

RoPolivy[®]
(polatuzumabe vedotina)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Pó liofilizado para solução injetável
140 mg

polatuzumabe vedotina**APRESENTAÇÃO**

Pó liofilizado para solução injetável.

Cada frasco-ampola de dose única contém 140 mg de polatuzumabe vedotina.

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de dose única contém 140 mg de polatuzumabe vedotina. Após a reconstituição, cada mL conterá 20 mg de polatuzumabe vedotina.

Princípio ativo: polatuzumabe vedotina 140 mg.

Excipientes: ácido succínico, hidróxido de sódio, sacarose e polissorbato 20.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

RoPolivy®, em combinação com bendamustina e rituximabe, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) CD20 positivo, recidivado ou refratário, que não são candidatos a transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Esse medicamento foi registrado por meio de um procedimento especial, conforme previsão da Resolução RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017, considerando a raridade da doença para qual está indicado e a condição séria debilitante que esta representa. Dados complementares e provas adicionais ainda serão submetidos à ANVISA, após a concessão do registro do medicamento. A revisão desses novos dados pela ANVISA poderá implicar a alteração das informações descritas nesta bula ou mesmo a alteração do status do registro do medicamento.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Linfoma difuso de grandes células B, recidivado ou refratário^{1,2}**

A eficácia do **RoPolivy®** foi avaliada no estudo GO29365, multicêntrico e aberto, que incluiu uma coorte de 80 pacientes com LDGCB recidivado ou refratário após pelo menos um regime anterior. Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber **RoPolivy®** em combinação com bendamustina e rituximabe (BR) ou BR isoladamente por seis ciclos de 21 dias. A randomização foi estratificada pela duração da resposta (DOR) à última terapia. Os pacientes elegíveis não eram candidatos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo na inclusão do estudo. O estudo excluiu pacientes com neuropatia periférica de grau 2 ou superior, TCTH alogênico prévio, linfoma ativo no sistema nervoso central ou linfoma transformado.

Após a pré-medicação com anti-histamínico e antipirético, **RoPolivy®** foi administrado por infusão intravenosa a 1,8 mg/kg no dia 2 do ciclo 1 e no dia 1 dos ciclos 2 – 6.

Bendamustina foi administrada a 90 mg/m² por via intravenosa diariamente nos dias 2 e 3 do ciclo 1 e nos dias 1 e 2 dos ciclos 2 – 6. Rituximabe foi administrado na dose de 375 mg/m² por via intravenosa no dia 1 dos ciclos 1 – 6. A duração do ciclo foi de 21 dias.

Dos 80 pacientes randomizados para receber **RoPolivy®** mais BR (n = 40) ou BR isoladamente (n = 40), a idade mediana foi de 69 anos (variação: 30 – 86 anos), 66% eram do sexo masculino e 71% eram brancos. A maioria dos pacientes (98%) tinha LDGCB não especificado. Os principais motivos pelos quais os pacientes não eram candidatos ao TCTH incluíam idade (40%), resposta insuficiente à terapia de resgate (26%) e falha prévia ao transplante (20%). O número mediano de terapias anteriores foi de 2 (intervalo: 1 – 7), com 29% recebendo uma terapia anterior, 25% recebendo 2 terapias anteriores e 46% recebendo 3 ou mais terapias anteriores. Oitenta por cento dos pacientes tiveram doença refratária à última terapia.

No braço de **RoPolivy®** com BR, os pacientes receberam uma mediana de 5 ciclos, com 49% recebendo 6 ciclos. No braço de BR, os pacientes receberam uma mediana de 3 ciclos, com 23% recebendo 6 ciclos.

A eficácia foi baseada na taxa de resposta completa (RC) no final do tratamento e DOR, conforme determinado por um

comitê de revisão independente (CRI). Outras medidas de eficácia incluíram a melhor resposta global avaliada pelo CRI. As taxas de resposta estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1: Taxas de resposta em pacientes com LDGCB recidivado ou refratário

Resposta pelo CRI, n (%) ^a	RoPolivy [®] + BR n = 40	BR n = 40
Resposta objetiva no final do tratamento ^b (IC 95%)	18 (45) (29, 62)	7 (18) (7, 33)
RC (IC 95%)	16 (40) (25, 57)	7 (18) (7, 33)
Diferença nas taxas de RC,% (IC 95%) ^c	22 (3, 41)	
Melhor resposta geral de RC ou RP ^d (IC 95%)	25 (63) (46, 77)	10 (25) (13, 41)
Melhor resposta da RC (IC 95%)	20 (50) (34, 66)	9 (23) (11, 38)

RP = remissão parcial.

^a resposta baseada em PET-CT de acordo com os critérios modificados de Lugano 2014. Foi necessária a confirmação da RC na medula óssea por tomografia por emissão de pósitrons – tomografia computadorizada (PET-CT). A RP por PET-CT exigia atender aos critérios de PET e CT para RP.

^b o final do tratamento foi definido como 6 a 8 semanas após o dia 1 do ciclo 6 ou o último tratamento do estudo.

^c método de Miettinen-Nurminen

^d os resultados de PET-CT foram priorizados sobre os resultados de CT.

No braço de **RoPolivy[®]** com BR, dos 25 pacientes que obtiveram resposta parcial ou completa, 16 (64%) apresentaram DOR de pelo menos 6 meses e 12 (48%) apresentaram DOR de pelo menos 12 meses. No braço de BR, dos 10 pacientes que obtiveram resposta parcial ou completa, 3 (30%) tiveram um DOR com duração de pelo menos 6 meses e 2 (20%) tiveram um DOR com duração de pelo menos 12 meses.

Imunogenicidade

Assim como todas as proteínas terapêuticas, existe o potencial de uma resposta imunológica em pacientes tratados com polatuzumabe vedotina. Em todos os braços de estudo GO29365, 8 de 134 (6,0%) pacientes tiveram resultado positivo no teste de anticorpos antipolatuzumabe vedotina em um ou mais momentos após o período basal. Em sete estudos clínicos, 14 de 536 (2,6%) pacientes tiveram resultado positivo no teste de anticorpos antipolatuzumabe em um ou mais momentos após o período basal. Em razão do número limitado de pacientes positivos para o anticorpo antipolatuzumabe vedotina, não é possível chegar a nenhuma conclusão com relação a um possível efeito da imunogenicidade sobre a eficácia ou segurança.

