

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Polivy 30 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

Polivy 140 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Polivy 30 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão contém 30 mg de polatuzumab vedotina.

Após reconstituição, cada ml contém 20 mg de polatuzumab vedotina.

Polivy 140 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão contém 140 mg de polatuzumab vedotina.

Após reconstituição, cada ml contém 20 mg de polatuzumab vedotina.

Polatuzumab vedotina é um conjugado anticorpo-fármaco composto pelo agente antimetabólico monometil auristatina E (MMAE) conjugado covalentemente com um anticorpo monoclonal (imunoglobulina G1 [IgG1] humanizada recombinante, produzida em células de Ovário de Hamster Chinês, por tecnologia de ADN recombinante) dirigido ao CD79b.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Massa liofilizada branca a branco-acinzentada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Polivy em associação com rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (R-CHP) é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) sem tratamento prévio.

Polivy em associação com bendamustina e rituximab é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante/refratário, que não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas.

4.2 Posologia e modo de administração

Polivy só pode ser administrado sob supervisão de um profissional de saúde experiente no diagnóstico e tratamento de doentes oncológicos.

Posologia

Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB)

Doentes sem tratamento prévio

A dose recomendada de Polivy é de 1,8 mg/kg, administrada como uma perfusão intravenosa, a cada 21 dias, em associação com rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (R-CHP) durante 6 ciclos. Polivy, rituximab, ciclofosfamida e doxorrubicina podem ser administrados por qualquer ordem no Dia 1 após a administração de prednisona. Prednisona é administrada nos Dias 1-5 de cada ciclo. Os Ciclos 7 e 8 consistem em rituximab em monoterapia.

Consulte o resumo das características do medicamento (RCM) dos agentes de quimioterapia administrados em associação com Polivy em doentes com LDGCB sem tratamento prévio.

Doentes recidivantes ou refratários

A dose recomendada de Polivy é de 1,8 mg/kg, administrada como uma perfusão intravenosa, a cada 21 dias, em associação com bendamustina e rituximab durante 6 ciclos. Polivy, bendamustina e rituximab podem ser administrados por qualquer ordem no Dia 1 de cada ciclo. Quando administrada com Polivy, a dose recomendada de bendamustina é de 90 mg/m²/dia no Dia 1 e Dia 2 de cada ciclo e a dose recomendada de rituximab é de 375 mg/m² no Dia 1 de cada ciclo. Devido à experiência clínica limitada em doentes tratados com Polivy 1,8 mg/kg numa dose total > 240 mg, não é recomendado exceder a dose de 240 mg/ciclo.

Doentes com LDGCB sem tratamento prévio e recidivante ou refratário

Caso não esteja já pré-medicado, antes da administração de Polivy, deve ser administrada ao doente pré-medicação com um anti-histamínico e um antipirético.

Atraso ou omissão de doses

Se houver omissão de uma dose planeada de Polivy, esta deve ser administrada logo que possível e o esquema de administração deve ser ajustado para manter um intervalo de 21 dias entre as doses.

Modificações de dose

A taxa de perfusão de Polivy deve ser diminuída ou interrompida se o doente desenvolver uma reação relacionada com a perfusão. Polivy deve ser imediata e permanentemente descontinuado se o doente apresentar uma reação potencialmente fatal.

Existem diferentes modificações de dose de Polivy possíveis para doentes com LDGCB sem tratamento prévio e doentes com doença recidivante ou refratária.

Consulte as modificações de dose para gestão de neuropatia periférica (secção 4.4) na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1 Modificações da dose de Polivy por neuropatia periférica (NP)

Indicação	Gravidade da NP no Dia 1 de qualquer ciclo	Modificação de dose
LDGCB sem tratamento prévio	Grau 2 ^a	<p>Neuropatia sensorial:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduzir a dose de Polivy para 1,4 mg/kg. • Se a NP de Grau 2 persistir ou reaparecer no Dia 1 de um ciclo futuro, reduzir a dose de Polivy para 1,0 mg/kg. • Se já estiver na dose de 1,0 mg/kg e ocorrer NP de Grau 2 no Dia 1 de um ciclo futuro, descontinuar Polivy. <p>Neuropatia motora:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspender a administração de Polivy até melhoria para Grau ≤ 1. • Reiniciar Polivy no ciclo seguinte na dose de 1,4 mg/kg. • Se já estiver na dose de 1,4 mg/kg e ocorrer NP de Grau 2 no Dia 1 de um ciclo futuro, suspender a administração de Polivy até melhoria para Grau ≤ 1. Reiniciar Polivy na dose de 1,0 mg/kg. • Se já estiver na dose de 1,0 mg/kg e ocorrer NP de Grau 2 no Dia 1 de um ciclo futuro, descontinuar Polivy. <p>Em caso de neuropatia sensorial e motora concomitantes, seguir a recomendação mais restritiva indicada acima.</p>
	Grau 3 ^a	<p>Neuropatia sensorial:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspender a administração de Polivy até melhoria para Grau ≤ 2. • Reduzir a dose de Polivy para 1,4 mg/kg. • Se já estiver na dose de 1,4 mg/kg, reduzir a dose de Polivy para 1,0 mg/kg. Se já estiver na dose de 1,0 mg/kg, descontinuar Polivy. <p>Neuropatia motora:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspender a administração de Polivy até melhoria para Grau ≤ 1. • Reiniciar Polivy no ciclo seguinte na dose de 1,4 mg/kg. • Se já estiver na dose de 1,4 mg/kg e ocorrer NP de Grau 2–3, suspender a administração de Polivy até melhoria para Grau ≤ 1. Reiniciar Polivy na dose de 1,0 mg/kg. • Se já estiver na dose de 1,0 mg/kg e ocorrer NP de Grau 2–3, descontinuar Polivy. <p>Em caso de neuropatia sensorial e motora concomitantes, seguir a recomendação mais restritiva indicada acima.</p>
	Grau 4	Descontinuar Polivy.
LDGCB R/R	Grau 2–3	<p>Suspender a administração de Polivy até melhoria para Grau ≤ 1. Se recuperar para Grau ≤ 1 no Dia 14 ou antes, reiniciar Polivy numa dose permanentemente reduzida de 1,4 mg/kg.</p> <p>Se já tiver ocorrido uma diminuição da dose para 1,4 mg/kg, descontinuar Polivy.</p> <p>Se não recuperar para Grau ≤ 1 no Dia 14 ou antes, descontinuar Polivy.</p>
	Grau 4	Descontinuar Polivy.

^a Pode continuar-se a administração de R-CHP.

Consulte as modificações de dose para gestão de mielossupressão (secção 4.4) na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2 Modificações de dose de Polivy, quimioterapia e rituximab para gestão de mielossupressão

Indicação	Gravidade da mielossupressão no Dia 1 de qualquer ciclo	Modificação de dose
LDGCB sem tratamento prévio	Neutropenia de Grau 3–4	Suspender todo o tratamento até recuperação da CAN* para > 1000/ μ l. Se a CAN recuperar para > 1000/ μ l no Dia 7 ou antes, retomar todo o tratamento sem qualquer redução de dose. Se a CAN recuperar para > 1000/ μ l depois do Dia 7: <ul style="list-style-type: none"> • retomar todo o tratamento; ponderar uma redução de dose de ciclofosfamida e/ou doxorrubicina de 25-50%. • se ciclofosfamida e/ou doxorrubicina já tiverem sido reduzidas em 25%, ponderar reduzir um ou ambos os medicamentos para 50%.
	Trombocitopenia de Grau 3–4	Suspender todo o tratamento até recuperação das plaquetas para > 75000/ μ l. Se as plaquetas recuperarem para > 75000/ μ l no Dia 7 ou antes, retomar todo o tratamento sem qualquer redução de dose. Se as plaquetas recuperarem para > 75000/ μ l após o Dia 7: <ul style="list-style-type: none"> • retomar todo o tratamento; ponderar uma redução de dose de ciclofosfamida e/ou doxorrubicina de 25-50%. • se ciclofosfamida e/ou doxorrubicina já tiverem sido reduzidas em 25%, ponderar reduzir um ou ambos os medicamentos para 50%.
LDGCB R/R	Neutropenia de Grau 3–4 ¹	Suspender todo o tratamento até recuperação da CAN para > 1000/ μ l. Se a CAN recuperar para > 1000/ μ l no Dia 7 ou antes, retomar todo o tratamento sem qualquer redução adicional de dose. Se a CAN recuperar para > 1000/ μ l depois do Dia 7: <ul style="list-style-type: none"> • reiniciar todo o tratamento com uma redução da dose de bendamustina de 90 mg/m² para 70 mg/m² ou de 70 mg/m² para 50 mg/m². • se já tiver ocorrido anteriormente uma redução da dose de bendamustina para 50 mg/m², descontinuar todo o tratamento.
	Trombocitopenia de Grau 3–4 ¹	Suspender todo o tratamento até recuperação das plaquetas para >75000/ μ l. Se as plaquetas recuperarem para > 75000/ μ l no Dia 7 ou antes, retomar todo o tratamento sem qualquer redução de dose. Se as plaquetas recuperarem para > 75000/ μ l após o Dia 7: <ul style="list-style-type: none"> • reiniciar todo o tratamento com uma redução da dose de bendamustina de 90 mg/m² para 70 mg/m² ou de 70 mg/m² para 50 mg/m². • se já tiver ocorrido uma redução da dose de bendamustina para 50 mg/m², descontinuar todo o tratamento.

¹Se a causa primária se dever ao linfoma, pode não ser necessário reduzir a dose de bendamustina.

*CAN: contagem absoluta de neutrófilos.

Consulte as modificações de dose para gestão de reações relacionadas com a perfusão (secção 4.4) na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3 Modificações de dose de Polivy por reações relacionadas com a perfusão (RRPs)

Indicação	Gravidade da RRP no Dia 1 de qualquer ciclo	Modificação da dose
LDGCB sem tratamento prévio e R/R	RRP de Grau 1-3	Interromper a perfusão de Polivy e administrar tratamento de suporte. Descontinuar permanentemente Polivy, ao primeiro episódio de pieira, broncospasmo ou urticária generalizada de Grau 3. Descontinuar permanentemente Polivy, caso haja recorrência de pieira ou urticária de Grau 2, ou de qualquer sintoma de Grau 3. De outro modo, após resolução dos sintomas, retomar a perfusão a 50% da velocidade de perfusão atingida antes da interrupção. Na ausência de sintomas relacionados com a perfusão, a velocidade de perfusão pode ser escalada com aumentos de 50 mg/hora a cada 30 minutos. No ciclo seguinte, a perfusão de Polivy deve ser administrada em 90 minutos. Se não ocorrer nenhuma reação relacionada com a perfusão, as perfusões seguintes podem ser administradas em 30 minutos. Administrar pré-medicação em todos os ciclos.
	RRP de Grau 4	Parar imediatamente a perfusão de Polivy. Administrar tratamento de suporte. Descontinuar permanentemente Polivy.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário o ajuste de dose de Polivy nos doentes com idade ≥ 65 anos (ver a secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário o ajuste da dose de Polivy em doentes com depuração da creatinina (ClCr) ≥ 30 ml/min. Devido a dados limitados, não foi determinada uma dose recomendada para doentes com ClCr < 30 ml/min.

