

RoPolivy[®]

(polatuzumabe vedotina)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Pó liofilizado para solução injetável
30 mg e 140 mg

polatuzumabe vedotina**APRESENTAÇÃO**

Pó liofilizado para solução injetável.

Cada cartucho contém 1 frasco-ampola de dose única de 30 mg ou 140 mg de polatuzumabe vedotina.

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****RoPolivy® 30 mg**

Cada frasco-ampola de dose única contém 30 mg de polatuzumabe vedotina. Após a reconstituição, cada mL conterá 20 mg de polatuzumabe vedotina.

Princípio ativo: polatuzumabe vedotina 30 mg.

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

RoPolivy® 140 mg

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 rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (R-CHP), é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) não tratados previamente.

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) não tratado previamente¹**

A eficácia do **RoPolivy®** foi avaliada em um estudo internacional, multicêntrico, randomizado duplo-cego e controlado por placebo (POLARIX, GO39942) em 879 pacientes com LDGCB não tratado previamente.

Os pacientes elegíveis tinham 18–80 anos de idade e apresentavam uma pontuação do *International Prognostic Index* (IPI) de 2–5 e um Status de Desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0–2. As histologias incluíam LDGCB (sem outra especificação [SOE], célula B ativada [ABC], célula B do centro germinativo [GCB]), linfoma de células B de alto grau (LCBAG; SOE, com translocações MYC e BCL-2 e/ou BCL-6 [*double hit* ou *triple hit*]) e outros subtipos de linfoma de grandes células B (positivo para vírus Epstein-Barr [VEB], rico em células T/rico em histiócitos). Os pacientes não apresentavam linfoma do sistema nervoso central (SNC) ou neuropatia periférica de > Grau 1 conhecidos.

Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber **RoPolivy®** mais rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (R-CHP) ou rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (R-CHOP) por seis ciclos de 21 dias, seguidos por dois ciclos adicionais de rituximabe em monoterapia em ambos os braços. Os pacientes foram estratificados por pontuação do IPI (2 vs. 3–5), presença ou ausência de doença volumosa (lesão de ≥ 7,5 cm) e região geográfica.

RoPolivy® foi administrado por via intravenosa com 1,8 mg/kg no Dia 1 dos ciclos 1–6. O regime de R-CHP ou R-CHOP foi administrado com início no Dia 1 dos Ciclos 1–6, seguido por rituximabe isolado no Dia 1 dos Ciclos 7–8. A administração em cada braço de tratamento foi feita de acordo com o seguinte:

- Braço de **RoPolivy®** + R-CHP: 1,8 mg/kg de **RoPolivy®**, 375 mg/m² de rituximabe, 750 mg/m² de ciclofosfamida, 50 mg/m² de doxorubicina e 100 mg/dia de prednisona por via oral, nos dias 1-5 de cada ciclo.
- Braço de R-CHOP: 375 mg/m² de rituximabe, 750 mg/m² de ciclofosfamida, 50 mg/m² de doxorubicina, 1,4 mg/m² de vincristina e 100 mg/dia de prednisona por via oral, nos dias 1-5 de cada ciclo.

Os dois grupos de tratamento apresentaram equilíbrio em relação aos dados demográficos e às características basais da doença. A idade mediana foi de 65 anos (faixa de 19 a 80 anos), 53,6% dos pacientes eram brancos e 53,8% eram homens. Um percentual de 43,8% apresentava doença volumosa, 38,0% apresentavam uma pontuação do IPI de 2, 62,0% apresentavam uma pontuação do IPI de 3–5 e 88,7% apresentavam doença em Estágio 3 ou 4. A maioria dos pacientes (84,2%) apresentava LDGCB (incluindo SOE, ABC e GCB). Por determinação dos perfis de expressão gênica, 25,1% dos pacientes apresentavam LDGCB do tipo células B ativadas (ABC) e 40,0% dos pacientes apresentavam LDGCB do tipo células B do centro germinativo (GCB).

O desfecho primário do estudo foi a sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador. A duração mediana do acompanhamento foi de 28,2 meses. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 1 e na Figura 1.

Tabela 1: Resumo de eficácia em pacientes com LDGCB não tratados previamente do estudo GO39942 (POLARIX)

	RoPolivy® + R-CHP N = 440	R-CHOP N = 439
<i>Desfecho Primário</i>		
Sobrevida livre de progressão ^{1)*}		
Número (%) de pacientes com eventos	107 (24,3%)	134 (30,5%)
HR (IC de 95%)	0,73 [0,57; 0,95]	
Valor p ^{3)**}	0,0177	
Estimativa da SLP em 2 anos [IC de 95%]	76,7 [72,65; 80,76]	70,2 [65,80; 74,61]
<i>Principais Desfechos</i>		
Sobrevida livre de eventos (SLE _{ef}) ¹⁾		
Número (%) de pacientes com evento	112 (25,5%)	138 (31,4%)
HR [IC de 95%]	0,75 [0,58; 0,96]	
Valor p ^{3)**}	0,0244	
Taxa de Resposta Objetiva (TRO) no Final do Tratamento ²⁾		
Pacientes que responderam ao tratamento (%) (RC, RP)	376 (85,5%)	368 (83,8%)
Diferença na taxa de resposta (%) [IC de 95%]	1,63 [-3,32; 6,57]	
Taxa de Resposta Completa (%) (RC) ^{2)*}		
Pacientes que responderam ao tratamento (%)	343 (78,0%)	325 (74,0%)
Diferença na taxa de resposta (%) [IC de 95%]	3,92 [-1,89; 9,70]	
Valor p ^{4)**}	0,1557	
Resposta parcial (%) (RP)	33 (7,5%)	43 (9,8%)
IC de 95% de Clopper-Pearson	[5,22; 10,37]	[7,18; 12,97]

INV: Investigador; BICR: Revisão central independente cega; IC: Intervalo de confiança; HR: Razão de risco; SLP: Sobrevida livre de progressão; SLE_{ef}: Sobrevida livre de eventos por eficácia: usada para refletir os eventos de SLE que

são devidos à eficácia e definida como o tempo desde a data da randomização até a primeira ocorrência de qualquer um dos seguintes: progressão/recidiva da doença, óbito por qualquer causa, o motivo primário de eficácia determinado pelo investigador, outra ocorrência diferente de progressão/recidiva da doença, que tenha levado ao início de qualquer tratamento contra linfoma não especificado pelo protocolo (NALT), se uma biópsia foi obtida após a conclusão do tratamento e foi positiva para doença residual, independentemente de NALT ter sido iniciado ou não; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.

- 1) Avaliada pelo INV
- 2) Avaliada por BICR
- 3) Teste de log-rank, estratificado
- 4) Teste qui-quadrado de CMH

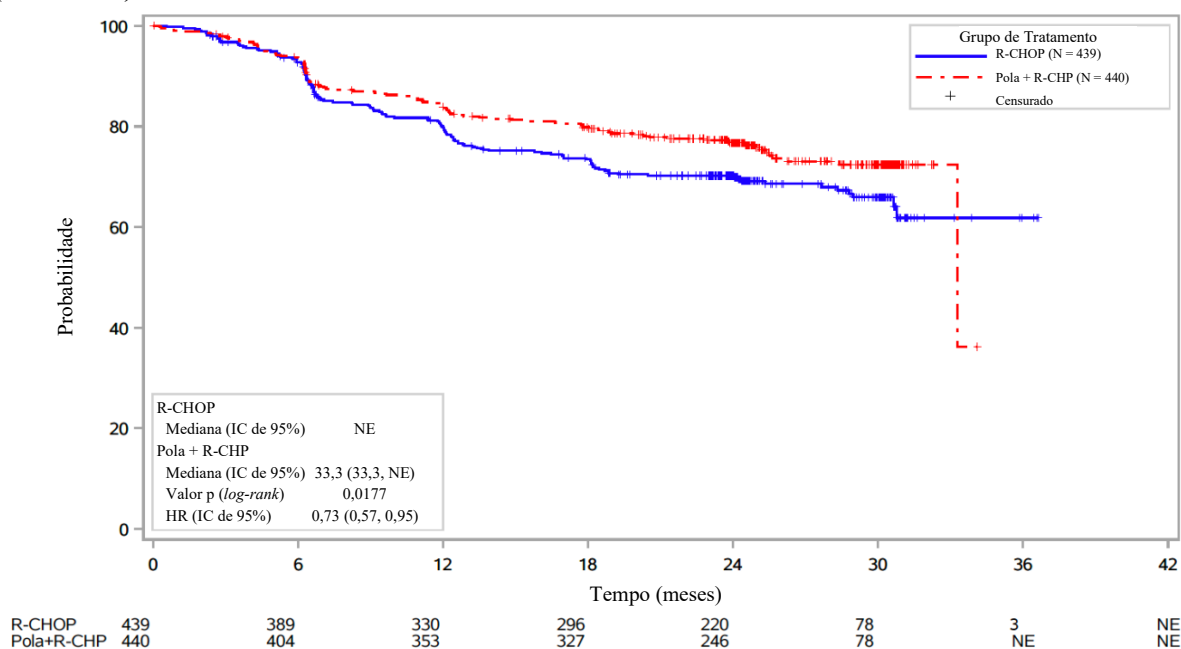
*De acordo com os Critérios de Resposta de Lugano de 2014

**Estratificado por IPI (2 vs. 3-5), presença ou ausência de doença volumosa, geografia

Na análise final, a sobrevida global (SG), um relevante desfecho secundário do estudo, apesar de mais maduro não apresentou resultados estatisticamente diferentes (razão de risco estratificada de 0,94 [IC de 95%: 0,67; 1,33]; $p = 0,7326$). Não houve diferença entre os braços de tratamento em relação a esse desfecho.