Os resultados do ensaio de imunogenicidade são altamente dependentes de vários fatores, que incluem sensibilidade e especificidade do ensaio, metodologia do ensaio, manuseio da amostra, momento da coleta da amostra, medicamentos concomitantes e doença subjacente. Por esses motivos, a comparação da incidência de anticorpos ao polatuzumabe vedotina, com a incidência de anticorpos a outros produtos, pode ser equivocada.

Referências bibliográficas

¹ Sehn L. et al. Addition of Polatuzumab Vedotin to Bendamustine and Rituximab (BR) Improves Outcomes in Transplant-Ineligible Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Versus BR Alone: Results from a Randomized Phase 2 Study, Blood Dec 2017 130 2821

² Sehn L. et al. Polatuzumab Vedotin (Pola) Plus Bendamustine (B) with Rituximab (R) or Obinutuzumab (G) in

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Polatuzumabe vedotina é um anticorpo droga-conjugado composto do agente antimitótico monometil auristatina E (MMAE) conjugado de forma covalente a um anticorpo monoclonal direcionado a CD79b (imunoglobulina G1 [IgG1] humanizada recombinante, produzida em células do ovário de *hamster* chinês pela tecnologia do DNA recombinante).

Mecanismo de ação

Polatuzumabe vedotina é um anticorpo droga-conjugado direcionado a CD79b que, preferencialmente, entrega um potente agente antimitótico (monometil auristatina E, ou MMAE) às células B, o que resulta na destruição de células B malignas. A molécula de polatuzumabe vedotina consiste em MMAE ligado de forma covalente a um anticorpo monoclonal humanizado imunoglobulina G1, por meio de um agente de ligação clivável. O anticorpo monoclonal liga-se, com alta afinidade e seletividade, a CD79b, um componente da superfície celular do receptor da célula B. A expressão de CD79b é restrita às células normais na linhagem das células B (com exceção das células plasmáticas) e células B malignas. Ela é expressa em > 95% do linfoma difuso de grandes células B. Com a ligação a CD79b, polatuzumabe vedotina é rapidamente internalizado, e o agente de ligação é submetido à clivagem pelas proteases lisossômicas para permitir a entrega de MMAE intracelular. MMAE liga-se aos microtúbulos e destrói as células em divisão, o que inibe a divisão celular e induz a apoptose.

Efeitos farmacodinâmicos

Eletrofisiologia cardíaca

Polatuzumabe vedotina não prolongou o intervalo QTc médio em nenhuma extensão clinicamente relevante, com base nos dados de eletrocardiograma (ECG) de dois estudos abertos em pacientes com neoplasias de células B previamente tratadas, na dose recomendada.

Propriedades farmacocinéticas

A exposição plasmática do anticorpo conjugado MMAE (acMMAE) aumentou de forma proporcional à dose com a faixa de dose de 0,1 a 2,4 mg/kg de polatuzumabe vedotina. Após a primeira dose de 1,8 mg/kg de polatuzumabe vedotina, a concentração máxima média ($C_{m\acute{a}x}$) de acMMAE foi de 803 (\pm 233) ng/mL, e a área sob a curva de concentração-tempo do tempo zero até o infinito (ASC_{inf}) foi de 1.860 (\pm 966) dia•ng/mL. Com base na análise da farmacocinética da população, a ASC do acMMAE no ciclo 3 aumentou, aproximadamente, 30% em relação à ASC do ciclo 1 e alcançou mais de 90% da ASC do ciclo 6. A meia-vida terminal no ciclo 6 foi de, aproximadamente, 12 dias (IC 95% de 8,1 – 19,5 dias) para acMMAE. Com base na análise de farmacocinética da população, a concentração prevista de acMMAE no final do ciclo 6 é de aproximadamente 80% do valor teórico do estado de equilíbrio.

As exposições de MMAE não conjugado, o componente citotóxico de polatuzumabe vedotina, aumentaram de forma proporcional à dose no intervalo de dose de 0,1 a 2,4 mg/kg de polatuzumabe vedotina. As concentrações plasmáticas de MMAE seguiram a cinética limitada da taxa de formação. Após a primeira dose de 1,8 mg/kg de polatuzumabe vedotina, a $C_{m\acute{a}x}$ foi de 6,82 (\pm 4,73) ng/mL, o tempo até a concentração plasmática máxima é de, aproximadamente, 2,5 dias, e a meia-vida terminal é de, aproximadamente, 4 dias. As exposições plasmáticas de MMAE não conjugado são < 3% das exposições de acMMAE. Com base na análise da farmacocinética da população, há diminuição da exposição plasmática de MMAE não conjugado (ASC) após a administração repetida a cada três semanas.

Com base em simulações de farmacocinética da população, uma análise de sensibilidade previu que a exposição a MMAE não conjugado em pacientes com peso corporal acima de 100 kg seja aumentada em 27%.

Absorção

RoPolivy® é administrado como uma infusão intravenosa (IV). Não foram realizados estudos com outras vias de

administração.

Distribuição

A estimativa do volume de distribuição central na população para acMMAE foi de 3,15 L, que se aproximou do volume plasmático. *In vitro*, MMAE liga-se moderadamente (71% – 77%) às proteínas plasmáticas humanas. MMAE não se segmenta de forma significativa em células vermelhas do sangue humano *in vitro*. A razão entre a quantidade no sangue e a quantidade no plasma é de 0,79 a 0,98.

Dados *in vitro* indicam que MMAE é um substrato da glicoproteína P (P-gp), mas não inibe a P-gp em concentrações clinicamente relevantes.

Biotransformação

Estima-se que polatuzumabe vedotina passe por catabolismo nos pacientes, o que resulta na produção de pequenos peptídeos, aminoácidos, MMAE não conjugado e catabólitos relacionados ao MMAE não conjugado. Os níveis de metabólitos de MMAE não foram mensurados no plasma humano.

Estudos *in vitro* indicam que MMAE é um substrato da CYP3A4/5, mas não induz as principais enzimas CYP. MMAE é um fraco inibidor dependente do tempo da CYP3A4/5, mas não inibe competitivamente a CYP3A4/5 em concentrações clinicamente relevantes.

MMAE não inibe CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6.

Eliminação

Com base na análise da farmacocinética populacional, o conjugado (acMMAE) é eliminado principalmente pela via da depuração linear não específica, com valor de 0,9 L/dia. Estudos *in vivo* em ratos que receberam polatuzumabe vedotina (radiomarcado no MMAE) demonstraram que a maior parte da radioatividade é excretada nas fezes e a menor parte da radioatividade é excretada na urina.