Compromisso hepático

Deve ser evitada a administração de Polivy em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (bilirrubina superior a $1,5 \times$ limite superior normal [LSN]).

Não é necessário qualquer ajuste da dose inicial quando se administra Polivy a doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina superior ao LSN até menor ou igual a $1,5 \times$ LSN ou AST superior ao LSN).

Na população estudada com compromisso hepático ligeiro (definido como AST ou ALT $> 1,0$ a $2,5 \times$ LSN ou bilirrubina total $> 1,0$ a $1,5 \times$ LSN), houve um aumento não superior a 40% na exposição ao MMAE não conjugado, o que não foi considerado clinicamente significativo.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Polivy em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Polivy destina-se a administração intravenosa.

A dose inicial de Polivy deve ser administrada como uma perfusão intravenosa de 90 minutos. Os doentes devem ser monitorizados quanto ao aparecimento de RRP/hipersensibilidade, durante a perfusão e por pelo menos 90 minutos após a conclusão da dose inicial.

Se a perfusão anterior tiver sido bem tolerada, a dose subsequente de Polivy pode ser administrada como uma perfusão de 30 minutos e os doentes devem ser monitorizados durante a perfusão e por pelo menos 30 minutos após a conclusão da perfusão.

Polivy tem que ser reconstituído e diluído usando técnica asséptica, sob a supervisão de um profissional de saúde. Deve ser administrado como uma perfusão intravenosa através de um sistema de perfusão individualizado, equipado com cateter e um filtro em linha ou complementar (com poro de 0,2 ou 0,22 micrómetros de tamanho), estéril, apirogénico, de baixa ligação às proteínas. Polivy não pode ser administrado como uma injeção intravenosa rápida ou bólus.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Polivy contém um componente citotóxico que está ligado covalentemente ao anticorpo monoclonal. Seguir os procedimentos de manuseamento e eliminação aplicáveis (ver secção 6.6).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Infecções graves ativas (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Mielossupressão

Foram notificadas neutropenia e neutropenia febril graves e severas em doentes tratados com Polivy, logo no primeiro ciclo de tratamento. A administração profilática de fatores estimuladores de colónias de granulócitos (*granulocyte colony stimulating factor*, G-CSF) foi necessária no desenvolvimento clínico e deve ser considerada. Com Polivy também pode ocorrer trombocitopenia ou anemia de Grau 3 ou 4. Deve ser determinada a contagem de células sanguíneas antes de cada dose de Polivy. Deve ser considerada uma monitorização laboratorial mais frequente e/ou adiamento ou descontinuação da administração de Polivy em doentes com neutropenia e/ou trombocitopenia de Grau 3 ou Grau 4 (ver secção 4.2).

Neuropatia periférica (NP)

Foi notificada NP em doentes tratados com Polivy, logo no primeiro ciclo de tratamento, e o risco aumentou com as doses sequenciais. Os doentes com NP pré-existente podem apresentar agravamento da sua condição. A NP notificada com o tratamento com Polivy é predominantemente NP sensorial. No entanto, também foi notificada NP motora e sensitivo-motora. Os doentes devem ser monitorizados quanto ao aparecimento de sintomas de NP como hipoestesia, hiperestesia, parestesia,

disestesia, dor neuropática, sensação de ardor, fraqueza muscular ou perturbação da marcha. Os doentes em que surja ou haja agravamento da NP, podem precisar de um adiamento, redução da dose ou descontinuação de Polivy (ver secção 4.2).

Infeções

Foram notificadas infeções graves, fatais ou que colocam a vida em risco, incluindo infeções oportunistas, como pneumonia (incluindo pneumonia por *pneumocystis jirovecii* e outros tipos de pneumonia fúngica), bacteriemia, sépsis, infeção herpética e infeção por citomegalovírus, em doentes tratados com Polivy (ver secção 4.8). Foi notificada reativação de infeções latentes. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento quanto ao aparecimento de sinais de infeção bacteriana, fúngica ou viral, e devem procurar aconselhamento médico se surgirem sinais e sintomas. Deve considerar-se profilaxia anti-infeciosa, durante o tratamento com Polivy. Polivy não deve ser administrado na presença de uma infeção grave ativa. Em doentes que desenvolvam infeções graves, Polivy e qualquer quimioterapia concomitante devem ser descontinuados.

Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)

Polivy não foi avaliado em doentes com VIH. Em relação à administração concomitante com inibidores do CYP3A4, ver secção 4.5.

Imunização

Não devem ser administradas vacinas vivas ou vivas atenuadas concomitantemente com o tratamento. Não foram realizados estudos em doentes que tivessem recebido recentemente vacinas vivas.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

Foi notificada LMP com o tratamento com Polivy (ver secção 4.8). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao aparecimento ou agravamento de alterações neurológicas, cognitivas ou comportamentais sugestivas de LMP. Polivy, e qualquer quimioterapia concomitante, devem ser suspensos em caso de suspeita de LMP e definitivamente descontinuados se o diagnóstico for confirmado.

Síndrome de lise tumoral (SLT)

Doentes com elevada carga tumoral e tumores de proliferação rápida, podem ter um risco acrescido de SLT. Antes do tratamento com Polivy, devem ser instituídas as medidas adequadas de profilaxia em conformidade com as orientações locais. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao aparecimento de SLT durante o tratamento com Polivy.

Reações relacionadas com a perfusão

Polivy pode causar RRP, incluindo casos graves. Ocorreram RRP tardias que se manifestaram até 24 horas após a administração de Polivy. Antes da administração de Polivy, deve ser administrado um anti-histamínico e um antipirético, e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante a perfusão. Se ocorrer uma RRP, a perfusão deve ser interrompida e deve-se instituir um controlo médico adequado (ver secção 4.2).

Toxicidade embriofetal

Com base no mecanismo de ação e nos estudos não-clínicos, Polivy pode ser prejudicial para o feto quando administrado a uma mulher grávida (ver secção 5.3). As mulheres grávidas devem ser advertidas do risco para o feto.

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Polivy e até pelo menos 9 meses após a última dose (ver secção

4.6). Os doentes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino com potencial para engravidar devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Polivy e até pelo menos 6 meses após a última dose (ver secção 4.6).

Fertilidade

Em estudos não clínicos, polatuzumab vedotina originou toxicidade testicular, e pode comprometer a função reprodutora e a fertilidade masculina (ver secção 5.3). Por isso, homens a ser tratados com Polivy são aconselhados a armazenar e conservar amostras de esperma antes do tratamento (ver secção 4.6).

Idosos

Dos 435 doentes com LDGCB sem tratamento prévio que foram tratados com Polivy em associação com R-CHP no estudo GO39942, 227 (52,2%) tinham ≥ 65 anos de idade. A incidência de reações adversas graves foi de 39,2% em doentes com ≥ 65 anos e de 28,4% em doentes com idade < 65 anos. Foi observada uma incidência semelhante de reações adversas graves em doentes idosos no braço de tratamento com R-CHOP.

Dos 151 doentes com LDGCB tratados previamente que foram tratados com Polivy em associação com bendamustina e rituximab (BR) no estudo GO29365, 103 (68%) tinham ≥ 65 anos de idade. Doentes com ≥ 65 anos tiveram uma incidência de reações adversas graves (55%) semelhante a doentes com idade < 65 anos (56%). Os ensaios clínicos de Polivy não incluíram número suficiente de doentes com ≥ 65 anos para determinar se estes respondem de forma diferente em comparação com doentes mais jovens.

Toxicidade hepática

Ocorreram casos graves de toxicidade hepática que foram consistentes com lesão hepatocelular, incluindo elevação das transaminases e/ou da bilirrubina, em doentes tratados com Polivy (ver secção 4.8). Doença hepática pré-existente, níveis iniciais elevados de enzimas hepáticas e medicação concomitante podem aumentar o risco. Devem monitorizar-se os níveis das enzimas hepáticas e de bilirrubina (ver secção 4.2).

Excipientes

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos formais de interação farmacológica com polatuzumab vedotina em humanos.

Interação farmacológica com medicação concomitante que seja inibidora, substrato ou indutora do CYP3A4 e medicação concomitante que seja inibidora da gp-P

Com base na simulação farmacocinética baseada em fisiologia (PBPK) de MMAE libertado de polatuzumab vedotina, inibidores potentes do CYP3A4 e gp-P (ex. cetoconazol) podem aumentar a área sob a curva da concentração-tempo (AUC) de MMAE não conjugado em 48%. É recomendada precaução no caso de tratamento concomitante com um inibidor do CYP3A4. Os doentes que recebam concomitantemente inibidores potentes do CYP3A4 (ex. boceprevir, claritromicina, cobicistate, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol) devem ser alvo de vigilância mais apertada quanto ao aparecimento de sinais de toxicidade.

Não é previsível que MMAE não conjugado altere a AUC de medicação concomitante que seja substrato do CYP3A4 (ex. midazolam).

Indutores potentes do CYP3A4 (ex. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, hiperico [Hypericum perforatum]) podem diminuir a exposição a MMAE não conjugado.

Interações medicamentosas de rituximab, bendamustina, ciclofosfamida e doxorrubicina em associação com polatuzumab vedotina

Os parâmetros farmacocinéticos (PK) de rituximab, bendamustina, ciclofosfamida e doxorrubicina não são afetados pela coadministração com polatuzumab vedotina. Com base na análise PK da população, a administração concomitante de rituximab está associada a um aumento da AUC plasmática do anticorpo MMAE conjugado (acMMAE) em 24%, e à diminuição da AUC plasmática do anticorpo MMAE não-conjugado em 37%. As AUC plasmáticas de acMMAE e MMAE não conjugado com Polivy mais R-CHP estão em consonância com outros estudos de Polivy. Não é necessário ajuste de dose.

A bendamustina não afeta a AUC plasmática do acMMAE nem de MMAE não-conjugado.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em homens e mulheres

Mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com polatuzumab vedotina e durante pelo menos 9 meses após a última dose.

Homens

Os doentes do sexo masculino e as suas parceiras do sexo feminino com potencial para engravidar devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com polatuzumab vedotina e até pelo menos 6 meses após a última dose.

Gravidez

Não existem dados sobre o uso de Polivy em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Com base no mecanismo de ação e em estudos não clínicos, polatuzumab vedotina pode causar danos no feto, quando administrado a uma mulher grávida. Nas mulheres com potencial para engravidar, deve verificar-se se existe gravidez antes do tratamento. Polivy não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar e que não utilizem métodos contraceptivos eficazes, exceto quando o benefício potencial para a mãe compense o risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se polatuzumab vedotina ou os seus metabolitos são excretados no leite materno. Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. As mulheres devem descontinuar a amamentação durante o tratamento com Polivy e durante, pelo menos, 3 meses após a última dose.