A taxa de RC no final do tratamento foi de 78% no braço de **RoPolivy**® mais R-CHP e de 74% no braço de R-CHOP. A durabilidade da RC foi avaliada com análise da sobrevida livre de doença (SLD) entre os braços de **RoPolivy**® mais R-CHP e R-CHOP (HR = 0,70, IC de 95% [0,50, 0,98]) em pacientes que obtiveram uma melhor resposta global de RC por avaliação do investigador enquanto estavam no estudo, com taxas de SLD de referência em 1 ano após a primeira RC documentada de 90% e 83%, respectivamente. A duração da resposta (DR) foi avaliada para pacientes com uma melhor resposta global de RC ou RP com base em avaliação do investigador (HR = 0,74, IC de 95% [0,56, 0,98]); 84% e 78% dos pacientes ainda estavam em remissão em 1 ano após a primeira resposta documentada.

Figura 1: Curva de Kaplan Meier da sobrevida livre de progressão avaliada pelo INV no Estudo GO39942 (POLARIX)



Pola: polatuzumabe vedotina

NE: Não pode ser avaliado

Em uma análise de subgrupos exploratória da SLP, os resultados foram geralmente corroborativos do benefício de **RoPolivy**® + R-CHP (HR de < 1), embora o estudo não tenha sido desenhado para demonstrar diferenças em subgrupos.

Resultados relatados pelo paciente

A taxa de neuropatia periférica relatada pelo paciente foi avaliada usando o questionário *Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity* (FACT/GOG-Ntx). As pontuações variam entre 0-44, com pontuações mais altas refletindo baixos sintomas de neuropatia periférica e alta qualidade de vida relacionada com saúde.

(*health-related quality of life* – HRQoL). Os pacientes em ambos os braços relataram baixos níveis de neuropatia periférica no período basal. Durante a administração do tratamento, a maioria dos aumentos na neuropatia periférica (isto é, diminuições na pontuação) foi menor no braço de **RoPolivy**[®] mais R-CHP (faixa média ajustada em relação ao valor basal: 0,22 a -2,71) do que no braço de R-CHOP (faixa média ajustada em relação ao valor basal: 0,01 a -3,51). Os pacientes no braço de R-CHOP apresentaram aumentos na neuropatia periférica mais cedo (Ciclo 4) do que os pacientes no braço de **RoPolivy**[®] mais R-CHP (Ciclo 6) (vide item “9. Reações Adversas”). Após a conclusão do tratamento, os níveis de neuropatia periférica em ambos os braços voltaram a níveis próximos dos basais.

Imunogenicidade

Assim como observado em todas as proteínas terapêuticas, existe o potencial de uma resposta imunológica em pacientes tratados com polatuzumabe vedotina. No Estudo GO39442 (POLARIX) e GO29365, 1,4% (6/427) e 5,2% (12/233) dos pacientes apresentaram resultados de exames positivos para anticorpos contra polatuzumabe vedotina, dos quais nenhum foi positivo para anticorpos neutralizantes. 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 de ensaios de imunogenicidade são altamente dependentes de diversos fatores, incluindo a sensibilidade e a especificidade dos ensaios, a metodologia dos ensaios, o manuseio de amostras, o momento da coleta de amostras, as medicações concomitantes e a doença subjacente. Por esses motivos, a comparação da incidência de anticorpos contra o polatuzumabe vedotina à incidência de anticorpos contra outros produtos pode ser enganosa.

Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário^{2,3}

A eficácia de **RoPolivy**[®] mais BR (bendamustina + rituximabe) foi avaliada em um estudo internacional, multicêntrico e aberto (GO29365) que incluiu uma coorte randomizada (n=80) e uma coorte de extensão (n=106) de pacientes com LDGCB tratados previamente.

Os pacientes elegíveis não eram candidatos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACT) e apresentavam doença recidivada ou refratária após receber pelo menos um regime prévio de quimioterapia sistêmica. O estudo excluiu pacientes com TCTH prévio, linfoma do sistema nervoso central, linfoma folicular transformado (LF) e LF grau 3b

RoPolivy[®] foi administrado por via intravenosa com 1,8 mg/kg no Dia 2 do ciclo 1 e no Dia 1 dos ciclos 2–6. A bendamustina foi administrada a 90mg/m² diariamente nos Dias 2 e 3 do ciclo 1 e nos Dias 1 e 2 dos ciclos 2-6 por via intravenosa. O rituximabe foi administrado a 375 mg/m² no Dia 1 dos ciclos 1-6 por via intravenosa.

O desfecho primário do estudo foi a taxa de resposta completa (RC) no final do tratamento (6-8 semanas após o Dia 1 do ciclo 6 ou último tratamento do estudo), conforme avaliado pelo comitê de revisão independente (CRI). Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 2 e Tabela 3 e nas Figuras 2-4

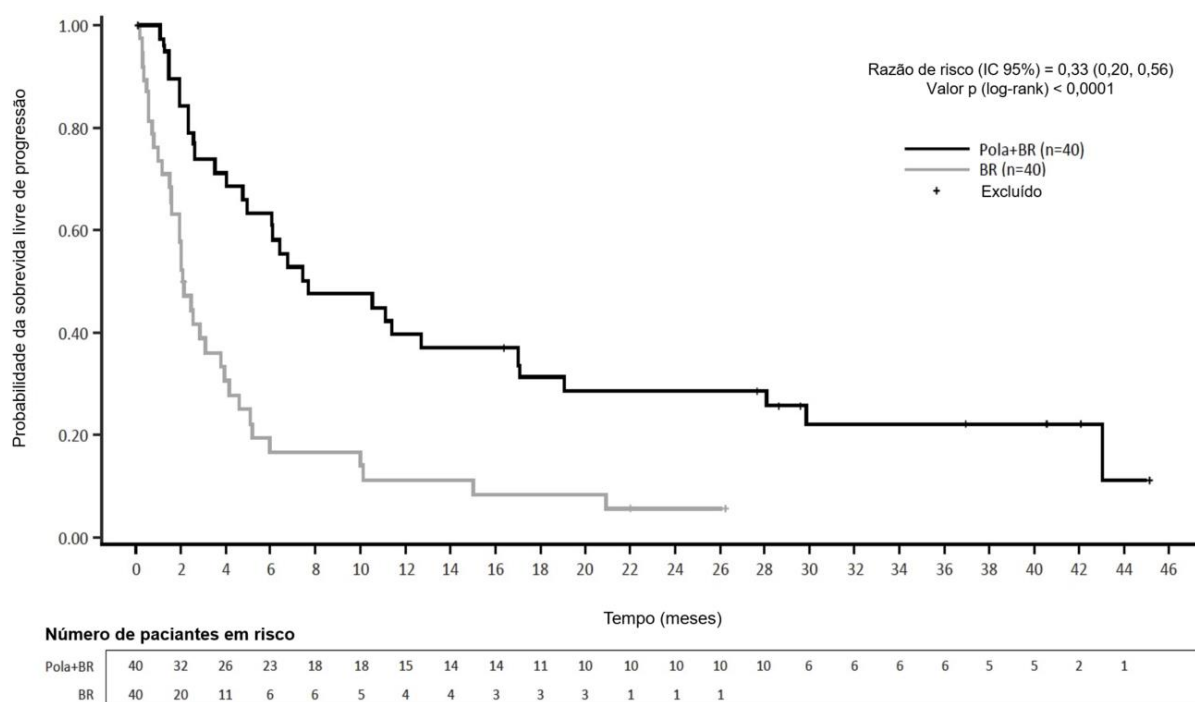
Coorte randomizada (n=80)

Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber **RoPolivy**[®] mais BR ou apenas BR durante seis ciclos de 21 dias. Os pacientes foram estratificados pela duração da resposta ao último tratamento anterior à ≤12 meses ou >12 meses

Os dois grupos de tratamento foram geralmente equilibrados em relação aos dados demográficos iniciais e às características da doença. A mediana de idade foi de 69 anos (variação de 30 a 86 anos) e 71% dos pacientes eram brancos e 66% eram do sexo masculino. A maioria dos pacientes (98%) tinha LDGCB sem outra especificação. No geral, 48% dos pacientes tinham LDGCB de células B ativadas (ABC) e 40% dos pacientes tinham LDGCB semelhante a células B do centro germinativo (GCB). As principais razões pelas quais os pacientes não eram candidatos ao TACT incluíam idade (40%), resposta insuficiente à terapia de resgate (26%) e falha de transplante anterior (20%). A mediana de terapias anteriores foi 2 (intervalo: 1-7), com 29% (n=23) recebendo uma terapia anterior, 25% (n=20) recebendo 2 terapias anteriores e 46% (n=37) recebendo 3 ou mais terapias anteriores. Uma porcentagem de 80% dos pacientes tinha doença refratária