Farmacocinética em populações especiais

População pediátrica

Não foram conduzidos estudos para investigar a farmacocinética de polatuzumabe vedotina na população pediátrica (< 18 anos de idade).

Idosos

A idade não teve efeito na farmacocinética de acMMAE e de MMAE não conjugado, com base em uma análise da farmacocinética da população em pacientes com idade entre 20 – 89 anos. Não foi observada nenhuma diferença significativa na farmacocinética de acMMAE e MMAE não conjugado entre pacientes < 65 anos de idade (n = 187) e pacientes ≥ 65 anos de idade (n = 273).

Comprometimento renal

Em pacientes com comprometimento renal leve (depuração de creatinina 60 – 89 mL/min, n = 161) ou moderado (depuração de creatinina 30 – 59 mL/min, n = 109), as exposições de acMMAE e MMAE não conjugado são semelhantes às de pacientes com função renal normal (depuração de creatinina ≥ 90 mL/min, n = 185), com base em uma análise de farmacocinética da população. Não há dados suficientes para avaliar o impacto do comprometimento renal grave (depuração de creatinina 15 – 29 mL/min, n = 3) na farmacocinética. Não há dados disponíveis de pacientes com doença renal em estágio terminal e / ou que estão em diálise.

Comprometimento hepático

Em pacientes com comprometimento hepático leve [bilirrubina maior que LSN até menor ou igual a $1,5 \times$ LSN ou AST maior que LSN, n = 54], as exposições do acMMAE são semelhantes, enquanto as ASC de MMAE não conjugado são 40% mais altas, em comparação com pacientes com função hepática normal (n = 399), com base na análise da farmacocinética da população.

Existem dados insuficientes para avaliar o impacto do comprometimento hepático moderado (bilirrubina total $> 1,5 - 3 \times$ LSN, n = 2) na farmacocinética. Não há dados disponíveis de pacientes com comprometimento hepático grave ou transplante de fígado.

Dados de segurança pré-clínica

Genotoxicidade

Tanto em ratos como em macacos *cynomolgus*, as toxicidades sistêmicas predominantes associadas à administração de MMAE e polatuzumabe vedotina incluíram toxicidade reversível da medula óssea e os efeitos associados às células sanguíneas periféricas.

Não foram realizados estudos específicos de mutagenicidade com polatuzumabe vedotina. MMAE não foi mutagênico no teste de mutação reversa bacteriana (teste de Ames) ou no teste de mutação direta do linfoma de camundongo L5178Y.

O MMAE foi genotóxico no estudo do micronúcleo da medula óssea de ratos, provavelmente por meio de um mecanismo aneugênico. Esse mecanismo é consistente com o efeito farmacológico de MMAE como um agente de ruptura de microtúbulos.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos específicos de carcinogenicidade com polatuzumabe vedotina e / ou MMAE.

Comprometimento da fertilidade

Não foram realizados estudos dedicados de fertilidade em animais com polatuzumabe vedotina. No entanto, os resultados do estudo de toxicidade de 4 semanas em ratos indicam o potencial de polatuzumabe vedotina de comprometer a função reprodutiva masculina e a fertilidade. A degeneração dos túbulos seminíferos testiculares não reverteu após um período de 6 semanas sem tratamento e se correlacionou com diminuição de peso dos testículos e achados macroscópicos na recuperação da necropsia de testículos pequenos e / ou moles nos machos que receberam ≥ 2 mg/kg.

Teratogenicidade

Não foram realizados estudos dedicados de teratogenicidade em animais com polatuzumabe vedotina. No entanto, o tratamento de ratas prenhes com MMAE a 0,2 mg/kg causou embriofetividade e malformações fetais (incluindo língua saliente, membros com má rotação, gastrosquise e agnatia). A exposição sistêmica (ASC) em ratos a uma dose de 0,2 mg/kg de MMAE é de, aproximadamente, 50% da ASC em pacientes que receberam a dose recomendada de 1,8 mg/kg de **RoPolivy**[®] a cada 21 dias.

4. CONTRAINDICAÇÕES

RoPolivy[®] é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade a polatuzumabe vedotina ou quaisquer dos excipientes presentes na sua formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade

Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número do lote do produto administrado devem ser claramente registrados (ou declarados) no prontuário médico do paciente.

Mielossupressão

Neutropenia e neutropenia febril graves e severas foram relatadas em pacientes tratados com **RoPolivy**[®] logo no primeiro ciclo de tratamento. A administração profilática de fator estimulante de crescimento de colônias de granulócitos (G-CSF) foi necessária no desenvolvimento clínico e deve ser considerada. Trombocitopenia ou anemia graus 3 ou 4 também pode ocorrer em pacientes que utilizam **RoPolivy**[®]. Os hemogramas completos devem ser monitorados antes de cada dose de **RoPolivy**[®]. Monitoramento laboratorial mais frequente e / ou atrasos ou descontinuação de **RoPolivy**[®] devem ser considerados para pacientes com neutropenia e trombocitopenia grau 3 ou grau 4 (vide item “Posologia e modo de usar”).

Neuropatia periférica (NP)

Neuropatia periférica foi relatada em pacientes tratados com **RoPolivy**[®] logo no primeiro ciclo de tratamento, e o risco aumenta com as doses sequenciais. Pacientes com neuropatia periférica preexistente podem apresentar agravamento dessa condição. A neuropatia periférica relatada com o tratamento com **RoPolivy**[®] é predominantemente neuropatia periférica sensorial. No entanto, neuropatia periférica motora e sensitivo motora também foram relatadas. Os pacientes devem ser monitorados em relação aos sintomas de neuropatia periférica, como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, disestesia, dor neuropática, sensação de queimação, fraqueza muscular ou distúrbio de marcha. Os pacientes que apresentam neuropatia periférica nova ou agravada podem precisar de atraso da dose, redução da dose ou descontinuação de **RoPolivy**[®] (vide item “Posologia e modo de usar”).