Fertilidade

Em estudos não-clínicos, polatuzumab vedotina originou toxicidade testicular e pode comprometer a função reprodutora e a fertilidade masculina (ver secção 5.3).

Por isso, homens a ser tratados com este medicamento são aconselhados a armazenar e conservar amostras de esperma antes do tratamento. Os homens a ser tratados com Polivy são aconselhados a não conceber uma criança durante e até 6 meses após a última dose.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Polivy sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Durante o tratamento com Polivy podem ocorrer RRP, NP, fadiga e tonturas (ver secções 4.4 e 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Polivy foi avaliada em 435 doentes no estudo GO39942 (POLARIX). As RAMs descritas na secção 4.8 foram identificadas:

- durante o tratamento e acompanhamento de doentes com LDGCB sem tratamento prévio provenientes do ensaio clínico principal GO39942 (POLARIX), que receberam Polivy mais R-CHP (n=435) ou R-CHOP (n=438). No grupo de Polivy mais R-CHP, 91,7% dos doentes receberam 6 ciclos de Polivy *versus* 88,5% dos doentes que receberam 6 ciclos de vincristina no grupo de R-CHOP.

Em doentes com LDGCB sem tratamento prévio que foram tratados com Polivy mais R-CHP:

- As reações adversas medicamentosas (RAMs) mais frequentemente notificadas ($\geq 30\%$) em doentes com LDGCB sem tratamento prévio que foram tratados com Polivy mais R-CHP foram neuropatia periférica (52,9%), náuseas (41,6%), neutropenia (38,4%) e diarreia (30,8%).
- Foram notificadas reações adversas graves em 24,1% dos doentes tratados com Polivy mais R-CHP.
- As reações adversas graves mais frequentemente notificadas em $\geq 5\%$ dos doentes foram neutropenia febril (10,6%) e pneumonia (5,3%).
- A RAM que levou a descontinuação do regime de tratamento em $> 1\%$ dos doentes tratados com Polivy mais R-CHP foi a pneumonia (1,1%).

A segurança de Polivy foi avaliada em 151 doentes no estudo GO29365. As RAMs descritas na secção 4.8 foram identificadas:

- durante o tratamento e acompanhamento de doentes com LDGCB previamente tratados (n=151), provenientes do ensaio clínico principal GO29365. Este número inclui doentes na fase de arranque (*run-in*) (n=6), doentes aleatorizados (n=39) e doentes do grupo da extensão (n=106) que receberam Polivy em associação com BR comparativamente com os doentes aleatorizados (n=39) que receberam apenas BR. Os doentes nos braços de tratamento receberam uma mediana de 5 ciclos de tratamento enquanto os doentes aleatorizados no braço do comparador receberam uma mediana de 3 ciclos de tratamento.

Em doentes com LDGCB previamente tratados que foram tratados com Polivy mais BR:

- As RAMs (de todos os graus) mais frequentemente notificadas ($\geq 30\%$) em doentes com LDGCB previamente tratados que foram tratados com Polivy mais BR foram neutropenia (45,7%), diarreia (35,8%), náuseas (33,1%), trombocitopenia (32,5%), anemia (31,8%) e neuropatia periférica (30,5%).
- Foram notificadas reações adversas graves em 41,7% dos doentes tratados com Polivy mais BR.
- As reações adversas graves mais frequentemente notificadas em $\geq 5\%$ dos doentes foram: neutropenia febril (10,6%), sépsis (9,9%), pneumonia (8,6%) e pirexia (7,9%).
- A RAM que levou a descontinuação do regime de tratamento em $> 5\%$ dos doentes tratados com Polivy mais BR foi a trombocitopenia (7,9%).

Lista tabelada de RAMs nos ensaios clínicos

As RAMs em 586 doentes tratados com Polivy são apresentadas na Tabela 4. As RAMs encontram-se listadas abaixo por classes de sistemas de órgãos (CSO) MedDRA e por categorias de frequência. As categorias de frequência para cada reação adversa medicamentosa estão definidas usando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada classe de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 4 Lista tabelada das RAMs em doentes tratados com Polivy em ensaios clínicos

Infeções e infestações	
Muito frequentes	pneumonia ^a , infecção das vias respiratórias superiores
Frequentes	sépsis ^a , infecção por vírus herpes ^a , infecção por citomegalovírus, infecção do trato urinário ^c
Doenças do sangue e dos sistema linfático	
Muito frequentes	neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia
Frequentes	linfopenia, pancitopenia
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	hipocaliemia, perda de apetite
Frequentes	hipocalcemia, hipoalbuminemia
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	neuropatia periférica
Frequentes	tonturas
Afeções oculares	
Pouco frequentes	visão turva ^b
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes	tosse
Frequentes	Pneumonite, dispneia ^c
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	diarreia, náuseas, obstipação, vômitos, mucosite ^c , dor abdominal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	alopecia ^c
Frequentes	prurido, infeções cutâneas ^c , erupção cutânea ^c , pele seca ^c
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes	artralgia, mialgia ^c
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	pirexia, fadiga, astenia
Frequentes	edema periférico ^c , arrepios

Investigações	
Muito frequentes	perda de peso
Frequentes	transaminases aumentadas, lipase aumentada ^b , hipofosfatémia
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Muito frequentes	reação relacionada com a perfusão

^a RAM associada a desfecho fatal

^b RAMs observadas apenas em doentes com LDGCB recidivante ou refratário.

^c RAMs observadas apenas em doentes com LDGCB sem tratamento prévio.

As RAMs apresentadas foram observadas tanto em doentes com LDGCB sem tratamento prévio como em doentes com LDGCB recidivante ou refratário, salvo indicação em contrário nas notas de rodapé.

RAMs raras e muito raras: nenhuma.

Descrição de reações adversas medicamentosas selecionadas

Mielossupressão

No estudo controlado por placebo GO39942 (POLARIX), 0,5% dos doentes no braço de Polivy mais R-CHP descontinuaram o tratamento em estudo devido a neutropenia. Nenhum doente descontinuou o tratamento em estudo no braço de R-CHOP devido a neutropenia. Os eventos de trombocitopenia levaram à descontinuação do tratamento em estudo em 0,2% dos doentes no braço de Polivy mais R-CHP comparativamente com nenhum doente no braço de R-CHOP. Nenhum doente descontinuou o tratamento devido a anemia, nem no braço de Polivy mais R-CHP nem no braço de R-CHOP.

No estudo aberto GO29365, 4% dos doentes nos braços de Polivy mais BR descontinuaram Polivy devido a neutropenia comparativamente com 2,6% dos doentes no braço de BR que descontinuaram o tratamento devido a neutropenia. Os eventos de trombocitopenia levaram à descontinuação do tratamento em 7,9% dos doentes nos braços de Polivy mais BR e em 5,1% dos doentes no braço de BR. Nenhum doente descontinuou o tratamento devido a anemia, nem nos braços de Polivy mais BR nem no braço de BR. Nos braços de Polivy mais BR, foram notificadas neutropenia, trombocitopenia e anemia de Grau 3 ou superior em 40,4%, 25,8% e 12,6% dos doentes, respetivamente.

Neuropatia periférica (NP)

No estudo controlado por placebo GO39942 (POLARIX), no braço de Polivy mais R-CHP, foi notificada NP de Grau 1, 2 e 3 em 39,1%, 12,2% e 1,6% dos doentes, respetivamente. No braço de R-CHOP, registaram-se eventos de NP de Grau 1, 2 e 3 em 37,2%, 15,5% e 1,1% dos doentes, respetivamente. Não se registaram eventos de NP de Grau 4-5, nem no braço de Polivy mais R-CHP nem no braço de R-CHOP. No braço de Polivy mais R-CHP 0,7% dos doentes descontinuaram o tratamento em estudo devido a NP comparativamente com 2,3% no braço de R-CHOP. No braço de Polivy mais R-CHP 4,6% dos doentes tiveram uma redução de dose do tratamento em estudo devido a NP comparativamente com 8,2% no braço de R-CHOP. No braço de Polivy mais R-CHP, a mediana do tempo até ao aparecimento do primeiro evento de NP foi de 2,27 meses, comparativamente com 1,87 meses no braço de R-CHOP. No braço de Polivy mais R-CHP, os eventos de NP resolveram-se em 57,8% dos doentes à data de *cut-off* clínico, comparativamente com 66,9% no braço de R-CHOP. A mediana do tempo até à resolução da neuropatia periférica foi de 4,04 meses no braço de Polivy mais R-CHP, comparativamente com 4,6 meses no braço de R-CHOP.

No estudo aberto GO29365, nos braços de Polivy mais BR, registou-se NP de Grau 1 e de Grau 2 em 15,9% e em 12,6% dos doentes, respetivamente. No braço de BR, registaram-se eventos de NP de Grau 1 e 2 em 2,6% e 5,1% dos doentes, respetivamente. Foi notificado um evento de NP de Grau 3 nos braços de Polivy mais BR e nenhum doente notificou eventos de NP no braço de BR. Não se registaram eventos de NP de Grau 4-5, nem nos braços de Polivy mais BR nem no braço de BR. 2,6% dos doentes descontinuaram o tratamento com Polivy devido a NP e 2,0% dos doentes tiveram uma redução na dose de Polivy devido a NP. Nenhum doente no braço de BR descontinuou o tratamento ou teve reduções de dose devido a NP. Nos braços de Polivy mais BR, a mediana de tempo até ao aparecimento do primeiro evento de NP foi 1,6 meses, e 39,1% dos doentes com eventos de NP notificaram a resolução do mesmo.

Infeções

No estudo controlado por placebo GO39942 (POLARIX), foram notificadas infeções, incluindo pneumonia e outros tipos de infeções, em 49,7% dos doentes no braço de Polivy mais R-CHP e em 42,7% dos doentes no braço de R-CHOP. Ocorreram infeções de Grau 3-4 em 14,0% dos doentes no braço de Polivy mais R-CHP e em 11,2% dos doentes no braço de R-CHOP. No braço de Polivy mais R-CHP, foram notificadas infeções graves em 14,0% dos doentes e infeções fatais em 1,1% dos doentes. No braço de R-CHOP, foram notificadas infeções graves em 10,3% dos doentes e infeções fatais em 1,4% dos doentes. No braço de Polivy mais R-CHP, 7 doentes (1,6%) descontinuaram o tratamento devido a infeção comparativamente com 10 doentes (2,3%) no braço de R-CHOP.