Tabela 2: Resumo de eficácia em pacientes randomizados com LDGCB tratados previamente do estudo GO29365*

	RoPolivy® + bendamustina + rituximabe N = 40	bendamustina + rituximabe N = 40
	Tempo mediano de observação 42 meses	
Desfecho Primário		
Taxa de Resposta Completa (TRC)* no Final do Tratamento**)		
Pacientes que responderam ao tratamento (%)	16 (40,0)	7 (17,5)
Diferença na taxa de resposta (%) [IC de 95%]	22,5 [2,6; 40,2]	
Valor p (Teste qui-quadrado CMH***)	0,0261	
Principais Desfechos		
Sobrevida global		
Número (%) de pacientes com evento	26 (65,0)	29 (72,5)
Mediana de SG, meses (IC 95%)	12,4 (9,0; 32)	4,7 (3,7; 8,3)
Razão de riscos (IC 95%)	0,42 [0,24; 0,75]	
Valor p (Teste Log-Rank, estratificado ***)	0,0014	
Sobrevida livre de progressão (INV)		
Número (%) de pacientes com evento	30 (75,0)	35 (87,5)
Mediana de SLP, meses (IC 95%)	7,5 (5,0; 17,0)	2,0 (1,5; 3,7)
Razão de riscos (IC 95%)	0,33 [0,20; 0,56]	
Valor p (Teste Log-Rank, estratificado ***)	<0,0001	
Duração da resposta (INV)		
Número (%) de pacientes incluídos na análise	28	13
Número (%) de pacientes com evento	20 (71,4)	11 (84,6)
Mediana de DR, meses (IC 95%)	12,7 (5,8; 27,9)	4,1 (2,6; 12,7)
Razão de riscos (IC 95%)	0,42 [0,19; 0,91]	
Valor p (Teste Log-Rank, estratificado ***)	0,0245	
Taxa de Resposta Geral* (INV) no Final do Tratamento**		
Pacientes que responderam ao tratamento (%) (RC, RP)	19 (47,5)	7 (17,5)
Diferença na taxa de resposta (%) [IC de 95%]	30,0 [9,5; 47,4]	
Valor p (Teste qui-quadrado CMH***)	0,0036	
Taxa de Resposta Completa (%) (RC)	17 (42,5)	6 (15,0)
Diferença na taxa de resposta (%) [IC de 95%]	27,5 [7,7; 44,7]	
Valor p***	0,0061	
Resposta parcial (%) (RP)	2 (5,0)	1 (2,5)
IC de 95% de Clopper-Pearson	[0,6; 16,9]	[0,06; 13,2]
Melhor taxa de Resposta Geral (INV)		
Pacientes que responderam ao tratamento (%) (RC, RP)	28 (70,0)	13 (32,5)
Diferença na taxa de resposta (%) [IC de 95%]	37,5 [15,6; 54,7]	
Taxa de Resposta Completa (%) (RC) 2)*	23 (57,5)	8 (20,0)
IC de 95% de Clopper-Pearson	[40,9; 73,0]	[9,1; 35,7]
Resposta parcial (%) (RP)	5 (12,5)	5 (12,5%)

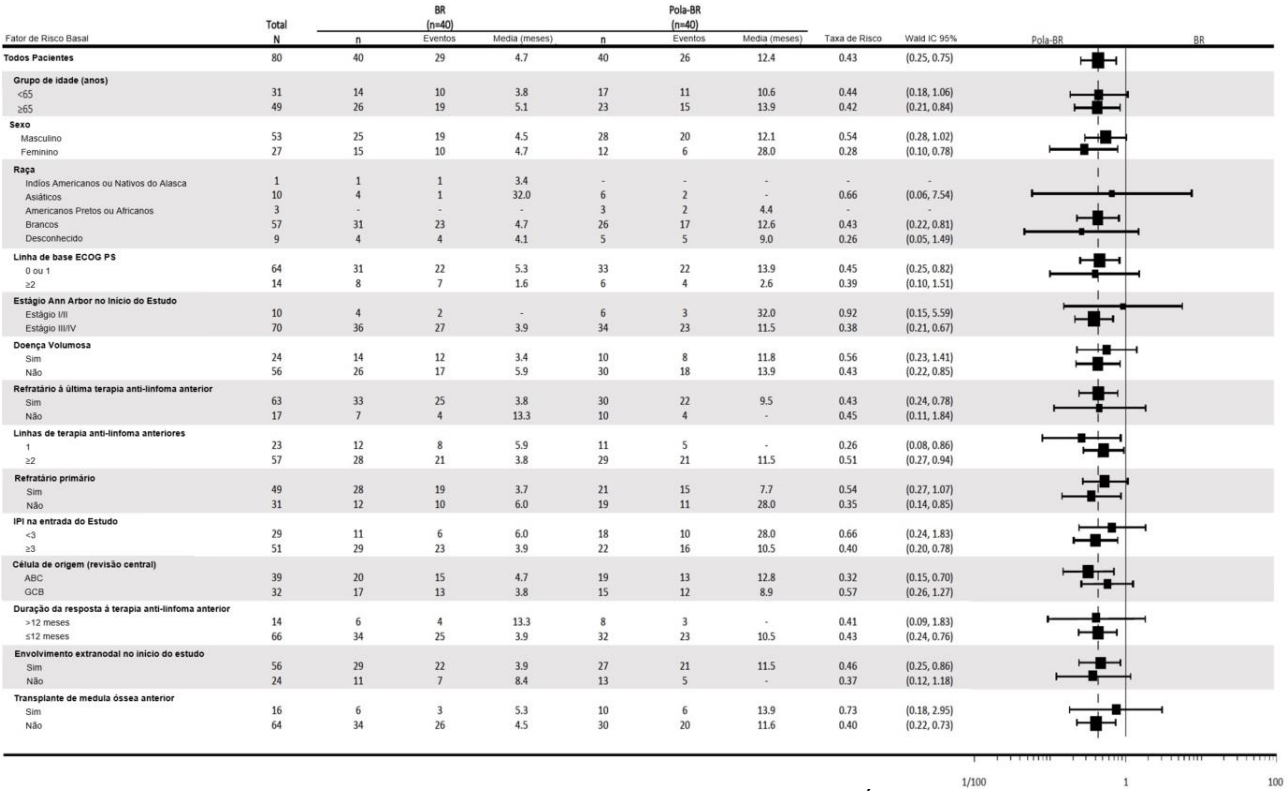


No: número; Pola: RoPolivy®; BR: bendamustina e rituximabe; HR: razão de risco.

Resultados das análises de subgrupos

Os resultados da análise de subgrupo da sobrevida global foram consistentes com os resultados observados na população geral de LDGCB (ver Figura 4 abaixo)

Figura 4: Gráfico Forest plot da sobrevida geral no Estudo GO29365



ECOG PS: Status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group; IPI: Índice Prognóstico Internacional; ABC: célula B ativada; GCB: célula B do centro germinativo; Pola: RoPolivy®; BR: bendamustina e rituximabe; IC: intervalo de confiança

Coorte de extensão (n=106)

A idade mediana foi de 70 anos (variação de 24 a 94 anos), 78% dos pacientes eram brancos e 49% eram do sexo masculino. A maioria dos pacientes (94%) tinha LDGCB sem outra especificação (NOS). No geral, 48% dos pacientes tinham LDGCB CBA e 40% dos pacientes tinham LDGCB CGS. As principais razões pelas quais os pacientes não eram candidatos ao TACT incluíram idade (44%), resposta insuficiente à terapia de resgate (29%) e falha de transplante anterior (14%). O número mediano de terapias anteriores foi 2 (intervalo: 1-7), com 35% (n=37) recebendo uma terapia anterior, 26% (n=27) recebendo 2 terapias anteriores e 40% (n=42) recebendo 3 ou mais terapias anteriores. 76% dos pacientes tinham doença refratária

Tabela 3: Resumo de eficácia na extensão do coorte de LDGCB tratado previamente do estudo GO29365

	RoPolivy® + bendamustina + rituximabe N = 106
	Tempo mediano de observação 9,7 meses
Desfecho Primário	
Taxa de Resposta Completa (CRI no Final do Tratamento**)	
Pacientes que responderam ao tratamento (%)	42 (39,6) [30,3; 49,6]
Principais Desfechos	
Sobrevida Global	