Infecções

Infecções graves, de ameaça à vida ou fatais, que incluem infecções oportunistas, como pneumonia (e isso inclui pneumonia por *pneumocystis jirovecii* e outra pneumonia fúngica), bacteremia, sepse, infecção por herpes e infecção por citomegalovírus, foram relatadas em pacientes tratados com **RoPolivy**[®] (vide item “Reações adversas”). A reativação de infecções latentes foi relatada. Os pacientes devem ser rigorosamente monitorados durante o tratamento quanto aos sinais de infecções bacterianas, fúngicas ou virais e procurar assistência médica se aparecerem sinais e sintomas. A profilaxia anti-infecciosa deve ser considerada durante o tratamento com **RoPolivy**[®]. **RoPolivy**[®] não deve ser administrado na presença de uma infecção grave ativa. **RoPolivy**[®] e qualquer quimioterapia concomitante devem ser descontinuados em pacientes que desenvolverem infecções graves. **RoPolivy**[®] não foi avaliado em pacientes com HIV.

Imunização

Vacinas vivas ou vivas atenuadas não devem ser administradas concomitantemente ao tratamento. Estudos não foram realizados em pacientes que receberam vacinas vivas recentemente.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

LMP tem sido relatada em pacientes tratados com **RoPolivy**[®] (vide item “Reações adversas”). Os pacientes devem ser monitorados rigorosamente quanto a alterações neurológicas, cognitivas ou comportamentais novas ou agravadas sugestivas de LMP. **RoPolivy**[®] e qualquer quimioterapia concomitante devem ser suspensos se houver suspeita de LMP e permanentemente descontinuados se o diagnóstico for confirmado.

Síndrome da lise tumoral

Pacientes com alta carga tumoral e tumor de proliferação rápida podem apresentar aumento do risco de síndrome da lise tumoral. Medidas / profilaxias apropriadas de acordo com as diretrizes locais, devem ser tomadas antes do tratamento com **RoPolivy**[®]. Os pacientes devem ser rigorosamente monitorados quanto à síndrome da lise tumoral durante o tratamento com **RoPolivy**[®].

Reações relacionadas à infusão

RoPolivy[®] pode causar reações relacionadas à infusão, incluindo casos graves. Reações tardias relacionadas à infusão ocorreram até 24 horas após a administração de **RoPolivy**[®]. Administre um anti-histamínico e antipirético antes da administração de **RoPolivy**[®] e monitore os pacientes cuidadosamente durante a infusão. Se ocorrer uma reação relacionada com a infusão, interrompa a infusão e institua um acompanhamento médico adequado (vide item “Posologia e modo de usar”).

Toxicidade embrionária fetal

Com base no mecanismo de ação e nos estudos não clínicos, **RoPolivy**[®] pode ser prejudicial ao feto quando administrado a uma mulher grávida (vide item “Características farmacológicas”). As mulheres grávidas devem ser aconselhadas em relação ao risco para o feto.

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com **RoPolivy**[®] e durante pelo menos 9 meses após a última dose. Os pacientes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino com potencial para engravidar devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com **RoPolivy**[®] e durante pelo menos 6 meses após a última dose.

Fertilidade

Em estudos não clínicos, polatumumab vedotina resultou em toxicidade testicular e pode prejudicar a função reprodutora masculina e a fertilidade (vide item “Características farmacológicas”). Portanto, os homens tratados com **RoPolivy**[®] são aconselhados a preservar e armazenar amostras de esperma antes do tratamento.

Toxicidade hepática

Casos graves de toxicidade hepática que foram consistentes com lesão hepatocelular, que incluem elevações das transaminases e / ou bilirrubina, ocorreram em pacientes tratados com **RoPolivy**[®] (vide item “Reações adversas”). Doença hepática preexistente, enzimas hepáticas basais elevadas e medicamentos concomitantes podem aumentar o risco. As enzimas hepáticas e o nível de bilirrubina devem ser monitorados.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Contraceção em mulheres e homens

Mulheres

Mulheres com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas a utilizar método contraceptivo eficaz durante o tratamento com polatumumab vedotina e por, pelo menos, 9 meses após a última dose.

Homens

Pacientes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino com potencial reprodutivo devem ser aconselhados a usar método contraceptivo eficaz durante o tratamento com polatumumab vedotina e por, pelo menos, 6 meses após a última dose.

Gravidez

Não existem dados sobre mulheres grávidas utilizando **RoPolivy**[®]. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (vide item “Características farmacológicas”). Com base no mecanismo de ação e em estudos não clínicos, polatumumab vedotina pode ser prejudicial ao feto quando administrado a uma mulher grávida. Em mulheres com potencial para engravidar, o estado de gravidez deve ser verificado antes do tratamento. **RoPolivy**[®] não é recomendado

durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos, a menos que o potencial benefício para a mãe seja superior ao risco potencial para o feto.

Amamentação

Não se sabe se polatumabe vedotina ou seus metabólitos são excretados no leite materno humano. O risco para lactentes não pode ser excluído. Mulheres devem descontinuar a amamentação durante o tratamento com **RoPolivy**[®] e por pelo menos 2 meses após a última dose.

Fertilidade

Com base em estudos não clínicos, **RoPolivy**[®] resultou em toxicidade testicular e pode comprometer a função reprodutiva e a fertilidade masculina (vide item “Características farmacológicas”, subitem “Segurança pré-clínica”).

Portanto, homens em tratamento com **RoPolivy**[®] são aconselhados a ter amostras de esperma preservadas e armazenadas antes do tratamento. Homens em tratamento com **RoPolivy**[®] são aconselhados a não gerar um filho durante o tratamento e por até 6 meses após a última dose.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

RoPolivy[®] tem pequena influência na capacidade de dirigir veículos e usar máquinas. Reações relacionadas à infusão, neuropatia periférica, fadiga e tontura podem ocorrer durante o tratamento com **RoPolivy**[®] (vide item “Reações adversas”).

Até o momento, não há informações de que polatumabe vedotina possa causar *doping*.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é basicamente ‘livre de sódio’.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foi conduzido nenhum estudo clínico específico de interação medicamento – medicamento com polatumabe vedotina em humanos.

Interações medicamentosas com medicamentos concomitantes que são inibidores, substratos ou indutores da CYP3A4 e medicamentos inibidores de P-gp

Com base nas simulações do modelo de farmacocinética e de fisiologia de MMAE liberado de polatumabe vedotina, fortes inibidores da CYP3A4 e de P-gp (por exemplo, cetoconazol) podem aumentar a área sob a curva de concentração-tempo (ASC) do MMAE não conjugado em 48%. Recomenda-se precaução em caso de tratamento concomitante com o inibidor da CYP3A4. Os pacientes que receberem fortes inibidores da CYP3A4 devem ser rigorosamente monitorados quanto aos sinais de toxicidade.

Não se espera que MMAE não conjugado altere a ASC de medicamentos concomitantes que são substratos da CYP3A4 (por exemplo, midazolam).