No estudo aberto GO29365, foram notificadas infeções, incluindo pneumonia e outros tipos de infeções, em 48,3% dos doentes nos braços de Polivy mais BR e em 51,3% dos doentes no braço de BR. Nos braços de Polivy mais BR, foram notificadas infeções graves em 27,2% dos doentes, e infeções fatais em 6,6% dos doentes. No braço de BR, foram notificadas infeções graves em 30,8% dos doentes, e infeções fatais em 10,3% dos doentes. Quatro doentes (2,6%) nos braços de Polivy mais BR descontinuaram o tratamento devido a infeção comparativamente com 2 doentes (5,1%) no braço de BR.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

No estudo controlado por placebo GO39942 (POLARIX), não foram notificados casos de LMP.

No estudo aberto GO29365, ocorreu um caso de LMP, que foi fatal, num doente tratado com Polivy mais bendamustina e obinutuzumab. Este doente tinha recebido três linhas anteriores de terapia incluindo anticorpos anti-CD20.

Toxicidade hepática

No estudo controlado por placebo GO39942 (POLARIX), foi notificada toxicidade hepática em 10,6% dos doentes no braço de Polivy mais R-CHP e em 7,3% dos doentes no braço de R-CHOP. No braço de Polivy mais R-CHP, a maioria dos eventos foram de Grau 1–2 (8,7%); foram registados eventos de Grau 3 em 1,8% dos doentes. Não ocorreram eventos de Grau 4 ou 5. Foram notificados eventos de toxicidade hepática grave por 1 doente (0,2%), e foram reversíveis.

Num outro estudo, foram notificados dois casos de toxicidade hepática grave (lesão hepatocelular e esteatose hepática), que foram reversíveis.

Toxicidade gastrointestinal

No estudo controlado por placebo GO39942 (POLARIX), foram notificados eventos de toxicidade gastrointestinal em 76,1% dos doentes no braço de Polivy mais R-CHP comparativamente com 71,9% nos doentes no braço de R-CHOP. A maioria dos eventos foram de Grau 1–2, tendo sido registados eventos de Grau ≥ 3 em 9,7% dos doentes no braço de Polivy mais R-CHP, comparativamente com 8,2% nos doentes no braço de R-CHOP. Os eventos de toxicidade gastrointestinal mais frequentes foram náuseas e diarreia.

No estudo aberto GO29365, foram notificados eventos de toxicidade gastrointestinal em 72,8% dos doentes nos braços de Polivy mais BR comparativamente com 66,7% dos doentes no braço de BR. A maioria dos eventos foram de Grau 1-2, tendo sido registados eventos de Grau 3-4 em 16,5% dos doentes nos braços de Polivy mais BR, comparativamente com 12,9% dos doentes no braço de BR. Os eventos mais frequentes de toxicidade gastrointestinal foram diarreia e náuseas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas ao INFARMED, I.P.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência de sobredosagem em ensaios clínicos em humanos. A dose mais elevada testada até à data é de 2,4 mg/kg administrada por perfusão intravenosa; foi associada a uma maior frequência e gravidade de eventos de NP. Nos doentes que sofram sobredosagem, a perfusão deve ser imediatamente interrompida e devem ser cuidadosamente monitorizados.

5. PRORPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos; outros agentes antineoplásicos; anticorpos monoclonais, código ATC: L01FX14

Mecanismo de ação

Polatuzumab vedotina é um conjugado anticorpo-fármaco, dirigido ao CD79b, que liberta um agente antimetabólico potente (monometil auristatina E, ou MMAE) preferencialmente nas células B, o que resulta na morte das células B malignas. A molécula de polatuzumab vedotina consiste em MMAE ligado covalentemente a um anticorpo monoclonal da imunoglobulina G1 humanizada, através de um ligando clivável. O anticorpo monoclonal liga-se com elevada afinidade e seletividade ao CD79b, um componente da superfície celular do recetor das células B. A expressão de CD79b restringe-se às células normais na linhagem das células B (à exceção das células plasmáticas) e às células B malignas; expressa-se em > 95% dos linfomas difusos de grandes células B. Após a ligação ao CD79b, polatuzumab vedotina é rapidamente internalizado e o ligando é clivado por proteases lisossomais para permitir a libertação intracelular de MMAE. MMAE liga-se aos microtúbulos e mata as células em divisão ao inibir a divisão celular e induzir a apoptose.

Efeitos farmacodinâmicos

Eletrofisiologia cardíaca

Com base nos dados de ECG obtidos em dois estudos abertos, realizados em doentes com doença maligna das células B previamente tratados, polatuzumab vedotina na dose recomendada não prolongou o valor médio do intervalo QTc numa extensão clinicamente relevante.

Eficácia e segurança clínicas

LDGCB não tratado previamente

A eficácia de Polivy foi avaliada num estudo internacional, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo (POLARIX, GO39942), em 879 doentes com LDGCB sem tratamento prévio.

Os doentes elegíveis tinham idade entre 18–80 e pontuação IPI 2–5, e uma capacidade de desempenho ECOG de 0–2. As histologias incluíam LDGCB [não especificado (*not otherwise specified*, NOS), de células B ativadas (*activated B-cell*, ABC), de células B do centro germinativo (*germinal center B-cell*, GCB), LCBAG (NOS, *double-hit*, *triple-hit*) e outros subtipos de linfoma de grandes células B

(EBV positivo, rico em células T/rico em histiócitos). Os doentes não tinham linfoma no SNC conhecido ou neuropatia periférica > Grau 1.

Os doentes foram aleatorizados de 1:1 para receber Polivy mais R-CHP ou R-CHOP durante seis ciclos de 21 dias, seguidos de dois ciclos adicionais de apenas rituximab em ambos os braços. Os doentes foram estratificados de acordo com a pontuação IPI (2 vs. 3-5), presença ou ausência de doença volumosa (lesão \geq 7,5 cm) e região geográfica.

Polivy foi administrado por via intravenosa na dose de 1,8 mg/kg no Dia 1 dos Ciclos 1-6. R-CHP ou R-CHOP foram administrados a partir do Dia 1 dos Ciclos 1-6, seguidos de apenas rituximab no Dia 1 dos Ciclos 7-8. A administração em cada braço de tratamento foi feita da seguinte forma:

- Braço de Polivy + R-CHP: Polivy 1,8 mg/kg, rituximab 375 mg/m², ciclofosfamida 750 mg/m², doxorrubicina 50 mg/m², e prednisona 100 mg/dia, nos Dias 1-5 de cada ciclo, por via oral.
- Braço de R-CHOP: rituximab 375 mg/m², ciclofosfamida 750 mg/m², doxorrubicina 50 mg/m², vincristina 1,4 mg/m², e prednisona 100 mg/dia, nos Dias 1-5 de cada ciclo, por via oral.

No início do estudo, os dois grupos de tratamento eram, em geral, equilibrados no que diz respeito às características demográficas e da doença. A mediana da idade foi de 65 anos (intervalo: 19 a 80 anos), 53,6% dos doentes eram caucasianos e 53,8% eram do sexo masculino, 43,8% tinham doença volumosa, 38,0% tinham pontuação IPI de 2, 62,0% tinham pontuação IPI de 3-5, e 88,7% tinham doença em estágio 3 ou 4. 211 doentes não tinham um resultado comunicado relativamente à célula de origem. Da população avaliável quanto à célula de origem (n=668), 33,1% dos doentes tinham LDGCB do tipo ABC e 52,7% tinham LDGCB do tipo GCB, de acordo com o perfil de expressão genética.

O objetivo principal do estudo foi a sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador. A mediana da duração do acompanhamento foi de 28,2 meses. Os resultados de eficácia são resumidos na Tabela 5 e na Figura 1.

Tabela 5 Resumo de eficácia em doentes com LDGCB sem tratamento prévio no estudo GO39942 (POLARIX)

	Polivy + R-CHP N=440	R-CHOP N=439
Objetivo principal		
Sobrevivência livre de progressão ^{1,*}		
Número (%) de doentes com eventos	107 (24,3%)	134 (30,5%)
HR (IC 95%)	0,73 [0,57; 0,95]	
valor-p ^{3,**}	0,0177	
Estimativa (%) da PFS a 2 anos	76,7	70,2
[IC 95%]	[72,65; 80,76]	[65,80; 74,61]
Principais objetivos secundários		
Sobrevivência livre de eventos (EFS _{eff}) ¹		
Número (%) de doentes com evento	112 (25,5%)	138 (31,4%)
HR [IC 95%]	0,75 [0,58; 0,96]	
valor-p ^{3,**}	0,0244	
Taxa de resposta global (ORR) no final do tratamento ²		
Respondedores (%) (RC, RP)	376 (85,5%)	368 (83,8%)
Diferença na taxa de resposta (%) [IC 95%]	1,63 [-3,32; 6,57]	
Taxa de resposta completa (%) (RC) ^{2,*}		
Respondedores (%)	343 (78,0%)	325 (74,0%)
Diferença na taxa de resposta (%) [IC 95%]	3,92 [-1,89; 9,70]	
Resposta parcial (%) (RP)	33 (7,5%)	43 (9,8%)
IC 95% Clopper-Pearson	[5,22; 10,37]	[7,18; 12,97]

INV: Investigador; BICR: Revisão central independente com ocultação; IC: Intervalo de confiança; HR: *Hazard ratio*; PFS: Sobrevivência livre de progressão; EFS_{eff}: Eficácia da sobrevivência livre de eventos, utilizada para refletir os eventos de EFS que se devem à eficácia e definida como o tempo entre a data de aleatorização e a primeira ocorrência de qualquer um dos seguintes: progressão da doença/recidiva, morte por qualquer causa, o primeiro motivo relacionado com a eficácia determinado pelo investigador, que não seja progressão da doença/recidiva, que levou ao início de qualquer tratamento anti-*linfoma* não especificado no protocolo (NALT), se a biópsia tiver sido obtida após a conclusão do tratamento e tiver sido positiva para doença residual, independentemente do início ou não de um NALT; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

