għall-injezzjoni fil-kunjett ta' 30 mg ta' Polivy biex tikseb soluzzjoni ta' doża waħda li fiha 20 mg/mL ta' polatuzumab vedotin. Idderieġi l-fluss lejn il-ħajt tal-kunjett u mhux direttament fuq it-trab ippressat lajofilizzat.
- Polivy 140 mg: Bl-użu ta' siringa sterili, injetta bil-mod 7.2 mL ta' ilma sterili għall-injezzjoni fil-kunjett ta' 140 mg ta' Polivy biex tikseb soluzzjoni ta' doża waħda li fiha 20 mg/mL ta' polatuzumab vedotin. Idderieġi l-fluss lejn il-ħajt tal-kunjett u mhux direttament fuq it-trab ippressat lajofilizzat.
- Dawwar il-kunjett bil-galbu sakemm jinħall għalkollox. Thawdux.
- Spezzjona s-soluzzjoni rikostitwita għal bidla fil-kulur u frak. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tidher mingħajr kulur għal kemxejn kannella, minn ċara għal tkangġi xi ffit, u mingħajr frak viżibbli. Tużax is-soluzzjoni rikostitwita jekk għandha bidla fil-kulur, hija mċajpra, jew fiha frak viżibbli.

#### Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni

1. Polivy għandu jiġi dilwit għal koncentrazzjoni finali ta' 0.72-2.7 mg/mL f'borża għall-infużjoni fil-vini, b'volum minimu ta' 50 mL, li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL ta' sodium chloride, jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 4.5 mg/mL ta' sodium chloride, jew 5% glucose.
2. Iddetermina l-volum tas-soluzzjoni rikostitwita ta' 20 mg/mL meħtieġ abbażi tad-doża meħtieġa (ara hawn taħt):  
$$\text{Doża totali ta' Polivy (mL) li għandha tiġi dilwita aktar = } \frac{\text{Doża ta' Polivy (mg/kg) X piż tal-pazjent (kg)}}{\text{Koncentrazzjoni tal-kunjett rikostitwit (20 mg/mL)}}$$
3. Iġbed il-volum meħtieġ ta' soluzzjoni rikostitwita mill-kunjett ta' Polivy bl-użu ta' siringa sterili u ddilwixxi fil-borża għall-infużjoni fil-vini. Armi kwalunkwe porzjon li ma jkunx intuża li jifdal fil-kunjett.
4. Ħallat il-borża għall-għoti fil-vini bil-galbu billi taqleb il-borża bil-mod. Thawwadhiex.
5. Spezzjona l-borża għall-għoti fil-vini għal frak u armiha jekk ikun hemm.

#### Is-soluzzjoni rikostitwita

Mill-perspettiva mikrobijoloġika, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, iż-żminijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet qabel l-użu jkunu r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux ta' aktar minn 24 siegħa fi frigg (2 °C–8 °C), sakemm ir-rikostituzzjoni ma tkunx saret f'kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati. L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita giet murija sa 72 siegħa fi frigg (2 °C–8 °C) u sa 24 siegħa f'temperatura ambjentali (9 °C–25 °C).

#### Is-soluzzjoni dilwita

Mill-perspettiva mikrobijoloġika, is-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, iż-żminijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet qabel l-użu jkunu r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux ta' aktar minn 24 siegħa fi frigg (2 °C–8 °C), sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati. L-istabbiltà kimika u fiżika tas-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata giet murija għat-tul ta' żmien elenkat fit-Tabella 1. Armi s-soluzzjoni dilwita ta' Polivy jekk iż-żmien tal-ħażna jaqbeż il-limiti speċifikati fit-Tabella 1.

**Tabella 1** Tul ta' zmien li ghalih giet murija stabbiltà kimika u fizika tas-soluzzjoni ghall-infuzjoni ppreparata

<b>Dilwent użat biex tiġi ppreparata s-soluzzjoni ghall-infuzjoni</b>	<b>Kondizzjonijiet ta' hażna tas-soluzzjoni ghall-infuzjoni<sup>1</sup></b>
Sodium chloride 9 mg/mL (0.9%)	Sa 72 siegħa fi frigg (2 °C–8 °C) jew sa 4 sigħat f'temperatura ambjentali (9 °C–25 °C)
Sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%)	Sa 72 siegħa fi frigg (2 °C–8 °C) jew sa 8 sigħat f'temperatura ambjentali (9 °C–25 °C)
5% glucose	Sa 72 siegħa fi frigg (2 °C–8 °C) jew sa 8 sigħat f'temperatura ambjentali (9 °C–25 °C)

<sup>1</sup> Biex tiġi żgurata l-istabbiltà tal-prodott, taqbiżx it-tulijiet ta' zmien ta' hażna speċifikati.