Fortes indutores da CYP3A4 (por exemplo, rifampicina) podem diminuir a ASC de MMAE não conjugado.

Interações medicamentosas de rituximabe e bendamustina em combinação com polatumabe vedotina

A farmacocinética (PK) de rituximabe e bendamustina não é afetada pela administração concomitante com polatumabe vedotina. Rituximabe administrado concomitante está associado ao aumento da ASC plasmática do anticorpo MMAE conjugado (acMMAE) em 24% e diminuição da ASC plasmática do MMAE não conjugado em 37%, com base na análise da PK da população. Não é necessário ajuste da dose.

Bendamustina não afeta a ASC plasmática de acMMAE e MMAE não conjugado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Frasco-ampola fechado

Conservar sob refrigeração (2 °C a 8 °C). Manter o frasco-ampola no cartucho para proteger da luz. Não congelar. Não agitar.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data da fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Estabilidade da solução reconstituída no frasco-ampola

Do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída deve ser usada imediatamente. Se não for usada imediatamente, os tempos de armazenamento em uso e as condições antes do uso são de responsabilidade do usuário e normalmente seriam de, no máximo, 24 horas entre 2 °C e 8 °C, exceto se a reconstituição tiver ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Se a reconstituição for realizada em condições assépticas validadas e controladas, armazene a solução reconstituída não utilizada de **RoPolivy**[®] por até 48 horas entre 2 °C e 8 °C e até 8 horas entre 9 °C e 25 °C antes da diluição. Descarte o frasco quando o tempo cumulativo de armazenamento antes da diluição exceder 48 horas, conforme dados de estabilidade físico-química.

Estabilidade da solução para infusão após a diluição na bolsa de infusão intravenosa:

Do ponto de vista microbiológico, a solução para infusão preparada deve ser usada imediatamente. Se não for usada imediatamente, os tempos de armazenamento em uso e as condições antes do uso são de responsabilidade do usuário e normalmente seriam de, no máximo, 24 horas entre 2 °C e 8 °C, exceto se a diluição tiver ocorrido em condições assépticas controladas e validadas. Se a reconstituição for realizada em condições assépticas validadas e controladas, armazene a solução diluída de **RoPolivy**[®] pelos períodos listados na Tabela 2. Descartar a solução de **RoPolivy**[®] diluída se o tempo de armazenamento exceder os limites especificados na Tabela 2.

Tabela 2: Condições de armazenamento da solução diluída de RoPolivy[®]

Diluyente usado para preparar a solução para infusão	Condições de armazenamento da solução diluída de RoPolivy[®]
Injeção de cloreto de sódio 0,9%, USP	Até 24 horas entre 2 °C e 8 °C ou até 4 horas entre 9 °C e 25 °C
Injeção de cloreto de sódio 0,45%, USP	Até 18 horas entre 2 °C e 8 °C ou até 4 horas entre 9 °C e 25 °C
Injeção de glicose 5%, USP	Até 36 horas entre 2 °C e 8 °C ou até 6 horas entre 9 °C e 25 °C

¹ Para garantir a estabilidade do produto, não ultrapasse os períodos de armazenamento especificados.

Características físicas e organolépticas

RoPolivy[®] apresenta-se sob forma de pó branco a branco acinzentado sem conservantes.

A solução reconstituída deve parecer incolor a ligeiramente marrom, clara a ligeiramente opalescente e sem partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Descarte de medicamentos não utilizados e / ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

RoPolivy[®] somente deve ser administrado sob a supervisão de um profissional da saúde com experiência no diagnóstico e tratamento de pacientes com câncer.

Posologia

A dose recomendada de **RoPolivy**[®] é de 1,8 mg/kg, administrada como infusão intravenosa a cada 21 dias, por 6 ciclos, em combinação com bendamustina e rituximabe. Administre **RoPolivy**[®], bendamustina e rituximabe em qualquer ordem no dia 1 de cada ciclo. A dose recomendada de bendamustina é de 90 mg/m²/dia nos dias 1 e 2, quando administrada com **RoPolivy**[®] e rituximabe. A dose recomendada de rituximabe é de 375 mg/m² por via intravenosa no dia 1 de cada ciclo. Devido à experiência clínica limitada em pacientes tratados com 1,8 mg/kg de **RoPolivy**[®] em uma dose total de > 240 mg, recomenda-se não exceder a dose de 240 mg/ciclo.

Se ainda não estiver pré-medicado, administre um anti-histamínico e antipirético pelo menos 30 minutos antes de **RoPolivy**[®]. Administre a dose inicial de **RoPolivy**[®] durante 90 minutos. Monitore os pacientes quanto a reações relacionadas à infusão durante a infusão e por um período mínimo de 90 minutos após a conclusão da dose inicial. Se a infusão anterior foi bem tolerada, a dose subsequente de **RoPolivy**[®] pode ser administrada como uma infusão de 30 minutos e os pacientes devem ser monitorados durante a infusão e por pelo menos 30 minutos após a conclusão da infusão.

Medicamentos profiláticos recomendados

Se o paciente ainda não foi pré-medicado para o produto rituximabe, administre um anti-histamínico e um antipirético pelo menos 30 a 60 minutos antes de **RoPolivy**[®] para potenciais reações relacionadas à infusão.

Administre profilaxia para pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e vírus do herpes durante o tratamento com **RoPolivy**[®].

Considere a administração profilática de fator estimulante de colônias de granulócitos para neutropenia.

Administre profilaxia para síndrome de lise tumoral em pacientes com risco aumentado de síndrome de lise tumoral.

Doses atrasadas ou perdidas

Se uma dose planejada de **RoPolivy**[®] for perdida, ela deve ser administrada assim que possível, e o cronograma de administração deve ser ajustado para manter um intervalo de 21 dias entre as doses.

Modificações na dose

A velocidade de infusão de **RoPolivy**[®] deve ser diminuída ou interrompida se o paciente desenvolver uma reação relacionada à infusão. **RoPolivy**[®] deve ser descontinuado imediatamente e permanentemente se o paciente apresentar uma reação de ameaça à vida.

Para as modificações na dose em razão de neuropatia periférica (vide item “Advertências e precauções”), consulte a Tabela 3 a seguir.