1) Avaliada pelo INV

2) Avaliada por BICR

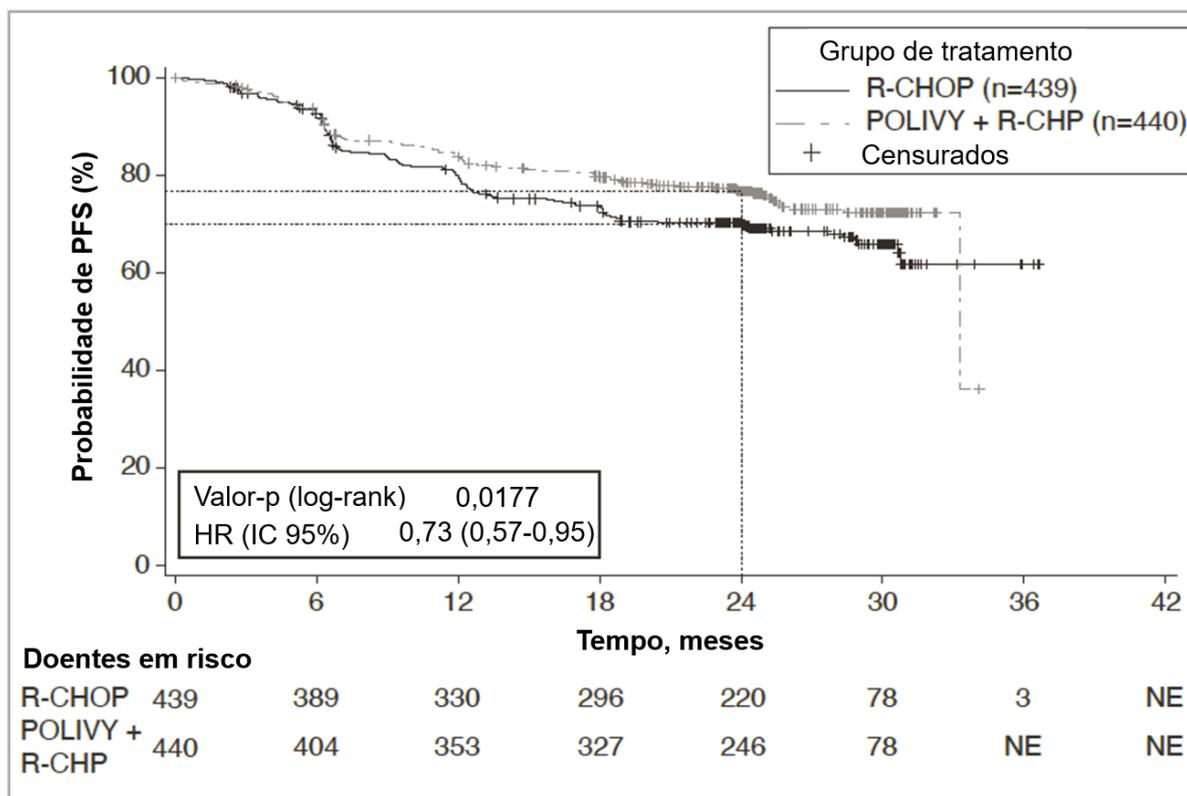
3) Teste log-rank, estratificado

*De acordo com os critérios de resposta de Lugano 2014

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

Na análise interina, o principal objetivo secundário de OS foi imaturo e não era estatisticamente diferente [*hazard ratio* estratificado de 0,94 (IC 95%: 0,65; 1,37); p=0,7524].

Figura 1 Curva Kaplan Meier da sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliada pelo INV no estudo GO39942 (POLARIX)



LDGCB recidivante ou refratário

A eficácia de Polivy foi avaliada num estudo (GO29365) internacional, multicêntrico, aberto, que incluiu uma coorte aleatorizada de 80 doentes com LDGCB previamente tratados. Os doentes foram aleatoriamente distribuídos de 1:1 para receber Polivy mais BR ou apenas BR durante seis ciclos de 21 dias. Os doentes foram estratificados por duração da resposta ao último tratamento anterior, de ≤ 12 meses ou > 12 meses.

Os doentes elegíveis não eram candidatos a transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) autólogo e tinham doença recidivante ou refratária após terem recebido pelo menos um regime anterior de quimioterapia sistémica. O estudo excluiu doentes com TCEH alogénico anterior, linfoma do sistema nervoso central, linfoma indolente transformado, LF de grau 3b, doença cardiovascular ou pulmonar significativa, infeções ativas, AST ou alanina aminotransferase (ALT) $> 2,5 \times$ LSN ou bilirrubina total $\geq 1,5 \times$ LSN, creatinina $> 1,5 \times$ LSN (ou ClCr < 40 ml/min) exceto se devido a linfoma subjacente.

Polivy foi administrado por via intravenosa na dose de 1,8 mg/kg no Dia 2 do Ciclo 1 e no Dia 1 dos Ciclos 2-6. Bendamustina foi administrada na dose de 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. Rituximab foi administrado na dose de 375 mg/m² no Dia 1 dos Ciclos 1-6.

Dos 80 doentes que foram aleatorizados para receber Polivy mais BR (n=40) ou apenas BR (n=40), a maioria era caucasiana (71%) e do sexo masculino (66%). A mediana de idades era de 69 anos (intervalo: 30-86 anos). Sessenta e quatro dos 80 doentes (80%) tinham uma capacidade de desempenho (*Performance Status*, PS) ECOG de 0-1 e 14 dos 80 doentes (18%) tinham PS ECOG de 2. A maioria dos doentes (98%) tinha LDGCB não especificado (*not otherwise specified*, NOS). Globalmente, 48% dos doentes tinham LDGCB de células B ativadas (*activated B-cell*, ABC) e 40% tinham LDGCB de células B do centro germinativo (*germinal center B-cell*, GCB). As principais razões para os doentes não serem elegíveis para TCEH incluíram a idade (40%), resposta insuficiente a terapêutica de resgate (26%) e falência de transplante anterior (20%). O número mediano de

terapêuticas anteriores foi 2 (intervalo: 1-7), com 29% (n=23) a receber uma terapêutica prévia, 25% (n=20) a receber 2 terapêuticas prévias e 46% (n=37) a receber 3 ou mais terapêuticas prévias. Nenhum dos doentes, exceto um no braço pola+BR do estudo de fase II aleatorizado, tinha recebido tratamento prévio com bendamustina. 80% dos doentes tinham doença refratária. Nos doentes que receberam polatuzumab vedotina mais BR e que tinham contagem de linfócitos CD3+ elevada, a contagem absoluta de linfócitos CD3+ foi > 200 células/ μ l em 95%, 79% e 83% dos doentes analisados antes da terapêutica (n=134), final de tratamento (n=72) e 6 meses após o final do tratamento (n=18), respetivamente.

O objetivo principal do estudo era a taxa de resposta completa (RC) no final do tratamento (6-8 semanas após o Dia 1 do Ciclo 6 ou o último tratamento do estudo) avaliada por PET-TC por uma comissão de revisão independente (*Independent Review Committee*, IRC).

Tabela 6 Resumo da eficácia em doentes com LDGCB previamente tratados no estudo GO29365

	Polivy + bendamustina + rituximab N=40	Bendamustina + rituximab N=40
	Mediana do tempo de observação: 22 meses	
Objetivo principal		
Taxa de resposta completa* (avaliada por IRC) no final do tratamento**		
Respondedores (%)	16 (40,0)	7 (17,5)
Diferença na taxa de resposta (%) [IC 95%]	22,5 [2,6, 40,2]	
Valor de p (teste de chi-quadrado CMH***)	0,0261	
Principais objetivos secundários e exploratórios		
Duração da resposta (avaliada pelo INV)		
Número de doentes incluídos na análise	28	13
Número (%) de doentes com evento	17 (60,7)	11 (84,6)
Mediana da DOR (IC 95%), meses	10,3 (5,6; NE)	4,1 (2,6; 12,7)
HR [IC 95%]	0,44 [0,20; 0,95]	
Valor de p (Teste Log-rank, estratificado***)	0,0321	
Taxa de resposta global* (avaliada pelo INV) no final do tratamento**		
Respondedores (%) (RC, RP)	19 (47,5)	7 (17,5)
Diferença na taxa de resposta (%) [IC 95%]	30,0 [9,5; 47,4]	
Valor de p (teste de chi-quadrado CMH***)	0,0036	
Resposta completa (%) (RC)	17 (42,5)	6 (15,0)
Diferença na taxa de resposta (%) [IC 95%]	27,5 [7,7; 44,7]	
Valor de p (teste de chi-quadrado CMH***)	0,0061	
Resposta parcial (%) (RP)	2 (5,0)	1 (2,5)
IC 95% Clopper-Pearson	[0,6; 16,9]	[0,06; 13,2]
Melhor taxa de resposta global* (avaliada pelo INV)		
Respondedores (%) (RC, RP)	28 (70,0)	13 (32,5)
Diferença na taxa de resposta (%) [IC 95%]	37,5 [15,6; 54,7]	
Resposta completa (%) (RC)	23 (57,5)	8 (20,0)
IC 95% Clopper-Pearson	[40,9; 73,0]	[9,1; 35,7]
Resposta parcial (%) (RP)	5 (12,5)	5 (12,5)
IC 95% Clopper-Pearson	[4,2; 26,8]	[4,2; 26,8]

IC: Intervalo de Confiança; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; RC: Resposta Completa; DOR: Duração da Resposta; HR: Hazard Ratio; INV: Investigador; IRC: Comissão de Revisão Independente; NE: Não avaliável; RP: Resposta Parcial

*De acordo com os critérios modificados de Lugano 2014: necessária confirmação da RC na medula óssea por PET-TC. É necessária RP por PET-TC que cumpra os critérios de PET-TC e de TC.

**6-8 semanas após o Dia 1 do Ciclo 6 ou último tratamento do estudo

*** Estratificação por duração da resposta a terapêutica anterior (≤ 12 meses vs > 12 meses)

A sobrevivência global (OS) foi um objetivo exploratório não controlado por erros de tipo 1. A mediana da OS foi de 12,4 meses (IC 95%: 9,0; NE) no braço de Polivy mais BR vs 4,7 meses (IC 95%: 3,7; 8,3) no braço comparador. A estimativa não ajustada do HR da OS foi de 0,42. Quando considerada a influência das covariáveis do início do estudo, o HR da OS foi ajustado para 0,59. As

covariáveis incluem o estado refratário primário, o número de linhas de tratamento anteriores, IPI, e prévio transplante de células estaminais.

A sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliada pelo investigador foi um objetivo exploratório não controlado por erros de tipo 1. A mediana da PFS foi de 7,6 meses (IC 95%: 6,0; 17,0) no braço de Polivy mais BR vs 2,0 meses (IC 95%: 1,5; 3,7) no braço comparador. A estimativa não ajustada do HR da PFS foi de 0,34.

Imunogenicidade

Tal como com todas as proteínas terapêuticas, há o potencial para uma resposta imunitária em doentes tratados com polatuzumab vedotina. Nos estudos GO39442 (POLARIX) e GO29365, 1,4% (6/427) e 5,2% (12/233) dos doentes apresentaram resultado positivo nos testes para anticorpos contra polatuzumab vedotina, respetivamente, dos quais nenhum apresentou resultado positivo para anticorpos neutralizantes. Devido ao número limitado de doentes com resultado positivo para anticorpos anti-polatuzumab vedotina, não se podem tirar conclusões relativamente a um potencial efeito da imunogenicidade na eficácia ou segurança.