Número (%) de pacientes com evento	51 (48,1)
Mediana de SG, meses (IC 95%)	11,0 (8,3; 14,2)
Sobrevida livre de progressão (INV)	
Número (%) de pacientes com evento	68 (64,2)
Mediana de SLP, meses (IC 95%)	5,5 (4,8; 6,9)
Duração da resposta (INV)	
Número (%) de pacientes incluídos na análise	66 (62,3)
Número (%) de pacientes com evento	28 (42,4)
Mediana de DR, meses (IC 95%)	5,9 (4,8; 11,6)
Taxa de Resposta Geral (INV) no Final do Tratamento **	
Pacientes que responderam ao tratamento (%) (RC, RP)	45 (42,5) [32,9; 52,4]
Taxa de Resposta Completa (%) (RC)*	39 (36,8)
IC de 95% de Clopper-Pearson	[27,6; 46,7]
Resposta parcial (%) (RP)	6 (5,7)
IC de 95% de Clopper-Pearson	[2,1 – 11,9]
Melhor taxa de Resposta Geral (INV)	
Pacientes que responderam ao tratamento (%) (RC, RP)	66 (62,3)
IC de 95% de Clopper-Pearson	[52,3; 71,5]
Taxa de Resposta Completa (%) (RC) **	52 (49,1)
IC de 95% de Clopper-Pearson	[39,2; 59,0]
Resposta parcial (%) (RP)	14 (13,2%)
IC de 95% de Clopper-Pearson	[7,4; 21,2]

CRI=Comitê de Revisão Independente; INV=investigador; IC=intervalo de confiança; HR=razão de riscos; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; SLP=sobrevida livre de progressão; DR=duração da resposta; PET=tomografia por emissão de pósitrons

* De acordo com os critérios modificados de Lugano 2014: É necessária confirmação da medula óssea de PET-CT CR. PET-CT PR exigiu o atendimento aos critérios PET-CT e CT

**6-8 semanas depois do dia 1 do ciclo 6 ou último tratamento do estudo

***Estratificação por duração da resposta à terapia anterior (≤12 meses vs >12 meses)

Referências bibliográficas

¹ Tilly H, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022; 386:351-363

² Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, Assouline S, Kim TM, Kim WS, Ozcan M, Hirata J, Penuel E, Paulson JN, Cheng J, Ku G, Matasar MJ. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2020 Jan 10;38(2):155-165. doi: 10.1200/JCO.19.00172. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31693429; PMCID: PMC7032881.

³ Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, Herrera AF, Assouline S, Flowers CR, Kim TM, McMillan A, Ozcan M, Safar V, Salles G, Ku G, Hirata J, Chang YM, Musick L, Matasar MJ. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. Blood Adv. 2022 Jan 25;6(2):533-543. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005794. PMID: 34749395; PMCID: PMC8791582.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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, resultando 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, ao 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. Ele é expresso em > 95% do linfoma difuso de grandes células B. Com a ligação ao 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.

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 ($C_{\max}$) 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.

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 $C_{\max}$ 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.

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.

Metabolismo

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.

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).

População geriátrica

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 19 – 80 anos. Não foi observada nenhuma diferença significativa na farmacocinética de acMMAE e MMAE não conjugado entre pacientes < 65 anos de idade (n = 207) e pacientes ≥ 65 anos de idade (n = 222).

Comprometimento renal

Em pacientes com comprometimento renal leve (depuração de creatinina 60 – 89 mL/min, n = 200) ou moderado (depuração de creatinina 30 – 59 mL/min, n = 54), as exposições de acMMAE e MMAE não conjugado são semelhantes às de pacientes com função renal normal (depuração de creatinina ≥ 90 mL/min, n = 171), 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 = 1) na farmacocinética. Não há dados disponíveis de pacientes com doença renal em estágio terminal e / ou que estão em diálise (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”).

Comprometimento hepático

Em pacientes com comprometimento hepático leve [TGO (aspartato aminotransferase) de > 1,0 - 2,5 × LSN (limite superior da normalidade) ou TGP (alanina aminotransferase) de > 1,0 - 2,5 × LSN ou bilirrubina total de > 1,0 - 1,5 × LSN, n = 79], as exposições do acMMAE são semelhantes, enquanto as ASC de MMAE não conjugado são no máximo de 40% mais altas, em comparação com pacientes com função hepática normal (n = 338), com base na análise da farmacocinética da população.

Existem dados insuficientes para avaliar o impacto do comprometimento hepático moderado (bilirrubina total > 1,5 – 3 × LSN, n = 9) na farmacocinética. Há dados limitados de pacientes com comprometimento hepático grave ou transplante de fígado (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”).

Segurança não-clínica

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos específicos de carcinogenicidade em animais com **RoPolivy**[®] e / ou MMAE.

Genotoxicidade

Não foram realizados estudos específicos de mutagenicidade em animais com **RoPolivy**[®].

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. MMAE não foi mutagênico no teste de mutação reversa bacteriana (teste de Ames) ou no teste de mutação direta do linfoma de camundongo L5178Y.

Comprometimento da fertilidade

Não foram realizados estudos dedicados de fertilidade em animais com **RoPolivy**[®]. No entanto, os resultados do estudo de toxicidade em ratos indicam o potencial de polatuzumabe vedotina de comprometer a função reprodutiva e a fertilidade masculina. No estudo de toxicidade de doses repetidas de 4 semanas em ratos com a administração semanal de 2, 6 e 10 mg/kg, foi observada degeneração dos túbulos seminíferos testiculares dose-dependente com conteúdo anormal do lúmen no epidídimo. Os achados nos testículos e no epidídimo não foram revertidos e foram correlacionados 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.

Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos dedicados de teratogenicidade em animais com **RoPolivy**[®]. No entanto, MMAE foi avaliado em ratos em um estudo de desenvolvimento embriofetal e toxicocinético de acordo com as BPL, no qual ratos fêmeas prenhes receberam 2 doses intravenosas de 0,2 mg/kg de MMAE durante o período de organogênese nos dias de gestação 6 e 13. O tratamento com MMAE com 0,2 mg/kg causou malformações externas fetais, incluindo protrusão da língua, má rotação de membros, 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 conhecida a polatuzumabe vedotina ou quaisquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

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 (vide item “9. Reações Adversas”). A administração profilática de fator estimulante de crescimento de colônias de granulócitos (G-CSF) deve ser considerada. Trombocitopenia ou anemia graus 3 ou 4 também pode ocorrer em pacientes que utilizam **RoPolivy**[®] (vide item “9. Reações Adversas”). 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 “8. 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 (vide item “9. Reações Adversas”). 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 “8. 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 outras pneumonias fúngicas), bacteremia, sepse, infecção por herpes e infecção por citomegalovírus, foram relatadas em pacientes tratados com **RoPolivy**[®] (vide item “9. Reações adversas”). Os pacientes devem ser rigorosamente monitorados durante o tratamento quanto aos sinais de infecções bacterianas, fúngicas ou virais. A profilaxia anti-infecciosa deve ser considerada. **RoPolivy**[®] e qualquer quimioterapia concomitante devem ser descontinuados em pacientes que desenvolverem infecções graves.

Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

RoPolivy[®] não foi avaliado em pacientes com HIV.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP)

LEMP tem sido relatada em pacientes tratados com **RoPolivy**[®] (vide item “9. Reações adversas”). Os pacientes devem ser monitorados rigorosamente quanto a alterações neurológicas, cognitivas ou comportamentais novas ou agravadas sugestivas de LEMP. **RoPolivy**[®] e qualquer quimioterapia concomitante devem ser suspensos se houver suspeita de

LEMP 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 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**[®].

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 “3. 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 (vide item “3. Características farmacológicas”).

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**[®]. 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 (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”).

Lesão por extravasamento no local de infusão

Casos de dano ao tecido após extravasamento no local de infusão (incluindo eventos graves) foram relatados em pacientes tratados com **RoPolivy**[®]. Para minimizar o risco, garanta acesso venoso adequado antes de iniciar a infusão e monitore atentamente o local da infusão durante toda a administração para detectar quaisquer sinais de extravasamento. Se houver suspeita de extravasamento, interrompa a infusão e monitore as reações adversas (vide item “9. Reações Adversas”).

Para sintomas leves, a dose restante pode ser administrada em um membro alternativo após estabelecer um acesso venoso seguro. Para sintomas moderados a graves, a infusão pode ser reiniciada em um membro alternativo, com base no julgamento clínico do médico responsável pelo tratamento.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática a critério do médico assistente.

Uso em populações especiais

Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Fertilidade

Com base em estudos em animais, **RoPolivy**[®] pode comprometer a função reprodutiva e a fertilidade masculina (vide item “3. Características farmacológicas”, subitem “Segurança não-clínica”).

Contracepção

Mulheres

Mulheres com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas a utilizar método contraceptivo eficaz durante o tratamento com **RoPolivy**[®] 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 **RoPolivy**[®] e por, pelo menos, 6 meses após a última dose.

Gravidez

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.

RoPolivy® não é recomendado durante a gravidez, a menos que o potencial benefício para a mãe seja superior ao risco potencial para o feto. **RoPolivy®** pode causar dano ao feto, com base nos estudos em animais e no mecanismo de ação do medicamento (vide item “3. Características farmacológicas”).

Dados em animais

Em estudos em animais, a monometil auristatina E (MMAE) causou genotoxicidade e toxicidade embrionária fetal (vide item “3. Características farmacológicas”).

Parto e Trabalho de parto

O uso seguro de **RoPolivy®** durante o trabalho de parto e o parto não foi estabelecido.