Tabela 3: Modificações na dose de RoPolivy[®] em razão de neuropatia periférica (NP)

Gravidade da NP no dia 1 de qualquer ciclo	Modificação na dose
Grau 2 - 3	Suspenda a administração da dose de RoPolivy [®] até melhora para grau ≤ 1 Se for recuperado para grau ≤ 1 no dia 14 ou antes, reinicie RoPolivy [®] em uma dose permanentemente reduzida de 1,4 mg/kg

	Se houve uma redução prévia na dose para 1,4 mg/kg, descontinue RoPolivy [®]
	Se não for recuperado para grau ≤ 1 no dia 14 ou antes, descontinue RoPolivy [®]
Grau 4	Descontinue RoPolivy [®]

Para modificações na dose em razão de mielossupressão, consulte a Tabela 4.

Tabela 4: Modificações na dose de RoPolivy[®], bendamustina e rituximabe em razão de mielossupressão

Gravidade da mielossupressão no dia 1 de qualquer ciclo	Modificação na dose ¹
Neutropenia graus 3 - 4	Suspenda todo o tratamento até que a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) seja recuperada para > 1.000/μL Se CAN for recuperada para > 1.000/μL no dia 7 ou antes, reinicie todo o tratamento sem nenhuma outra redução da dose Se CAN for recuperada para > 1.000/μL após o dia 7: <ul style="list-style-type: none"> Reinicie todo o tratamento com redução na dose de bendamustina de 90 mg/m² para 70 mg/m² ou 70 mg/m² para 50 mg/m² Se já tiver ocorrido redução na dose de bendamustina para 50 mg/m², descontinue todo o tratamento
Trombocitopenia graus 3 - 4	Suspenda todo o tratamento até que as plaquetas se recuperem para >75.000/μL Se as plaquetas forem recuperadas para > 75.000/μL no dia 7 ou antes, reinicie todo o tratamento sem nenhuma redução da dose Se as plaquetas forem recuperadas para > 75.000/μL após o dia 7: <ul style="list-style-type: none"> Reinicie todo o tratamento com redução na dose de bendamustina de 90 mg/m² para 70 mg/m² ou 70 mg/m² para 50 mg/m² Se já tiver ocorrido redução na dose de bendamustina para 50 mg/m², descontinue todo o tratamento

¹ Se a causa primária for em razão de linfoma, a dose de bendamustina pode não precisar ser reduzida.

Para modificações na dose em razão de reações relacionadas à infusão, consulte a Tabela 5.

Tabela 5: Modificações na dose de RoPolivy[®], bendamustina e rituximabe para reações relacionadas à infusão

Gravidade da RRI no dia 1 de qualquer ciclo	Modificação de dose
Reação relacionada à infusão graus 1 – 3	Interrompa a infusão de RoPolivy [®] e realize tratamento de suporte. Para a primeira ocorrência de sibilância, broncoespasmo ou urticária generalizada de grau 3, descontinuar permanentemente RoPolivy [®] . Para recorrência de sibilância ou urticária de grau 2, ou para recorrência de qualquer sintoma de grau 3, descontinue permanentemente RoPolivy [®] . Caso contrário, após a resolução completa dos sintomas, a infusão pode ser retomada a 50% da taxa alcançada antes da interrupção. Na ausência de sintomas relacionados à infusão, a taxa de infusão pode ser aumentada em incrementos de 50 mg/hora a cada 30 minutos. Para o próximo ciclo, realize a infusão de RoPolivy [®] durante 90 minutos. Se nenhuma reação relacionada à infusão ocorrer, as infusões subsequentes podem ser administradas durante 30 minutos. Administre pré-medicação para todos os ciclos.
Reação relacionada à infusão grau 4	Interrompa a infusão de RoPolivy [®] imediatamente. Realize tratamento de suporte. Descontinue permanentemente RoPolivy [®] .

Populações especiais

Idosos

Em relação a propriedades farmacocinéticas, não é necessário nenhum ajuste na dose de **RoPolivy**[®] em pacientes ≥ 65 anos de idade (vide item “Propriedades farmacocinéticas”).

Comprometimento renal

Não é necessário nenhum ajuste na dose de **RoPolivy**[®] em pacientes com depuração da creatinina ≥ 30 mL/min. Uma dose recomendada não foi determinada para pacientes com depuração de creatinina < 30 mL/min devido a dados limitados.

Comprometimento hepático

Evite a administração de **RoPolivy**[®] em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave (bilirrubina superior a $1,5 \times$ LSN). Os pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave provavelmente têm maior exposição a MMAE, o que pode aumentar o risco de reações adversas. **RoPolivy**[®] não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave (vide itens “Características Farmacológicas” e “Advertências e Precauções”).

Não é necessário ajuste na dose inicial ao administrar **RoPolivy**[®] a pacientes com comprometimento hepático leve (bilirrubina superior ao LSN até $\leq 1,5 \times$ LSN ou AST superior ao LSN).

População pediátrica

A segurança e a eficácia em crianças e adolescentes com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não há nenhum dado disponível.

Método de administração

RoPolivy[®] deve ser reconstituído e diluído usando-se técnica asséptica sob a supervisão de um profissional da saúde. **RoPolivy**[®] deve ser administrado como uma infusão intravenosa por meio de uma linha de infusão dedicada equipada com um filtro em linha ou adicional estéril, não pirogênico, de baixa ligação à proteína (poro de tamanho 0,2 ou 0,22 micrômetros) e cateter. **RoPolivy**[®] não deve ser administrado por injeção intravenosa rápida ou em *bolus*.

Após a infusão, o paciente deve ser monitorado cuidadosamente quanto à hipersensibilidade e reações relacionadas à infusão.

Para instruções sobre a reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, consulte o subitem “Precauções gerais” a seguir.

Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado ou diluído com outros medicamentos, exceto aqueles mencionados no subitem “Precauções gerais”.

Não foram observadas incompatibilidades entre **RoPolivy**[®] e bolsas de infusão intravenosa que contém os materiais policloreto de vinila (PVC) ou poliolefinas (PO), como polietileno (PE) e polipropileno (PP). Além disso, não foram observadas incompatibilidades com os conjuntos de infusão ou auxiliares de infusão com materiais que entram em contato com o medicamento e que são constituídos de PVC, PE, poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), acrilonitrila butadieno estireno (ABS), policarbonato (PC), polieteruretano (PEU), ou etileno propileno fluorado (FEP), politetrafluoretileno (PTFE) e com membranas filtrantes compostas de polietersulfona (PES) ou polisulfona (PSU).