Os resultados dos testes de imunogenicidade são muito dependentes de diversos fatores, incluindo a sensibilidade e especificidade, metodologia do ensaio, manuseamento da amostra, momento da colheita da amostra, medicação concomitante e doença subjacente. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos anti-polatuzumab vedotina com a incidência de anticorpos contra outros medicamentos pode ser enganadora.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Polivy em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento das neoplasias das células B maduras (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A exposição plasmática ao anticorpo-conjugado MMAE (acMMAE) aumentou de forma proporcional à dose ao longo do intervalo de doses de 0,1 a 2,4 mg/kg de polatuzumab vedotina. Após a primeira dose de 1,8 mg/kg de polatuzumab vedotina, a concentração máxima (C_{max}) média de acMMAE foi 803 (\pm 233) ng/ml e a área sob a curva da concentração-tempo entre o tempo zero e o infinito (AUC_{inf}) foi 1860 (\pm 966) dia•ng/ml. Com base na análise da PK da população, a AUC de acMMAE no Ciclo 3 aumentou em aproximadamente 30% relativamente à AUC no Ciclo 1 e alcançou mais 90% do que a AUC do Ciclo 6. A semivida terminal no ciclo Ciclo 6 foi aproximadamente 12 dias (IC 95% de 8,1-19,5 dias) para acMMAE. Com base na análise da PK da população, a concentração de acMMAE prevista no final do Ciclo 6 é aproximadamente 80% do valor teórico no estado estacionário.

A exposição a MMAE não-conjugado, o componente citotóxico de polatuzumab vedotina, aumentou de forma proporcional à dose ao longo do intervalo de doses de 0,1 a 2,4 mg/kg de polatuzumab vedotina. As concentrações plasmáticas de MMAE seguiram uma cinética limitada pela velocidade de formação. Após a primeira dose de 1,8 mg/kg de polatuzumab vedotina, a C_{max} foi 6,82 (\pm 4,73) ng/ml, o tempo até à concentração plasmática máxima é aproximadamente 2,5 dias, e a semivida terminal é aproximadamente 4 dias. A exposição plasmática de MMAE não conjugado é < 3% das exposições a acMMAE. Com base na análise da PK da população verifica-se uma diminuição da exposição plasmática (AUC) de MMAE não-conjugado após administração repetida a cada 3 semanas.

Com base em simulações de farmacocinética populacional, uma análise *post-hoc* previu um aumento não superior a 55% na exposição a MMAE não conjugado em doentes com peso corporal superior a 100 kg.

Absorção

Polivy é administrado por perfusão intravenosa. Não se realizaram estudos com outras vias de administração.

Distribuição

A estimativa populacional do volume de distribuição central de acMMAE foi 3,15 l, o que se aproximou do volume plasmático. *In vitro*, MMAE liga-se de forma moderada (71%-77%) às proteínas plasmáticas humanas. MMAE não se distribui significativamente nos eritrócitos humanos *in vitro*; o quociente sangue/plasma é 0,79 a 0,98.

Os dados *in vitro* indicam que MMAE é um substrato da gp-P mas não inibe a gp-P em concentrações clinicamente relevantes.

Biotransformação

É expectável que polatuzumab vedotina sofra catabolismo nos doentes, resultando na produção de pequenos péptidos, aminoácidos, MMAE não conjugado e catabolitos relacionados com MMAE não conjugado. Os níveis de metabolitos de MMAE não foram determinados no plasma humano.

Estudos *in vitro* indicam que MMAE é um substrato do CYP3A4/5 mas não induz enzimas CYP relevantes. MMAE é um inibidor fraco, dependente do tempo, do CYP3A4/5, mas não inibe o CYP3A4/5 de forma competitiva para concentrações clinicamente relevantes.

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

Eliminação

Com base na análise da PK da população, o conjugado (acMMAE) é eliminado principalmente por via de eliminação linear não-específica, com um valor de 0,9 l/dia. Estudos *in vivo* em ratos aos quais se administrou polatuzumab vedotina (com radiomarcador no MMAE) demonstraram que a maior parte da radioatividade é excretada nas fezes e uma pequena parte da radioatividade é excretada na urina.

População pediátrica

Não se realizaram estudos para investigar a farmacocinética de polatuzumab vedotina na população pediátrica (<18 anos de idade).

Idosos

Com base em análises da PK da população, em doentes com idades entre os 19 e os 89 anos, a idade não teve efeito na farmacocinética de acMMAE e MMAE não conjugado. Com base em análises da PK da população, não se observaram diferenças significativas na farmacocinética de acMMAE e MMAE não conjugado entre doentes com idade < 65 anos (n=394) e doentes com idade ≥ 65 anos (n=495).

Compromisso renal

Com base em análises da PK da população, em doentes com compromisso renal ligeiro (ClCr 60-89 ml/min, n=361) ou moderado (ClCr 30-59 ml/min, n=163), a exposição a acMMAE e MMAE não conjugado é semelhante à verificada em doentes com função renal normal (ClCr ≥ 90 ml/min, n=356). Os dados não são suficientes para avaliar o impacto do compromisso renal grave (ClCr 15-29 ml/min, n=4) na PK. Não há dados disponíveis em doentes com doença renal terminal e/ou em diálise.

Compromisso hepático

Com base em análises da PK da população, em doentes com compromisso hepático ligeiro [AST ou ALT > 1,0 a 2,5 × LSN ou bilirrubina total > 1,0 a 1,5 × LSN, n = 133], as exposições a acMMAE são semelhantes enquanto as AUC de MMAE não conjugado são até 40% mais elevadas do que em doentes com função hepática normal (n=737).

Os dados disponíveis são insuficientes para avaliar o impacto do compromisso hepático moderado (bilirrubina total > 1,5-3 × LSN, n=11) na PK. Estão disponíveis dados limitados em doentes com compromisso hepático grave ou transplante de fígado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade sistémica

Quer no rato, quer no macaco cinomólogo, a toxicidade sistémica predominante associada à administração de MMAE e de polatuzumab vedotina incluiu toxicidade reversível na medula óssea e efeitos associados nas células sanguíneas periféricas.

Genotoxicidade

Não se realizaram estudos formais de mutagenicidade com polatuzumab vedotina. MMAE não foi mutagénico no teste de mutações reversíveis bacterianas (teste de Ames) nem no ensaio para deteção de mutações em células L5178Y de linfoma de rato.

MMAE foi genotóxico no estudo de micronúcleos na medula óssea do rato, provavelmente através de um mecanismo aneugénico. Este mecanismo é consistente com o efeito farmacológico de MMAE como agente disruptivo dos microtúbulos.

Carcinogenicidade

Não se realizaram estudos formais de carcinogenicidade com polatuzumab vedotina e/ou MMAE.

Compromisso da fertilidade

Não foram realizados estudos formais de fertilidade em animais com polatuzumab vedotina. No entanto, os resultados do estudo de toxicidade de 4 semanas, no rato, indicam o potencial de polatuzumab vedotina para comprometer a função reprodutora e a fertilidade masculina. A degeneração dos túbulos seminíferos testiculares não foi revertida após um período de 6 semanas sem tratamento e correlacionou-se com a diminuição do peso dos testículos e alterações macroscópicas na autópsia de testículos pequenos e/ou moles, em animais do sexo masculino tratados com ≥ 2 mg/kg.

Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos formais de teratogenicidade em animais com polatuzumab vedotina. No entanto, o tratamento de ratos fêmea grávidas com MMAE numa dose de 0,2 mg/kg causou mortalidade embrionária e malformações fetais (incluindo protrusão da língua, má rotação dos membros, gastrosquise e agnatia). A exposição sistémica (AUC) em ratos, numa dose de 0,2 mg/kg de MMAE é aproximadamente 50% da AUC em doentes que receberam a dose recomendada de 1,8 mg/kg de Polivy a cada 21 dias.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido succínico
Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)
Sacarose
Polissorbato 20 (E 432)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado ou diluído com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

30 meses

Solução reconstituída

Do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída deverá ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e as condições de conservação após a abertura, antes da utilização, são da responsabilidade do utilizador e não deveriam, em princípio, ser superiores a 24 horas no frigorífico (2°C - 8°C), exceto se a reconstituição tiver ocorrido sob condições assépticas, controladas e validadas. A estabilidade física e química após a abertura da solução reconstituída foi demonstrada até 72 horas no frigorífico (2°C - 8°C) e até 24 horas à temperatura ambiente (9 °C - 25 °C).

Solução diluída

Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão preparada deverá ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e as condições de conservação após a abertura, antes da utilização, são da responsabilidade do utilizador e não deveriam, em princípio, ser superiores a 24 horas no frigorífico (2°C - 8°C), exceto se a diluição tiver ocorrido sob condições assépticas, controladas e validadas. Foi demonstrada estabilidade química e física da solução para perfusão preparada, para os períodos de tempo indicados na Tabela 7. A solução diluída deve ser eliminada se o tempo de conservação exceder os limites especificados na Tabela 7.

Tabela 7 Durações para as quais foi demonstrada estabilidade química e física para a solução para perfusão preparada

Diluyente usado para preparar a solução para perfusão	Condições de conservação da solução para perfusão¹
Cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)	Até 72 horas no frigorífico (2 °C - 8 °C) ou até 4 horas a temperatura ambiente (9 °C - 25 °C)
Cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%)	Até 72 horas no frigorífico (2 °C - 8 °C) ou até 8 horas a temperatura ambiente (9 °C - 25 °C)
Glucose a 5%	Até 72 horas no frigorífico (2 °C - 8 °C) ou até 8 horas a temperatura ambiente (9 °C - 25 °C)

¹ Para assegurar a estabilidade do produto, não exceder a duração de conservação especificada.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Polivy 30 mg pó para concentrado para solução para perfusão:

Frasco para injetáveis de 6 ml (de vidro tipo 1, incolor) com uma rolha (laminado de fluororesina), com selo de alumínio e tampa *flip-off* de plástico contendo 30 mg de polatuzumab vedotina. Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

Polivy 140 mg pó para concentrado para solução para perfusão:

Frasco para injetáveis de 20 ml (de vidro tipo 1, incolor) com uma rolha (laminado de fluororesina), com selo de alumínio e tampa *flip-off* de plástico contendo 140 mg de polatuzumab vedotina. Embalagem de 1 frasco para injetáveis

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções gerais

Polivy contém um componente citotóxico. Para ser administrado sob a supervisão de um médico com experiência no uso de agentes citotóxicos. Devem ser usados procedimentos adequados para o manuseamento e eliminação de medicamentos antineoplásicos e citotóxicos.

O produto reconstituído não contém conservantes e destina-se apenas a uma utilização única. Deve seguir-se técnica asséptica adequada durante todo o manuseamento deste medicamento.

Antes da administração, Polivy tem de ser reconstituído usando água para injetáveis estéril e diluído num saco para perfusão intravenosa contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), solução injetável de cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%), ou glucose a 5%.

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

Instruções para a reconstituição

- Polivy 30 mg: Usando uma seringa esterilizada, injetar lentamente 1,8 ml de água para injetáveis estéril no frasco para injetáveis com 30 mg de Polivy para obter uma solução de utilização única contendo 20 mg/ml de polatuzumab vedotina. Dirigir o jato para a parede do frasco para injetáveis e não diretamente para a massa liofilizada.
- Polivy 140 mg: Usando uma seringa esterilizada, injetar lentamente 7,2 ml de água para injetáveis estéril no frasco para injetáveis com 140 mg de Polivy para obter uma solução de utilização única contendo 20 mg/ml de polatuzumab vedotina. Dirigir o jato para a parede do frasco para injetáveis e não diretamente para a massa liofilizada. Rodar suavemente o frasco para injetáveis até dissolução completa. Não agitar.