Lactação

Não se sabe se polatuzumabe vedotina é excretado no leite materno humano. Não foi conduzido nenhum estudo para avaliar o impacto de **RoPolivy®** sobre a produção de leite ou a sua presença no leite materno. Uma vez que muitos medicamentos são excretados no leite materno e em razão do potencial para reações adversas graves em bebês amamentados devido ao **RoPolivy®**, mulheres devem descontinuar a amamentação durante o tratamento com **RoPolivy®** e por pelo menos 3 meses após a última dose.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia do **RoPolivy®** em pacientes pediátricos abaixo da idade de 18 anos não foram estabelecidas.

Uso geriátrico

No estudo GO39942, entre 435 pacientes com LDGCB não tratados previamente e tratados com **RoPolivy®** em combinação com R-CHP, 227 (52,2%) tinham ≥ 65 anos de idade. Pacientes com idade ≥ 65 anos tiveram uma incidência de reações adversas graves de 39,2% e 28,4% em pacientes com idade < 65 anos. Uma incidência semelhante de reações adversas graves foi observada em pacientes idosos no braço de tratamento com R-CHOP (vide itens “8. Posologia e Modo de Usar” e “3. Características farmacológicas”).

Comprometimento renal

A segurança e a eficácia do **RoPolivy®** em pacientes com depuração de creatinina de < 30 mL/min não foram estudadas formalmente (vide itens “8. Posologia e Modo de Usar” e “3. Características farmacológicas”).

Comprometimento hepático

A segurança e a eficácia do **RoPolivy®** em pacientes com (TGO de $> 2,5 \times$ LSN, TGP de $> 2,5 \times$ LSN ou bilirrubina total de $> 1,5 \times$ LSN) não foram estudadas formalmente e esses pacientes têm probabilidade de apresentar uma exposição aumentada à MMAE. A administração de **RoPolivy®** em pacientes com comprometimento hepático moderado ou severo (bilirrubina total maior do que $1,5 \times$ [LSN]) deve ser evitada (vide itens “8. Posologia e Modo de Usar” e “3. Características farmacológicas”).

Abuso e dependência do medicamento

RoPolivy® não tem o potencial para causar abuso e dependência.

Capacidade de dirigir e operar máquinas

RoPolivy® tem pequena influência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Reações relacionadas à infusão, neuropatia periférica, fadiga e tontura podem ocorrer durante o tratamento com **RoPolivy®** (vide item “9. Reações adversas”).

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

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 medicamentosa em humanos com **RoPolivy®**.

Interações medicamentosas com medicamentos concomitantes que são inibidores, indutores ou substratos da CYP3A

Com base nas simulações do modelo de farmacocinética e de fisiologia de MMAE liberado de polatuzumabe vedotina, fortes inibidores da CYP3A (por exemplo, cetoconazol) podem aumentar a área sob a curva de concentração-tempo (ASC) do MMAE não conjugado em 48%. Os pacientes que receberem fortes inibidores da CYP3A devem ser rigorosamente monitorados quanto aos sinais de toxicidade. Fortes indutores da CYP3A (por exemplo, rifampicina) podem diminuir a ASC de MMAE não conjugado em 49%.

Não se espera que MMAE não conjugado altere a ASC de medicamentos concomitantes que são substratos da CYP3A (por exemplo, midazolam).

Interações medicamentosas de rituximabe, de bendamustina, de ciclofosfamida e de doxorubicina em combinação com polatuzumabe vedotina

A farmacocinética (PK) de rituximabe, de bendamustina, de ciclofosfamida e de doxorubicina não é afetada pela administração concomitante com **RoPolivy®**. Rituximabe administrado concomitantemente 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. As ASCs plasmáticas de acMMAE e MMAE não conjugada para **RoPolivy®** mais R-CHP ficam de acordo com aquelas de outros estudos de **RoPolivy®**. Não é necessário ajuste da dose.

A bendamustina não afeta as ASCs plasmáticas de acMMAE e MMAE não conjugada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenamento

Frasco-ampola

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

Prazo de validade

Prazo de validade do pó em frasco ampola fechado

Este medicamento possui prazo de validade de 30 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.

Prazo de validade 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, 48 horas entre 2 °C e 8 °C e até 8 horas entre 9 °C e 30 °C antes da diluição. Descarte o frasco quando o tempo cumulativo de armazenamento antes da diluição exceder 48 horas.

Prazo de validade 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. Se não for utilizada imediatamente, armazenar a solução diluída de **RoPolivy**[®], conforme especificado na Tabela 2. Descartar a solução de **RoPolivy**[®] diluída se o tempo de armazenamento exceder os limites especificados na Tabela 2.

Tabela 4: Condições as quais foi demonstrada estabilidade físico-química da solução diluída de RoPolivy[®]

Diluyente usado para preparar a solução para infusão	Condições de armazenamento da solução diluída de RoPolivy ^{®1}
Injeção de cloreto de sódio 0,9%, USP	Até 36 horas entre 2 °C e 8 °C ou até 4 horas entre 9 °C e 30 °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 30 °C
Injeção de glicose 5%, USP	Até 36 horas entre 2 °C e 8 °C ou até 6 horas entre 9 °C e 30 °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

RoPolivy[®] contém um componente citotóxico que é ligado covalentemente ao anticorpo monoclonal. Devem ser utilizados procedimentos para o manuseio e descarte adequados de medicamentos antineoplásicos e citotóxicos. 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 e apropriado, se disponível.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para prevenir erros de medicação, é importante verificar o rótulo do frasco para garantir que o medicamento que está sendo preparado e administrado seja **RoPolivy**[®].

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

Para informações sobre rituximabe, bendamustina, ciclofosfamida, doxorrubicina ou prednisona, vide bula de tais medicamentos.

Posologia

Pacientes não tratados previamente

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 rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (R-CHP). Administre **RoPolivy**[®], rituximabe, ciclofosfamida e doxorrubicina em qualquer ordem no dia 1 de cada ciclo, após a administração de prednisona. Administre prednisona nos dias 1-5 de cada ciclo. Ciclos 7 e 8 consiste em administração de rituximabe como monoterapia.

Pacientes recidivados ou refratários

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 no dia 1 e 2 quando administrada com **RoPolivy**[®] e a dose recomendada de rituximabe 375 mg/m² no Dia 1 de cada ciclo. Devido à experiência clínica limitada em doentes tratados com **RoPolivy**[®] 1,8 mg/kg numa dose total > 240 mg, não é recomendado exceder a dose de 240 mg/ciclo.

Pacientes não tratados previamente e recidivados ou refratários

Se o paciente ainda não estiver pré-medicado, administre um anti-histamínico e antipirético antes de **RoPolivy**[®]. Administre a dose inicial de **RoPolivy**[®] durante 90 minutos por infusão intravenosa. 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 através de 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.

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 que ameace a vida.

Há diferentes de modificação de dose possível para **RoPolivy**[®] em pacientes com LDGCB não tratados previamente e aqueles que são recidivados ou refratários (vide Tabela 5 e Tabela 6).

Para as modificações na dose a fim de manejar neuropatia periférica (vide item “5. Advertências e Precauções”), consulte a Tabela 3 a seguir.

Tabela 5: Modificações na dose de RoPolivy[®] em razão de neuropatia periférica (NP)

Indicação	Gravidade no dia 1 de qualquer ciclo	Modificação na dose
LDGCB não tratados previamente	Grau 2 ^a	Neuropatia sensorial: • Reduza RoPolivy[®] para 1,4 mg/kg. • Se houver persistência ou recidiva de Grau 2 no Dia 1 de um ciclo futuro, reduza o RoPolivy[®] para 1,0 mg/kg. • Se já com 1,0 mg/kg e ocorrer Grau 2 no Dia 1 de um ciclo futuro, descontinue o RoPolivy[®]. Neuropatia motora: • Suspenda a administração de RoPolivy[®] até uma melhora para ≤ Grau 1. • Reinicie o RoPolivy[®] no próximo ciclo com 1,4 mg/kg. • Se já com 1,4 mg/kg e ocorrer Grau 2 no Dia 1 de um ciclo futuro, suspenda a administração de RoPolivy[®] até uma melhora para ≤ Grau 1. Reinicie o RoPolivy[®] com 1,0 mg/kg. • Se já com 1,0 mg/kg e ocorrer Grau 2 no Dia 1 de um ciclo futuro, descontinue o RoPolivy[®]. Se ocorrerem neuropatia sensorial e neuropatia motora concomitantes, siga a recomendação mais restritiva cima.
	Grau 3 ^a	Neuropatia sensorial: • Suspenda a administração de RoPolivy[®] até uma melhora para ≤ Grau 2. • Reduza RoPolivy[®] para 1,4 mg/kg. • Se já com 1,4 mg/kg, reduza RoPolivy[®] para 1,0 mg/kg. Se já com 1,0 mg/kg, descontinue RoPolivy[®]. Neuropatia motora:

		• Suspenda a administração de RoPolivy[®] até uma melhora para $\leq$ Grau 1. • Reinicie RoPolivy[®] no próximo ciclo com 1,4 mg/kg. • Se já com 1,4 mg/kg e ocorrerem Graus 2–3, suspenda a administração de RoPolivy[®] até uma melhora para $\leq$ Grau 1. Reinicie RoPolivy[®] com 1,0 mg/kg. • Se já com 1,0 mg/kg e ocorrerem Graus 2–3, descontinue o RoPolivy[®]. Se ocorrerem neuropatia sensorial e neuropatia motora concomitantes, siga a recomendação mais restritiva cima.
	Grau 4	Descontinue o RoPolivy [®]
LDGCB recidivado ou refratário	Grau 2 e 3	Suspenda a administração de RoPolivy[®] até uma melhora para $\leq$ Grau 1. Se recuperado para Grau ≤ 1 no Dia 14 ou antes, reinicie o RoPolivy[®] com uma redução de dose permanente de 1,4 mg/kg. Se já tiver ocorrido redução na dose para 1,4 mg/kg, descontinue o RoPolivy[®]. Se não recuperado para Grau ≤ 1 no Dia 14 ou antes, descontinue o RoPolivy[®]
	Grau 4	Descontinue o RoPolivy [®]

^a O regime de R-CHP pode continuar a ser administrado.