Precauções gerais para manuseio do produto

RoPolivy[®] contém um componente citotóxico. **RoPolivy**[®] deve ser administrado sob a supervisão de um médico com experiência no uso de agentes citotóxicos. Devem ser utilizados procedimentos para o manuseio e descarte adequados de medicamentos antineoplásicos.

O produto reconstituído não contém conservantes e é destinado somente para dose única. Técnica asséptica adequada deve ser seguida durante todo o manuseio deste medicamento.

RoPolivy[®] deve ser reconstituído utilizando água estéril para injeção e diluído em uma bolsa de infusão intravenosa que contém cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou cloreto de sódio 4,5 mg/mL (0,45%) ou glicose 5% antes da administração.

A solução reconstituída e a solução para infusão não devem ser congeladas ou expostas à luz solar direta.

Instruções para reconstituição

1. Reconstituir imediatamente antes da diluição
2. Usando uma seringa estéril, injete lentamente 7,2 mL de água estéril para injeção no frasco-ampola de 140 mg de **RoPolivy**[®], para produzir uma solução de dose única que contém 20 mg/mL de polatuzumabe vedotina. Direcione o fluxo em direção à parede do frasco-ampola e não diretamente para o pó liofilizado.
3. Mexa o frasco-ampola suavemente com movimentos circulares até que o conteúdo esteja completamente dissolvido. Não agite.
4. Verifique a solução reconstituída quanto à descoloração e presença de material particulado. A solução reconstituída deve parecer incolor a ligeiramente marrom, clara a ligeiramente opalescente, e sem partículas visíveis. Não use se a solução reconstituída estiver descorada, turva ou contiver partículas visíveis.

Instruções para diluição

1. **RoPolivy**[®] deve ser diluído até a concentração final de 0,72 – 2,7 mg/mL em uma bolsa de infusão IV, com um volume mínimo de 50 mL, que contém 9 mg/mL de cloreto de sódio ou 4,5 mg/mL de cloreto de sódio ou glicose 5%.
2. Determine o volume de 20 mg/mL da solução reconstituída necessária com base na dose exigida (vide a seguir):

$$\text{Dose total de } \mathbf{RoPolivy}^{\text{®}} \text{ (mL) a ser diluída} = \frac{\text{Dose de } \mathbf{RoPolivy}^{\text{®}} \text{ (mg/kg)} \times \text{peso do paciente (kg)}}{\text{Concentração do frasco-ampola reconstituído (20 mg/mL)}}$$

3. Retire o volume exigido da solução reconstituída do frasco-ampola de **RoPolivy**[®], utilizando uma seringa estéril, e dilua na bolsa de infusão IV. Descarte qualquer parte não utilizada restante no frasco-ampola.
4. Misture suavemente a bolsa IV invertendo-a lentamente. Não agite.
5. Verifique a bolsa IV quanto à presença de materiais particulados e descarte caso estejam presentes.

Evite o transporte da solução para infusão preparada, uma vez que o estresse da agitação pode resultar em agregação. Se a infusão preparada for transportada, remova o ar da bolsa de infusão e limite o transporte até 30 minutos, entre 9 °C e 25 °C, ou 12 horas, entre 2 °C e 8 °C. Se o ar for retirado, um conjunto de infusão com um perfurador ventilado é necessário para garantir a administração exata da dose durante a infusão. O tempo total de armazenamento mais o tempo de transporte do produto diluído não devem exceder a duração de armazenamento especificada na Tabela 2 (vide item “Cuidados de armazenamento do medicamento”).

RoPolivy[®] deve ser administrado usando uma linha de infusão específica equipada com filtro em linha ou adicional estéril, não pirogênico, de baixa ligação à proteína (poro de tamanho 0,2 ou 0,22 micrômetros) e cateter.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas ao medicamento (RAMs) descritas nesta seção foram identificadas durante o tratamento e acompanhamento de pacientes com LDGCB tratados previamente ao estudo clínico pivotal GO29365. Isso inclui pacientes na fase de introdução [*run-in*] (n = 6) e pacientes randomizados (n = 39) que receberam **RoPolivy**[®] em combinação com bendamustina e rituximabe (BR), em comparação com pacientes randomizados (n = 39) que receberam apenas BR. Os pacientes randomizados no braço de tratamento receberam uma mediana de 5 ciclos de tratamento enquanto os pacientes randomizados no braço com o comparador receberam uma mediana de 3 ciclos de tratamento.

As RAMs relatadas mais frequentemente ($\geq 30\%$) em pacientes tratados com **RoPolivy**[®] em combinação com BR foram anemia, trombocitopenia, neutropenia, fadiga, diarreia, náusea e pirexia. Eventos adversos graves foram relatados em 64,4% dos pacientes tratados com **RoPolivy**[®] mais BR que incluíam neutropenia febril (11,1%), pirexia (8,9%), pneumonia (8,9%), anemia (4,4%), hemorragia da úlcera do duodeno (4,4%), sepse (4,4%) e trombocitopenia (4,4%).

As RAMs que levaram à descontinuação do regime de tratamento em $> 5\%$ dos pacientes foram trombocitopenia (8,9%) e neutropenia (6,7%).

Resumo tabulado das reações adversas ao medicamento a partir dos dados dos estudos clínicos

As reações adversas ao medicamento (RAMs) estão listadas a seguir pela classificação do sistema de órgão (*System Organ Class – SOC*) do MedDRA e por categorias de frequência. A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento baseia-se na seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muito rara ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas são apresentadas na ordem de gravidade decrescente.

Tabela 6: Resumo das reações adversas que ocorreram com RoPolivy[®] em combinação com BR em pacientes com LDGCB refratários ou recaídos

Infecções e infestações	
Muito comum	pneumonia ^a , infecção por vírus da <i>herpes</i> ^a , infecção do trato respiratório superior
Comum	sepse, infecção por citomegalovírus, infecção do trato respiratório inferior
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	
Muito comuns	neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, linfopenia
Comum	pancitopenia
Distúrbios nutricionais e do metabolismo	
Muito comuns	hipocalemia, hipocalcemia, hipoalbuminemia, apetite reduzido,
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comuns	neuropatia periférica, neuropatia sensorial periférica, tontura
Comum	distúrbio da marcha, parestesia, hipoestesia
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Muito comum	tosse
Comum	pneumonite
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comuns	diarreia, náusea, constipação, vômito, dor abdominal, dor no abdome superior
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Muito comum	prurido
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Muito comuns	fadiga, pirexia, astenia, calafrios
Investigações	
Muito comum	diminuição de peso

Comum	elevação de transaminase, aumento de lipase, hipofosfatemia
Distúrbios musculoesqueléticos	
Comum	artralgia
Lesão, intoxicação e complicações do procedimento	
Muito comum	reações relacionadas à infusão ^b

^a RAM associada a um resultado fatal.