- Inspeccionar a solução reconstituída quanto à presença de partículas ou alterações de coloração. A solução reconstituída deve apresentar-se incolor a ligeiramente acastanhada, transparente a ligeiramente opalescente, e isenta de partículas visíveis. Não usar se a solução reconstituída tiver partículas visíveis, se estiver turva ou com alterações de coloração.

Instruções para a diluição

1. Polivy deve ser diluído para uma concentração final de 0,72-2,7 mg/ml num saco para perfusão intravenosa, com um volume mínimo de 50 ml, contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml, ou solução injetável de cloreto de sódio 4,5 mg/ml, ou glucose a 5%.
2. Determinar o volume de solução reconstituída a 20 mg/ml necessário com base na dose pretendida (ver abaixo):

$$\text{Dose total de Polivy (ml) a ser diluída} = \frac{\text{Dose de Polivy (mg/kg) X peso do doente (kg)}}{\text{Concentração do frasco para injetáveis reconstituído (20 mg/ml)}}$$

3. Retirar o volume necessário de solução reconstituída do frasco para injetáveis de Polivy usando uma seringa estéril e diluir no saco para perfusão intravenosa. Eliminar qualquer porção remanescente no frasco para injetáveis.
4. Misturar suavemente o saco para perfusão intravenosa invertendo-o lentamente. Não agitar.
5. Inspeccionar o saco para perfusão intravenosa quanto à presença de partículas e eliminá-lo caso estas existam.

Evitar o deslocamento da solução para perfusão preparada uma vez que a tensão causada pela agitação pode resultar em agregação. Se a perfusão preparada tiver que ser deslocada, retirar o ar do saco para perfusão e limitar o transporte a 30 minutos a temperatura ambiente (9°C - 25°C) ou a 24 horas no frigorífico (2°C - 8°C). Se o ar for removido, é necessário usar um *spike* ventilado para assegurar a administração correta durante a perfusão. O tempo total de conservação e transporte do produto diluído não deve exceder a duração de conservação especificada na tabela 7 (ver secção 6.3).

Polivy deve ser administrado através de uma linha de perfusão individualizada, equipada com um filtro em linha ou opcional (0,2 ou 0,22 micrómetros de tamanho de poro), estéril, apirogénico, com baixa ligação às proteínas, e cateter.

Polivy é compatível com sacos para perfusão intravenosa com superfície de contacto com o produto em cloreto de polivinilo (PVC) ou poliolefinas, como polietileno (PE) e polipropileno. Além disso, não se observaram incompatibilidades com sistemas de perfusão ou auxiliares de perfusão com superfícies de contacto com o produto em PVC, PE, poliuretano, polibutadieno, acrilonitrilo butadieno estireno, policarbonato, poliéteruretano, etileno propileno fluorado, ou politetrafluoretileno e com filtros em linha com membranas compostas por poliéter-sulfona ou polissulfona.

Eliminação

Polivy destina-se apenas a uma utilização única.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1388/001

EU/1/19/1388/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de janeiro de 2020

Data da última renovação: 3 de dezembro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

24 de maio de 2022

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Suíça

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Polivy 140 mg pó para concentrado para solução para perfusão
polatuzumab vedotina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA (S)

Cada frasco para injetáveis contém 140 mg de polatuzumab vedotina.
Após reconstituição, cada ml contém 20 mg de polatuzumab vedotina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido succínico, hidróxido de sódio, sacarose, polissorbato 20.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEUDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa após reconstituição e diluição
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico
Não agitar

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1388/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Polivy 140 mg pó para concentrado
polatuzumab vedotina
Uso intravenoso

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

IV após reconstituição e diluição

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEUDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

140 mg

6. OUTROS

Citotóxico

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Polivy 30 mg pó para concentrado para solução para perfusão
polatuzumab vedotina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA (S)

Cada frasco para injetáveis contém 30 mg de polatuzumab vedotina.
Após reconstituição, cada ml contém 20 mg de polatuzumab vedotina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido succínico, hidróxido de sódio, sacarose, polissorbato 20.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEUDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa após reconstituição e diluição
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico
Não agitar

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1388/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Polivy 30 mg pó para concentrado
polatuzumab vedotina
Uso intravenoso

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

IV após reconstituição e diluição

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEUDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

30 mg

6. OUTROS

Citotóxico

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Polivy 30 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Polivy 140 mg pó para concentrado para solução para perfusão

polatuzumab vedotina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Polivy e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Polivy
3. Como utilizar Polivy
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Polivy
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Polivy e para que é utilizado

O que é Polivy

Polivy é um medicamento para tratamento do cancro que contém a substância ativa “polatuzumab vedotina”.

É sempre utilizado juntamente com outros medicamentos para o cancro – ver abaixo “Com que outros medicamentos é administrado Polivy”.

Para que é utilizado Polivy

Polivy é administrado para tratar o “linfoma difuso de grandes células B” que não tenha sido tratado anteriormente.

Polivy também é administrado para tratar o “linfoma difuso de grandes células B” que seja recorrente ou que não tenha melhorado:

- após, pelo menos, um tratamento anterior, e
- quando não possa receber um transplante de células estaminais.

O “linfoma difuso de grandes células B” é um cancro que se desenvolve a partir dos “linfócitos B”, também chamados células B. Estes são um tipo de célula sanguínea.

Como funciona Polivy

Polivy contém um “anticorpo monoclonal” e uma substância que pode matar as células cancerígenas, chamada “MMAE”.

- A parte de “anticorpo monoclonal” do medicamento liga-se a um alvo nas células B.
- Uma vez ligado às células B, o medicamento liberta “MMAE” dentro das células B, matando-as.

Com que outros medicamentos é administrado Polivy

Polivy é administrado em associação com outros medicamentos para tratamento do cancro:

- rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona para tratar o “linfoma difuso de grandes células B” que não tenha sido tratado anteriormente.
- rituximab e bendamustina para tratar o “linfoma difuso de grandes células B” que seja recorrente ou que não tenha melhorado após, pelo menos, um tratamento anterior – e quando não possa receber um transplante de células estaminais.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Polivy

Não utilize Polivy

- se tem alergia ao polatuzumab vedotina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem atualmente uma infeção grave ativa.

Se as situações anteriores se aplicarem a si, não lhe pode ser administrado Polivy. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe administrarem Polivy.

Advertências e precauções

Se alguma das situações seguintes se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe administrarem Polivy:

- se alguma vez teve problemas cerebrais ou nervosos como:
 - problemas de memória
 - dificuldades de movimento ou sensações no seu corpo como sentir picadas e agulhas, ardor, dor e desconforto até ao mínimo toque
 - problemas de visão
- se alguma vez teve problemas de fígado
- se pensa que tem uma infeção ou se já teve infeções prolongadas ou infeções recorrentes, tais como herpes (ver “Infeções” na secção 4)
- se estiver planeado levar uma vacina ou se souber que pode precisar de uma num futuro próximo

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou enfermeiro antes de receber Polivy.

Tome atenção aos seguintes efeitos indesejáveis

Polivy pode causar alguns efeitos indesejáveis graves que terá que comunicar de imediato ao seu médico ou enfermeiro. Estes incluem:

Mielossupressão

A mielossupressão é uma doença em que a produção de células sanguíneas está diminuída, resultando num número diminuído de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. O seu médico irá verificar o seu número de células sanguíneas, através de análises de sangue.

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se:

- desenvolver arrepios ou tremores

- tiver febre
- tiver dores de cabeça
- se sentir cansado(a)
- se sentir tonturas
- estiver pálido(a)
- se tiver hemorragias anormais, nódoas negras na pele, hemorragias mais longas do que o habitual após a colheita de sangue ou hemorragia gengival.

Neuropatia periférica

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se tiver problemas com uma alteração na sensibilidade da sua pele, especialmente nas mãos ou pés, como:

- dormência
- formigueiro
- sensação de queimadura
- dor
- desconforto ou fraqueza
- dificuldade em andar.

Se já tinha algum destes sintomas antes do tratamento com Polivy, informe imediatamente o seu médico se sentir alteração nesses sintomas.

Se tiver sintomas de neuropatia periférica, o seu médico pode reduzir-lhe a sua dose.

Infeções

Os sinais e sintomas de infeção variam de indivíduo para indivíduo. Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se desenvolver sintomas de uma infeção como:

- febre
- tosse
- dor no peito
- cansaço
- erupção cutânea dolorosa
- dor de garganta
- ardor ao urinar
- sensação de fraqueza ou mal-estar generalizado.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

A LMP é uma infeção cerebral muito rara e que coloca a vida em risco, que ocorreu em um doente tratado com Polivy juntamente com bendamustina e outro medicamento designado obinutuzumab.

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se tiver:

- perda de memória
- dificuldade em falar
- dificuldade em andar
- problemas com a sua visão.

Se tiver algum destes sintomas antes do tratamento com Polivy, informe imediatamente o seu médico se sentir alguma alteração nesses sintomas. Pode precisar de tratamento médico.

Síndrome de lise tumoral

Algumas pessoas podem desenvolver níveis sanguíneos anómalos de algumas substâncias (como o potássio e o ácido úrico) devido à degradação rápida de células cancerígenas durante o tratamento. A

isto chama-se “síndrome de lise tumoral”. O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro vão verificar esta condição através de análises de sangue.

Reações relacionadas com a perfusão

Podem ocorrer reações relacionadas com a perfusão, alérgicas ou anafiláticas (alergias mais graves). O seu médico ou enfermeiro vão verificar se tem efeitos indesejáveis durante a sua perfusão e até 30 a 90 minutos depois. Se tiver alguma reação grave, o seu médico pode parar o tratamento com Polivy.

Lesões no fígado

Este medicamento pode causar inflamação ou danos às células do fígado, o que afeta o normal funcionamento do fígado. As células do fígado lesadas podem deixar escapar quantidades elevadas de determinadas substâncias (enzimas hepáticas e bilirrubina) para a corrente sanguínea, que podem ser detetadas nas análises de sangue.

Na maioria dos casos não terá sintomas, mas informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se apresentar:

- amarelecimento da pele ou do branco dos olhos (icterícia).

O seu médico vai verificar o funcionamento do seu fígado, antes e regularmente durante o tratamento, através de análises de sangue.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve usado em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos. Isto porque não existe informação sobre o seu uso neste grupo etário.

Outros medicamentos e Polivy

Outros medicamentos e vacinas

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar algum outro medicamento. Isto inclui medicamentos que pode obter sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

Informe também o seu médico ou enfermeiro se estiver planeado levar uma vacina ou se souber que pode precisar de uma num futuro próximo.