Para modificações na dose a fim de manejar mielossupressão, consulte a Tabela 4.

Tabela 6: Modificações na dose de RoPolivy®, quimioterapia e rituximabe em razão de mielossupressão

Indicação	Gravidade no dia 1 de qualquer ciclo	Modificação na dose
LDGCB não tratados previamente	Neutropenia graus 3 - 4	Suspenda todo o tratamento até que a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) seja recuperada para $> 1.000/\mu\text{L}$. Se CAN for recuperada para $> 1.000/\mu\text{L}$ no dia 7 ou antes do dia 7 do ciclo de tratamento, reinicie todo o tratamento sem nenhuma outra redução da dose adicional. Se CAN for recuperada para $> 1.000/\mu\text{L}$ após o dia 7: Reinicie todo o tratamento; considere uma redução na dose de ciclofosfamida e/ou doxorrubicina em 25-50% Se ciclofosfamida e/ou doxorrubicina já estiverem reduzidas em 25%, considere reduzir um ou ambos os agentes para 50%.
	Trombocitopenia graus 3 - 4	Suspenda todo o tratamento até que as plaquetas se recuperem para $> 75.000/\mu\text{L}$. Se as plaquetas forem recuperadas para $> 75.000/\mu\text{L}$ no dia 7 ou antes do dia 7, reinicie todo o tratamento sem nenhuma redução da dose adicional. Se as plaquetas forem recuperadas para $> 75.000/\mu\text{L}$ após o dia 7: - Reinicie todo o tratamento; considere uma redução na dose de ciclofosfamida e/ou doxorrubicina em 25-50% - Se ciclofosfamida e/ou doxorrubicina já estiverem reduzidas em 25%, considere reduzir um ou ambos os agentes para 50%.
LDGCB recidivado ou refratário	Neutropenia ^a graus 3 - 4	Suspenda todo o tratamento até que a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) seja recuperada para $> 1.000/\mu\text{L}$. Se CAN for recuperada para $> 1.000/\mu\text{L}$ no dia 7 ou antes do dia 7 do ciclo de tratamento, reinicie todo o tratamento sem nenhuma outra redução da dose adicional. Se CAN for recuperada para $> 1.000/\mu\text{L}$ após o dia 7: - Reinicie todo o tratamento, com uma redução na dose de bendamustina de 90 mg/m^2 para 70 mg/m^2 ou de 70 mg/m^2 para 50 mg/m^2 - Se a redução de dose de bendamustina para 50 mg/m^2 já estiver ocorrido, descontinue todo o tratamento
	Trombocitopenia graus 3 - 4	Suspenda todo o tratamento até que as plaquetas se recuperem para $> 75.000/\mu\text{L}$. Se as plaquetas forem recuperadas para $> 75.000/\mu\text{L}$ no dia 7 ou antes do dia 7, reinicie todo o tratamento sem nenhuma redução da dose adicional. Se as plaquetas forem recuperadas para $> 75.000/\mu\text{L}$ após o dia 7: - Reinicie todo o tratamento, com uma redução na dose de bendamustina de 90 mg/m^2 para 70 mg/m^2 ou de 70 mg/m^2 para 50 mg/m^2 - Se a redução de dose de bendamustina para 50 mg/m^2 já estiver ocorrido, descontinue todo o tratamento

^aSe a causa primária for linfoma, a dose de bendamustina pode não precisar ser reduzida.

Para modificações na dose a fim de manejar reações relacionadas à infusão, consulte a Tabela 5.

Tabela 7: Modificações na dose de RoPolivy®, para reações relacionadas à infusão (RRIs)

Gravidade da RRI no dia 1 de qualquer ciclo	Modificação na dose
RRI 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.
RRI grau 4	Interrompa a infusão de RoPolivy® imediatamente. Realize tratamento de suporte. Descontinue permanentemente RoPolivy®.

Instruções especiais de dose

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de **RoPolivy®** em crianças e adolescentes (< 18 anos) não foram estabelecidas.

Uso geriátrico

Não é necessário nenhum ajuste na dose de **RoPolivy®** em pacientes ≥ 65 anos de idade (vide itens “3. Propriedades farmacocinéticas” e “5. Advertências e Precauções”).

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 (vide itens “3. Propriedades farmacocinéticas” e “5. Advertências e Precauções”).

Comprometimento hepático

Evite a administração de **RoPolivy®** em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave (bilirrubina superior a $1,5 \times \text{LSN}$). Não é necessário ajuste na dose de **RoPolivy®** para pacientes com comprometimento hepático leve (bilirrubina total superior ao LSN e menor ou igual a $1,5 \times \text{LSN}$ ou TGO superior ao LSN) (vide itens “3. Características Farmacológicas” e “5. Advertências e Precauções”).

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*.

Instruções especiais para uso e manipulação do produto

RoPolivy® contém um componente citotóxico que é ligado covalentemente ao anticorpo monoclonal. **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 e citotóxicos.

RoPolivy® deve ser reconstituído utilizando água estéril para injeção e diluído em uma bolsa de infusão intravenosa que

contém cloreto de sódio a 0,9%, cloreto de sódio a 0,45% ou glicose a 5% por um profissional de saúde antes da administração.

Use técnica asséptica para a reconstituição e a diluição de **RoPolivy**[®]. Procedimentos apropriados para a preparação de produtos antineoplásicos devem ser usados.

O produto reconstituído não contém conservantes e é destinado somente para dose única. Descarte qualquer parte não usada.

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

Deve ser usada uma linha de infusão específica equipada com um filtro em linha ou adicional estéril, não pirogênico e de baixa ligação à proteínas (tamanho de poro de 0,2 ou 0,22 µm) e um cateter para administrar **RoPolivy**[®] diluído.

Reconstituição

1. Usando uma seringa estéril, injete lentamente 1,8 mL de água estéril para injeção no frasco-ampola de 30 mg de **RoPolivy**[®] ou 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.
2. Mexa o frasco-ampola suavemente 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.

Diluição

1. Polatuzumabe vedotina 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 cloreto de sódio a 0,9% ou cloreto de sódio a 0,45% ou glicose a 5%.
2. Determine o volume de 20 mg/mL da solução reconstituída necessária com base na dose exigida:

$$\text{Volume} = \frac{\text{Dose de RoPolivy}^{\text{®}} (1,8 \text{ ou } 1,4 \text{ mg/kg}) \times \text{peso do paciente (kg)}}{\text{Concentração do frasco-ampola reconstituído (20 mg/mL)}}$$

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 24 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.

Incompatibilidades

- Não misture **RoPolivy**[®] com outros medicamentos, nem administre pela mesma linha de infusão de outros medicamentos.
- 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).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

Resumo do perfil de segurança

A segurança do **RoPolivy**[®] foi avaliada em 435 pacientes no Estudo GO39942 (POLARIX) e em 151 pacientes no Estudo GO29365. As reações adversas ao medicamento (RAMs) descritas nesta seção foram identificadas baseadas no seguinte:

- Durante o tratamento e acompanhamento de pacientes com LDGCB não tratados previamente no estudo clínico pivotal POLARIX (GO39942), que receberam **RoPolivy**[®] mais R-CHP (n = 435) ou R-CHOP (n = 438). No grupo de **RoPolivy**[®] mais R-CHP, 91,7% dos pacientes receberam 6 ciclos de **RoPolivy**[®], versus 88,5% de pacientes que receberam 6 ciclos de vincristina no grupo de R-CHOP.
- Durante o tratamento e acompanhamento de doentes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) previamente tratados (n=151) no estudo clínico pivotal GO29365. Isso incluiu pacientes em fase inicial (n=6), pacientes randomizados (n=39) e pacientes da coorte de extensão (n=106) que receberam **RoPolivy**[®] em combinação com bendamustina e rituximabe (BR) em comparação com pacientes randomizados (n=39) que receberam apenas BR. Os pacientes nos braços de tratamento de **RoPolivy**[®] receberam uma mediana de 5 ciclos de tratamento, enquanto os pacientes randomizados no braço comparador receberam uma mediana de 3 ciclos de tratamento.