^b Definidas como todos os eventos adversos relatados como relacionados ao tratamento do estudo 24 horas após a infusão do tratamento.

RAMs incomuns, raras e muito raras: nenhuma.

Descrição das reações adversas ao medicamento selecionadas a partir de estudos clínicos

Mielossupressão

Neutropenia foi relatada em 49% dos pacientes no braço com **RoPolivy**[®] mais BR e em 44% dos pacientes no braço com BR. Neutropenia com grau 3 ou superior foi relatada em 42% dos pacientes com **RoPolivy**[®] mais BR e 36% dos pacientes no braço com BR. Oito vírgula nove por cento dos pacientes no braço de **RoPolivy**[®] mais BR descontinuaram **RoPolivy**[®] em razão de neutropenia em comparação com 2,6% dos pacientes no braço com BR que descontinuaram o tratamento por causa de neutropenia.

Trombocitopenia foi relatada em 49% dos pacientes no braço com **RoPolivy**[®] mais BR e 33% dos pacientes no braço com BR. Trombocitopenia com grau 3 ou superior foi relatada em 40% dos pacientes no braço com **RoPolivy**[®] mais BR e em 26% dos pacientes no braço com BR. Eventos de trombocitopenia levaram à descontinuação do tratamento em 11,1% dos pacientes no braço com **RoPolivy**[®] mais BR e em 5,1% dos pacientes no braço com BR.

Anemia foi relatada em 47% dos pacientes no braço com **RoPolivy**[®] mais BR e em 28% dos pacientes no braço com BR. Anemia com grau 3 ou superior foi relatada em 24% dos pacientes no braço com **RoPolivy**[®] mais BR e em 18% dos pacientes no braço com BR. Nenhum paciente descontinuou o tratamento por causa de anemia, tanto no braço com **RoPolivy**[®] mais BR quanto no braço com BR.

Neuropatia periférica (NP)

No braço com **RoPolivy**[®] mais BR, NP grau 1 e NP grau 2 foram relatadas em 26,7% e 13,3% dos pacientes, respectivamente. No braço com BR, eventos de NP grau 1 e 2 foram relatados em 2,6% e 5,1% dos pacientes, respectivamente. Não foram relatados eventos de NP grau 3 - 5 no braço com **RoPolivy**[®] mais BR ou no braço com BR. 2,2% dos pacientes descontinuaram o tratamento com **RoPolivy**[®] em razão de NP e 4,4% dos pacientes tiveram redução da dose de **RoPolivy**[®] em razão da NP. Nenhum paciente no braço com BR descontinuou o tratamento ou teve redução da dose em razão da NP. No braço com **RoPolivy**[®] mais BR, o início mediano até o primeiro evento de NP foi de 1,8 mês, e 61,1% dos pacientes com eventos de NP relataram resolução do evento.

Infecções

Infecções, que incluem pneumonia e outros tipos de infecções, foram relatadas em 53,3% dos pacientes no braço com **RoPolivy**[®] mais BR e 51,3% dos pacientes no braço com BR. No braço com **RoPolivy**[®] mais BR, infecções graves foram relatadas em 28,9% dos pacientes, e infecções fatais foram relatadas em 8,9% dos pacientes. No braço com BR, infecções graves foram relatadas em 30,8% dos pacientes, e infecções fatais foram relatadas em 10,3% dos pacientes. Foi relatada pneumonia em 22% dos pacientes no braço com **RoPolivy**[®] mais BR (incluindo 2 eventos com resultados fatais) e 15% dos pacientes no braço com BR (incluindo 1 evento com resultado fatal). Infecções do trato respiratório superior foram relatadas em 13% dos pacientes no braço com **RoPolivy**[®] mais BR e em 8% dos pacientes no braço com BR. Um paciente (2,2%) no braço com **RoPolivy**[®] mais BR descontinuou o tratamento em razão de infecção, em comparação com 5,1% dos pacientes no braço com BR.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

Um caso de LMP, que foi fatal, ocorreu em um paciente tratado com **RoPolivy**[®] mais bendamustina e obinutuzumabe.

Esse paciente havia sido submetido a três linhas de terapia anteriores que incluíam anticorpos anti-CD20.

Toxicidade hepática

Em outro estudo, dois casos de toxicidade hepática grave (lesão hepatocelular e esteatose hepática) foram relatados e foram reversíveis.

Toxicidade gastrointestinal

Eventos de toxicidade gastrointestinal foram relatados em 80,0% dos pacientes no braço com **RoPolivy**[®] mais BR, em comparação com 64,1% dos pacientes no braço com BR. A maioria dos eventos foi de grau 1 - 2, e eventos de grau 3 - 4 foram relatados em 22,2% dos pacientes no braço com **RoPolivy**[®] mais BR, em comparação com 12,8% dos pacientes no braço com BR. Os eventos de toxicidade gastrointestinal mais comuns foram diarreia e náusea.

Reações relacionadas à infusão

As reações relacionadas à infusão foram relatadas em 18% dos pacientes no braço com **RoPolivy**[®] mais BR e em 8% dos pacientes no braço com BR.

Outras reações adversas

Foi relatada pirexia em 33% dos pacientes no braço com **RoPolivy**[®] mais BR e em 23% dos pacientes no braço com BR. A perda de peso foi relatada em 16% dos pacientes no braço com **RoPolivy**[®] mais BR e em 8% dos pacientes no braço com BR.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há nenhuma experiência com a superdosagem em estudos clínicos em humanos. A dose mais alta testada até o momento é de 2,4 mg/kg administrada como uma infusão intravenosa e foi associada a uma maior frequência e gravidade dos eventos de neuropatia periférica. Os pacientes que apresentarem superdosagem devem interromper imediatamente a infusão e serem rigorosamente monitorados.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS-1.0100.0669

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz – CRF-RJ n° 6942

Fabricado por: BSP Pharmaceuticals S.p.A, Latina, Itália

Embalado por: F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça

Importado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Av. Engenheiro Billings, 1.729 CEP 05321-900 – São Paulo – SP

CNPJ 33.009.945/0001-23

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 23/12/2019.



V.004_Prof