Contraceção (mulheres e homens)

Se é uma mulher com potencial para engravidar, tem de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante 9 meses após a última dose de Polivy.

Os homens têm que utilizar métodos contraceptivos durante o tratamento e durante 6 meses após a última dose de Polivy.

Gravidez

É importante que informe o seu médico, antes e durante o tratamento, se estiver grávida, se pensa estar grávida ou se planeia engravidar. Isto porque Polivy pode afetar a saúde do seu bebé.

Não use este medicamento se estiver grávida, a não ser que tenha decidido, em conjunto com o seu médico, que os benefícios para si superam os possíveis riscos para o bebé em gestação.

Amamentação

Não amamente enquanto estiver a ser tratada com Polivy e durante, pelo menos, 3 meses após a última dose, porque pequenas quantidades de Polivy podem passar para o seu leite materno.

Fertilidade

Os homens são aconselhados a armazenar e conservar amostras de esperma antes do tratamento com este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Polivy tem uma influência ligeira na sua capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar ferramentas ou máquinas.

- Se tiver uma reação relacionada com a perfusão ou lesão dos nervos, ou se sentir cansado(a), fraco(a) ou tonto(a) não conduza, não ande de bicicleta nem use ferramentas ou máquinas até a reação desaparecer.

Ver secção 4 para mais informações sobre efeitos indesejáveis.

Polivy contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como utilizar Polivy

Polivy é administrado sob a supervisão de um médico com experiência na administração destes tratamentos.

É administrado, gota a gota, numa veia durante 90 minutos.

Que quantidade de Polivy lhe será administrada

A dose deste medicamento depende do seu peso corporal.

- A dose inicial habitual é de 1,8 mg por cada quilograma de peso corporal.
- Se tiver neuropatia periférica, o seu médico pode reduzir a sua dose.

Com que frequência é administrado Polivy?

- Cada ciclo dura 21 dias.
- Vai receber 6 ciclos de tratamento de Polivy em associação com outros medicamentos.

Com que outros medicamentos é administrado Polivy?

- rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona para tratar o “linfoma difuso de grandes células B” que não tenha sido tratado anteriormente, ou
- rituximab e bendamustina para tratar o “linfoma difuso de grandes células B” que seja recorrente ou que não tenha melhorado após, pelo menos, um tratamento anterior – e quando não possa receber um transplante de células estaminais.

Se falhar uma dose de Polivy

- Se faltar a uma marcação para administração do medicamento, marque outra consulta imediatamente.
- Para que o tratamento seja completamente eficaz é muito importante que não falhe uma administração.

Se parar de utilizar Polivy

Não pare o tratamento com Polivy, exceto se já discutiu o assunto com o seu médico. Isto porque parar o tratamento pode fazer com que o seu estado piore.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Foram notificados, com este medicamento, os seguintes efeitos indesejáveis:

Efeitos indesejáveis graves

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves – pode precisar de tratamento médico urgente. Estes incluem sintomas novos ou alteração nos seus sintomas atuais.

- reações relacionadas com a perfusão – o seu médico irá monitorizar o aparecimento destas reações durante 30-90 minutos após a perfusão
- febre e arrepios
- erupção cutânea / urticária
- infeções graves
- pneumonia (infeção dos pulmões)
- infeção por herpes
- infeções virais
- infeção das vias respiratórias superiores
- infeção da pele
- infeção urinária
- hemorragia anormal ou nódos negros sob a pele
- perda de memória, problemas a falar, dificuldade em andar ou problemas com a sua visão
- amarelecimento da pele ou do branco dos seus olhos
- falta de ar e dificuldade em respirar

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico ou enfermeiro se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- pneumonia (infeção dos pulmões)
- nariz a pingar, espirros, dor de garganta e tosse (infeção das vias respiratórias superiores)
- falta de sensibilidade, formigueiro, sensação de ardor, dor, desconforto ou fraqueza e/ou dificuldade em andar (neuropatia periférica)
- febre
- tosse
- vómitos

- diarreia ou obstipação
- dor ou inflamação da boca e/ou da garganta (mucosite)
- sensação de enjoo (náusea)
- dor abdominal (de barriga)
- sensação de cansaço
- falta de apetite
- perda de peso
- reações relacionadas com a perfusão
- constipação comum
- queda de cabelo
- alterações nas análises ao sangue:
 - níveis baixos de todos os tipos de glóbulos brancos (combinados)
 - níveis baixos de neutrófilos (um tipo de glóbulo branco), com ou sem febre
 - nível baixo de plaquetas (um tipo de célula sanguínea que ajuda o sangue a coagular)
 - níveis baixos de glóbulos vermelhos (anemia)
 - nível baixo de potássio no sangue (hipocaliemia)

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- infeção grave (sépsis)
- infeção urinária
- infeções virais
- infeção por herpes
- infeção da pele
- inflamação dos pulmões
- falta de ar e dificuldade em respirar
- tonturas
- retenção de líquidos, causando inchaço na parte inferior das pernas ou nas mãos (edema periférico)
- nível elevado de transaminases no sangue
- dores nas articulações
- comichão
- arrepios
- erupção cutânea
- pele seca
- dor muscular
- alterações observadas nas análises ao sangue:
 - diminuição do número de todas as células do sangue (pancitopenia)
 - níveis baixos de linfócitos (um tipo de glóbulo branco)
 - níveis baixos de fosfatos no sangue (hipofosfatemia)
 - níveis baixos de cálcio no sangue (hipocalcemia)
 - níveis baixos de albumina no sangue (hipoalbuminemia)
 - níveis elevados de enzima lipase no sangue

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- visão turva

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se sentir algum dos efeitos indesejáveis referidos anteriormente.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos

indesejáveis diretamente (ver detalhes a seguir). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Polivy

Polivy será conservado pelos profissionais de saúde no hospital ou clínica. Os pormenores de conservação são os seguintes

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
- Não congelar.
- Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Polivy

- A substância ativa é polatuzumab vedotina.
- Polivy 30 mg: Cada frasco para injetáveis contém 30 miligramas (mg) de polatuzumab vedotina.
- Polivy 140 mg: Cada frasco para injetáveis contém 140 miligramas (mg) de polatuzumab vedotina.
- Após reconstituição, cada mililitro (ml) contém 20 mg de polatuzumab vedotina.
- Os outros ingredientes são: ácido succínico, hidróxido de sódio, sacarose e polissorbato 20. Ver secção “Polivy contém sódio”.

Qual o aspeto de Polivy e conteúdo da embalagem

Polivy pó para concentrado para solução para perfusão é uma massa branca a branca ligeiramente acinzentada fornecida num frasco para injetáveis de vidro.

Cada embalagem de Polivy contém um frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Portugal

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

Este folheto foi revisto pela última vez em maio de 2022.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

A informação seguinte destina-se apenas a profissionais de saúde:

Devem ser considerados os procedimentos para o correcto manuseamento e eliminação de medicamentos anticancerígenos.

Instruções para a reconstituição

- Polivy 30 mg: Usando uma seringa esterilizada, injetar lentamente 1,8 ml de água para injetáveis estéril no frasco para injetáveis com 30 mg de Polivy para obter uma solução unidose contendo 20 mg/ml de polatuzumab vedotina. Dirigir o jato para a parede do frasco para injetáveis e não diretamente para a massa liofilizada.
- Polivy 140 mg: Usando uma seringa esterilizada, injetar lentamente 7,2 ml de água para injetáveis estéril no frasco para injetáveis com 140 mg de Polivy para obter uma solução unidose contendo 20 mg/ml de polatuzumab vedotina. Dirigir o jato para a parede do frasco para injetáveis e não diretamente para a massa liofilizada.
- Rodar suavemente o frasco para injetáveis até dissolução completa. Não agitar.
- Inspeccionar a solução reconstituída quanto à presença de partículas ou alterações de coloração. A solução reconstituída deve apresentar-se incolor a ligeiramente acastanhada, transparente a ligeiramente opalescente, e isenta de partículas visíveis. Não usar se a solução reconstituída tiver partículas visíveis, se estiver turva ou com alterações de coloração.

Instruções para a diluição

1. Polivy deve ser diluído para uma concentração final de 0,72-2,7 mg/ml num saco para perfusão intravenosa, com um volume mínimo de 50 ml, contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml, ou solução injetável de cloreto de sódio 4,5 mg/ml, ou glucose a 5%.
2. Determinar o volume de solução reconstituída a 20 mg/ml necessário com base na dose pretendida (ver abaixo):

$$\text{Dose total de Polivy (ml) a ser diluída} = \frac{\text{Dose de Polivy (mg/kg)} \times \text{peso do doente (kg)}}{\text{Concentração do frasco para injetáveis reconstituído (20 mg/ml)}}$$

3. Retirar o volume necessário de solução reconstituída do frasco para injetáveis de Polivy usando uma seringa estéril e diluir no saco para perfusão intravenosa. Eliminar qualquer porção remanescente no frasco para injetáveis.
4. Misturar suavemente o conteúdo do saco para perfusão intravenosa invertendo-o lentamente. Não agitar.
5. Inspeccionar o saco para perfusão intravenosa quanto à presença de partículas e eliminá-lo caso estas existam.

Solução reconstituída

Do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída deverá ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e as condições de conservação após a abertura, antes da utilização, são da responsabilidade do utilizador e não deveriam, em princípio, ser superiores a 24 horas no frigorífico (2°C - 8°C), exceto se a reconstituição tiver ocorrido sob condições assépticas, controladas e validadas. A estabilidade física e química após a abertura da solução reconstituída foi demonstrada até 72 horas no frigorífico (2°C - 8°C) e até 24 horas à temperatura ambiente (9 °C - 25 °C).

Solução diluída

Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão preparada deverá ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e as condições de conservação após a

abertura, antes da utilização, são da responsabilidade do utilizador e não deveriam, em princípio, ser superiores a 24 horas no frigorífico (2°C - 8°C), exceto se a diluição tiver ocorrido sob condições assépticas, controladas e validadas. Foi demonstrada estabilidade química e física da solução para perfusão preparada, para os períodos de tempo indicados na Tabela 1. Eliminar a solução diluída de Polivy se o tempo de conservação exceder os limites especificados na Tabela 1.

Tabela 1 Durações para as quais foi demonstrada estabilidade química e física para a solução para perfusão preparada

Diluyente usado para preparar a solução para perfusão	Condições de conservação da solução para perfusão¹
Cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)	Até 72 horas no frigorífico (2 °C - 8 °C) ou até 4 horas a temperatura ambiente (9 °C - 25 °C)
Cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%)	Até 72 horas no frigorífico (2 °C - 8 °C) ou até 8 horas a temperatura ambiente (9 °C - 25 °C)
Glucose a 5%	Até 72 horas no frigorífico (2 °C - 8 °C) ou até 8 horas a temperatura ambiente (9 °C - 25 °C)

¹ Para assegurar a estabilidade do produto, não exceder a duração de conservação especificada.