Resumo tabulado das reações adversas ao medicamento (RAMs) a partir dos estudos clínicos

As reações adversas ao medicamento (RAMs) dos estudos clínicos estão listadas a seguir pela classificação do sistema de órgão (*System Organ Class – SOC*) do MedDRA na Tabela 8 (pacientes LDGCB não tratados previamente) e na Tabela 9 (LDGCB recidivado ou refratário).

As RAMs mais frequentemente relatadas ($\geq 20\%$) (todos os graus) em pacientes tratados com **RoPolivy**[®] em associação a R-CHP para LDGCB não tratado previamente foram neuropatia periférica, náusea, neutropenia, diarreia, constipação, anemia, fadiga, alopecia e mucosite. Reações adversas graves foram relatadas em 24,1% dos pacientes tratados com **RoPolivy**[®] mais R-CHP, tendo incluído as seguintes que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes: neutropenia febril (10,6%) e pneumonia (5,3%).

A RAM que levou à descontinuação do regime de tratamento em $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com **RoPolivy**[®] em associação a R-CHP para LDGCB não tratado previamente foi pneumonia (1,1%).

As RAMs mais frequentemente relatadas ($\geq 30\%$) (todos os graus) em pacientes tratados com **RoPolivy**[®] em associação com BR para pacientes LDGCB previamente tratados foram anemia, trombocitopenia, neutropenia, diarreia, náusea e neuropatia periférica. Eventos adversos graves foram relatados em 55,6% dos pacientes tratados com **RoPolivy**[®] mais BR, tendo incluído as seguintes que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes: neutropenia febril (9,3%), pirexia (7,9%), pneumonia (6,6%) e sepse (6,6%).

A RAM que levou à descontinuação do regime de tratamento em $\geq 5\%$ dos pacientes foi trombocitopenia (6,0%).

Tabela 8: Resumo das reações adversas que ocorreram em pacientes com LDGCB não tratados previamente tratados com RoPolivy[®] em combinação com R-CHP

Reações adversas ao medicamento	RoPolivy [®] + R-CHP n = 435		R-CHOP n = 438	
	Todos os graus (%)	Grau 3 ou mais alto (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 ou mais alto (%)
Infecções e Infestações				

Infecção do trato respiratório superior	16,8	0,5	16	0,5
Pneumonia ^a	8,7	5,1	7,3	5,5
Infecção do trato urinário	8,3	1,8	7,1	1,1
Infecção por vírus do <i>herpes</i>	3,4	0,2	3,2	0,5
Sepse ^a	2,1	2,1	3,4	3,4
Infecção por citomegalovírus	0,7	0,5	0,2	0,2
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático				
Neutropenia	38,4	34,5	39	36,5
Anemia	28,7	12	26,9	8,7
Neutropenia febril	14,9	14,5	8,7	8,7
Leucopenia	14	9,7	13	9,8
Trombocitopenia	13,3	5,3	13,2	5
Linfopenia	6,9	4,6	8,7	5,7
Pancitopenia	0,2	0,2	0	0
Distúrbios nutricionais e do metabolismo				
Apetite reduzido	16,6	1,1	14,2	0,7
Hipocalemia	8,3	1,8	8,9	1,8
Hipoalbuminemia	2,3	0,5	2,5	0
Hipocalcemia	1,6	0,2	2,3	0,5
Distúrbios do sistema nervoso				
Neuropatia periférica	52,9	1,6	53,9	1,1
Tontura	8,7	0,2	7,8	0,2
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Tosse	15,4	0	14,4	0
Dispneia	12,9	0,9	10	0,9
Pneumonite	1,1	0,2	0,7	0
Distúrbios gastrintestinais				
Náusea	41,6	1,1	37	0,5
Diarreia	30,8	3,9	20,1	1,8
Constipação	28,7	1,1	29	0,2
Dor abdominal	15,6	1,1	13,9	1,6
Vômito	15,2	1,1	14,4	0,7
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Alopecia	24,4	0	24	0,2
Erupção cutânea	13,3	0,9	11,2	0
Prurido	8,3	0	6,4	0,2
Infecções de pele	6,9	1,1	3	0,7
Pele seca	6	0	2,7	0
Distúrbios musculoesqueléticos				
Mialgia	8,7	0,2	7,3	0,2

Artralgia	6,2	0	8,4	0
Distúrbios gerais e condições do local de administração				
Fadiga	25,7	0,9	26,5	2,5
Mucosite	21,8	1,4	19,4	0,5
Pirexia	15,6	1,4	12,6	0
Fraqueza	12,2	1,6	12,1	0,5
Edema periférico	11	0,2	9,1	0,2
Calafrios	4,6	0,2	5,3	0,5
Extravasamento no local de infusão	0,9	0,2	0,5	0,2
Investigações				
Diminuição de peso	12,6	0,9	12,1	0,2
Elevação de transaminases	6,7	0,7	5,7	0,2
Hipofosfatemia	4,8	1,8	2,7	1,4
Lesão, intoxicação e complicações de procedimentos				
Reação relacionada à infusão ^b	13,3	1,1	16	1,6

^aRAM associada a desfecho fatal.

^bRAM de reação relacionada à infusão é reflexo do regime de associação de Pola + R-CHP em razão da administração no mesmo dia.

Tabela 9: Resumo das reações adversas que ocorreram em pacientes com LDGCB tratados previamente e tratados com RoPolivy® em combinação com BR (bendamustina e rituximabe)

Reações adversas ao medicamento	RoPolivy® + bendamustina + rituximabe n = 151		bendamustina + rituximabe n = 39	
	Todos os graus (%)	Grau 3 ou mais alto (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 ou mais alto (%)
Infecções e Infestações				
Pneumonia ^a	14,6	9,3	17,9	5,1
Sepse	10,6	9,9	10,3	10,3
Infecção do trato respiratório superior	9,9	0,7	7,7	0
Infecção por vírus do <i>herpes</i>	5,3	0,7	10,3	2,6
Infecção por citomegalovírus	2,1	0,7	2,6	2,6
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático				
Neutropenia	45,7	40,4	43,6	35,9
Trombocitopenia	32,5	25,8	33,3	25,6
Anemia	31,8	12,6	28,2	17,9
Leucopenia	15,2	10,5	23,1	18
Linfopenia	13,2	12,5	7,7	7,7
Neutropenia febril	11,3	10,6	17,9	17,9
Pancitopenia	3,3	2	0	0

Distúrbios nutricionais e do metabolismo				
Apetite reduzido	25,8	2,6	20,5	0
Hipocalcemia	16,5	6,5	10,3	2,6
Hipoalbuminemia	6,0	1,3	7,7	0
Hipocalcemia	5,3	0,7	5,2	0
Distúrbios do sistema nervoso				
Neuropatia periférica	30,5	0,7	7,7	0
Tontura	11,3	0	7,7	0
Neuropatia sensorial periférica	7,3	0	0	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Tosse	15,9	0	25,6	0
Pneumonite	1,3	0	0	0
Distúrbios gastrintestinais				
Diarreia	35,8	4	28,2	5,1
Náusea	33,1	0,7	41	0
Constipação	18,5	0	20,5	2,6
Dor abdominal	17,9	4,6	17,9	2,6
Vômito	17,2	2,6	12,8	0
Dor abdominal superior	7,3	0,7	5,1	0
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Prurido	9,3	0	10,3	2,6
Distúrbios musculoesqueléticos				
Artralgia	4	0	0	0
Distúrbios gerais e condições do local de administração				
Pirexia	28,5	1,3	23,1	0
Fadiga	26,5	2	35,9	2,6
Astenia	11,9	2	15,4	0
Calafrios	4,6	0	7,7	0
Investigações				
Diminuição de peso	13,9	0,7	7,7	2,6
Elevação de transaminases	7,3	0,7	0	0
Hipofosfatemia	4	1,4	2,6	2,6
Diminuição da lipase	4	1,4	0	0
Lesão, intoxicação e complicações de procedimentos				
Reação relacionada à infusão ^b	11,9	2,0	5,1	0

^aRAM associada a desfecho fatal.

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

Mielossupressão

Um percentual de 0,5% dos pacientes no braço de **RoPolivy**[®] mais R-CHP descontinuou o tratamento do estudo em razão de neutropenia, em comparação a nenhum paciente no braço de R-CHOP. Eventos de trombocitopenia levaram à

descontinuação do tratamento em 0,2% dos pacientes no braço de **RoPolivy**[®] mais R-CHP e nenhum paciente descontinuou no braço de R-CHOP. Nenhum paciente descontinuou o tratamento em razão de anemia no braço de **RoPolivy**[®] mais R-CHP ou no braço de R-CHOP.

Um percentual de 4,0% dos pacientes nos braços **RoPolivy**[®] mais BR descontinuaram o **RoPolivy**[®] em razão de neutropenia em comparação com um percentual de 2,6% dos pacientes no braço BR que descontinuaram o tratamento em razão de neutropenia. Eventos de trombocitopenia levaram à descontinuação do tratamento em 7,9% dos pacientes nos braços **RoPolivy**[®] mais BR e em 5,1% dos pacientes no braço BR. Nenhum paciente descontinuou o tratamento em razão de anemia nos braços de **RoPolivy**[®] mais BR ou no braço BR.

Neuropatia periférica (NP)

No braço de **RoPolivy**[®] mais R-CHP, NP de graus 1, 2 e 3 foi relatada em 39,1%, 12,2% e 1,6% dos pacientes, respectivamente. No braço de R-CHOP, NP de graus 1, 2 e 3 foi relatada em 37,2%, 15,5% e 1,1% dos pacientes, respectivamente. Não foi relatada nenhuma NP de graus 4–5 no braço de **RoPolivy**[®] mais R-CHP ou no braço de R-CHOP. Um percentual de 0,7% dos pacientes descontinuou o tratamento do estudo no braço de **RoPolivy**[®] mais R-CHP em razão de NP, em comparação a 2,3% no braço de R-CHOP. Um percentual de 4,6% dos pacientes apresentou uma redução de dose do tratamento do estudo em razão de NP, em comparação a 8,2% no braço de R-CHOP. No braço de **RoPolivy**[®] mais R-CHP, o tempo mediano até o início do primeiro evento de NP foi de 2,27 meses, em comparação a 1,87 mês no braço de R-CHOP. Um percentual de 57,8% dos pacientes com NP relatou resolução do evento até a data de corte clínico, em comparação a 66,9% no braço de R-CHOP. O tempo mediano até a resolução da neuropatia periférica foi de 4,04 meses, em comparação a 4,6 meses no braço de R-CHOP.

No braço de **RoPolivy**[®] mais BR, eventos de NP de graus 1 e 2 foram relatadas em 15,9% e 12,6% dos pacientes, respectivamente. No braço de BR, eventos de NP de 1 e 2 foram relatadas em 2,6% e 5,1% dos pacientes, respectivamente. Não foi relatada nenhuma NP de graus 3 no braço de **RoPolivy**[®] mais BR ou no braço de BR. Nenhum evento de PN de Grau 4-5 foi relatado nos braços **RoPolivy**[®] mais BR ou no braço BR. Uma porcentagem de 2,6% dos pacientes interrompeu o tratamento com **RoPolivy**[®] devido à NP e 2,0% dos pacientes tiveram redução da dose de **RoPolivy**[®] devido à NP. Nenhum paciente no braço BR descontinuou o tratamento ou teve reduções de dose devido à NP. No braço **RoPolivy**[®] mais BR, a mediana do início do primeiro evento de NP foi de 1,6 meses, e 39,1% dos pacientes com eventos de NP relataram resolução do evento (ver item 5. Advertências e Precauções).

Infecções

Infecções, incluindo pneumonia e outros tipos de infecções, foram relatadas em 49,7% dos pacientes no braço de **RoPolivy**[®] mais R-CHP e em 42,7% dos pacientes no braço de R-CHOP. Infecções de graus 3-4 ocorreram em 14,0% dos pacientes no braço de **RoPolivy**[®] mais R-CHP e em 11,2% dos pacientes no braço de R-CHOP. No braço de **RoPolivy**[®] mais R-CHP, infecções graves foram relatadas em 14,0% dos pacientes e infecções fatais foram relatadas em 1,1% dos pacientes. No braço de R-CHOP, infecções graves foram relatadas em 10,3% dos pacientes e infecções fatais foram relatadas em 1,4% dos pacientes. Sete (7) pacientes (1,6%) no braço de **RoPolivy**[®] mais R-CHP descontinuaram o tratamento em razão de infecção, em comparação a 10 pacientes (2,3%) no braço de R-CHOP.

Infecções, incluindo pneumonia e outros tipos de infecções, foram relatadas em 48,3% dos pacientes no braço de **RoPolivy**[®] mais BR e em 51,3% dos pacientes no braço de BR. No braço de **RoPolivy**[®] mais BR, foram notificadas infecções graves em 27,2% dos pacientes e infecções fatais em 6,6% dos pacientes. No braço BR, foram notificadas infecções graves em 30,8% dos pacientes e foram notificadas infecções fatais em 10,3% dos pacientes. Quatro pacientes (2,6%) descontinuaram o tratamento nos braços **RoPolivy**[®] mais BR devido a infecção em comparação com 2 pacientes (5,1%) no braço BR (ver item 5. Advertências e Precauções).

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP)

Não foi relatado nenhum caso de LEMP com **RoPolivy**[®] mais R-CHP ou no braço de R-CHOP.

Um caso de LEMP, que foi fatal, ocorreu em um paciente tratado com **RoPolivy**[®] mais bendamustina e obinutuzumabe. Este paciente tinha três linhas de terapia anteriores que incluíam anticorpos anti-CD20 (ver item 5. Advertências e Precauções).

Toxicidade hepática

Toxicidade hepática foi relatada em 10,6% dos pacientes no braço de **RoPolivy**[®] mais R-CHP e em 7,3% dos pacientes no braço de R-CHOP. No braço de **RoPolivy**[®] mais R-CHP, a maioria dos eventos foi de graus 1–2 (8,7%); eventos de grau 3 foram relatados em 1,8% dos pacientes. Não houve nenhum evento de grau 4 ou 5. Eventos de toxicidade hepática

graves foram relatados em 1 paciente (0,2%) e foram reversíveis.

Em um outro estudo, foram notificados dois casos de toxicidade hepática grave (lesão hepatocelular e esteatose hepática) que foram reversíveis (ver item 5. Advertências e Precauções).

Toxicidade gastrointestinal

Eventos de toxicidade gastrointestinal foram relatados em 76,1% dos pacientes no braço de **RoPolivy®** mais R-CHP, em comparação a 71,9% dos pacientes no braço de R-CHOP. A maioria dos eventos foi de graus 1–2 e eventos de Grau ≥ 3 foram relatados em 9,7% dos pacientes no braço de **RoPolivy®** mais R-CHP, em comparação a 8,2% dos pacientes no braço de R-CHOP. Os eventos de toxicidade gastrointestinal mais comuns foram náusea e diarreia.

Eventos de toxicidade gastrointestinal foram relatados em 72,8% dos pacientes no braço de **RoPolivy®** mais BR, em comparação a 66,7% dos pacientes no braço de BR. A maioria dos eventos foi de graus 1–2 e eventos de Grau 3-4 foram relatados em 16,5% dos pacientes no braço de **RoPolivy®** mais BR, em comparação a 12,9% dos pacientes no braço de BR. Os eventos de toxicidade gastrointestinal mais comuns foram diarreia e náusea.

Lesão por extravasamento no local de infusão

Extravasamento no local de infusão foi relatado em 0,92% dos pacientes no grupo **RoPolivy®** mais R-CHP, em comparação com 0,46% dos pacientes no grupo R-CHOP.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas ao medicamento foram identificadas a partir da experiência pós-comercialização com **RoPolivy®**, com base em relatos de casos espontâneos e na literatura (ver item 5. Advertências e Precauções).

Casos de dano ao tecido após extravasamento no local da infusão (incluindo eventos graves) foram observados em pacientes recebendo **RoPolivy®**. Os sinais e sintomas relatados de dano por extravasamento no local da infusão foram sensação de queimação, formigamento, dor, desconforto, inchaço e vermelhidão no local da injeção, alguns dos quais progrediram para eventos mais graves, como formação de bolhas, necrose, ulceração e dano ao tecido, como celulite.

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. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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. 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.

Registro: 1.0100.0674

RoPolivy® 30mg:

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

RoPolivy® 140mg:

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

Importado e registrado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 CEP 04730-903 - São Paulo – SP

CNPJ 33.009.945/0001-23

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289
www.roche.com.br



USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



CDS 5.0_Prof

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)*	Apresentações relacionadas
19/10/2023	1121598/23-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/07/2022	4452517/22-6	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	29/05/2023	NA	VP/VPS	140 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS 30 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS
05/02/2024	0138623/24-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/11/2023	1350775/23-3	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	05/02/2024	<u>Bula do profissional de saúde:</u> - Indicação - Resultado e eficácia - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas” <u>Bula do paciente</u> - Para que este medicamento é indicado? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?”:	VP/VPS	140 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS 30 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS
15/03/2024	0325687/24-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/03/2024	0325687/24-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/03/2024	<u>Bula do profissional de saúde:</u> - Posologia e modo de usar	VPS	140 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS 30 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS
28/08/2025	1154405/25-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula –	28/08/2025	1154405/25-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula –	28/08/2025	<u>Bula Paciente</u> - O que devo saber antes de usar este medicamento ?; - Dizeres Legais;	VP/VPS	140 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS 30 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA

		RDC 60/12			RDC 60/12		<u>Bula Profissional</u> - Advertências e precauções; -Dizeres Legais;		VD TRANS
16/10/2025	Não disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2025	Não disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2025	<u>Bula do profissional de saúde:</u> - Advertências e precauções - Reações adversas <u>Bula do paciente</u> - O que devo saber antes de usar este medicamento ? - Quais os males que este medicamento pode me causar?"	VP/VPS	140 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS 30 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS

* VP = Bulas para o Paciente; VPS = Bulas para o Profissional de Saúde.