

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **POLIVY**[®]

polatuzumab védotine pour injection

Poudre lyophilisée pour solution pour perfusion intraveineuse seulement

Fiole de 30 mg ou 140 mg à usage unique

Norme reconnue

Agent antinéoplasique

Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
7070 Mississauga Road
Mississauga (Ontario) L5N 5M8

Date d'autorisation initiale :
9 juillet 2020

Date de révision :
20 janvier 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 261270

POLIVY[®] est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG, utilisée sous licence.

© 2023, Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 Indications	11/2022
4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	11/2022

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	3
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	7
4.3 Reconstitution	13
4.4 Administration	15
4.5 Dose oubliée	15
5 SURDOSAGE	15
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	16
7.1 Populations particulières	19
7.1.1 Femmes enceintes	19
7.1.2 Femmes qui allaitent	19
7.1.3 Enfants	19
7.1.4 Personnes âgées	19
8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES	20
8.1 Aperçu des réactions indésirables	20
8.2 Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques	21
8.3 Réactions indésirables moins fréquentes observées au cours des essais cliniques	29
8.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives	30
8.5 Réactions indésirables observées après commercialisation	31
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	31
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	31
9.4 Interactions médicament-médicament	31
9.5 Interactions médicament-aliment	32
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	32
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire	32
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	32
10.1 Mode d'action	32
10.2 Pharmacodynamie	33
10.3 Pharmacocinétique	33

11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	35
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	36
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	37
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	37
14	ÉTUDES CLINIQUES	38
	14.1 Études cliniques par indication.....	38
	14.3 Immunogénicité.....	44
15	MICROBIOLOGIE	44
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	44
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	47

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Polivy (polatuzumab védotine pour injection) est indiqué, en association avec le rituximab, le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (R-CHP), pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) n'ayant jamais été traité, y compris le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre indication (SAI), le lymphome à cellules B de haut grade, le LDGCB positif pour le virus d'Epstein-Barr (EBV+) SAI et le LGCB riche en cellules T/histiocytes.

Polivy est indiqué, en association avec la bendamustine et le rituximab, pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou récidivant, sans autre indication, chez qui une autogreffe de cellules souches n'est pas envisageable et qui ont déjà suivi au moins un traitement antérieur.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'efficacité et l'innocuité de Polivy n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : les données issues des études et de l'expérience cliniques semblent indiquer qu'il y a des différences en ce qui a trait à l'innocuité de Polivy en association avec un schéma R-CHP entre les personnes âgées et les patients plus jeunes (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Polivy est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir la section 6 [FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Les manifestations indésirables cliniquement significatives et/ou mettant la vie en danger comprennent les suivantes :

- **Infections** : des infections graves, engageant le pronostic vital ou fatales, y compris des infections opportunistes, ont été signalées chez des patients traités par Polivy (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- **Dépression médullaire** : des cas graves et sévères de dépression médullaire, incluant la neutropénie, la neutropénie fébrile, la thrombopénie et l'anémie, ont été rapportés chez des patients traités par Polivy (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Polivy doit être administré uniquement par un professionnel de la santé qualifié et expérimenté dans l'utilisation de traitements antinéoplasiques.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Afin d'améliorer la traçabilité des agents biologiques, la marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement consignés (ou indiqués) dans le dossier du patient.

Les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner la marque et la dénomination commune (ingrédient actif) ainsi que d'autres éléments d'identification propres au produit comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Pour éviter les erreurs liées aux médicaments, il est important de vérifier l'étiquette des fioles pour s'assurer que le médicament préparé et administré est bien Polivy.

Administrer le traitement par Polivy uniquement sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement du cancer.

Polivy doit être reconstitué et dilué dans des conditions d'asepsie, sous la supervision d'un professionnel de la santé. Polivy doit être administré par perfusion intraveineuse (i.v.) au moyen d'un ensemble de perfusion réservé à ce médicament et muni d'un filtre intégré ou accessoire stérile, apyrogène et à faible fixation protéinique (dimension des pores : 0,2 ou 0,22 µm) et d'un cathéter (voir la section 4.3 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et la section 4.4 [Reconstitution](#)). Ne pas administrer Polivy par voie i.v. rapide ni en bolus.

Pour tout renseignement sur le rituximab, la bendamustine, le cyclophosphamide, la doxorubicine ou la prednisone, veuillez consulter leurs monographies respectives. Les modifications posologiques recommandées en cas de neutropénie et de thrombopénie figurent dans le [Tableau 3](#).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

LGCB n'ayant jamais été traité et LDGCB récidivant ou réfractaire

Avant la perfusion de Polivy, il faut administrer au patient une prémédication (antihistaminique et antipyrétique), à moins qu'il n'en ait déjà reçu une. La dose initiale de Polivy doit être administrée par une perfusion i.v. de 90 minutes. Il faut surveiller les patients pendant la perfusion et pendant au moins 90 minutes après la fin de l'administration de la dose initiale, afin de déceler toute réaction à la perfusion. Si la perfusion antérieure a été bien tolérée, Polivy peut être administré par la suite en perfusions de 30 minutes, sous une surveillance qui se poursuivra pendant la perfusion et au moins 30 minutes après chaque perfusion.

LGCB n'ayant jamais été traité

La posologie recommandée pour Polivy est de 1,8 mg/kg administré par perfusion i.v. tous les 21 jours, en association avec le rituximab, le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (R-CHP), pendant 6 cycles de traitement. Polivy, le rituximab, le cyclophosphamide et la doxorubicine peuvent être administrés dans n'importe quel ordre après la prednisone le 1^{er} jour de chaque cycle de traitement. La prednisone est administrée du 1^{er} au 5^e jour de chaque cycle. Aux cycles 7 et 8, le rituximab est administré seul.

LDGCB récidivant ou réfractaire

La posologie recommandée pour Polivy est de 1,8 mg/kg administré par perfusion i.v. tous les 21 jours, en association avec la bendamustine et le rituximab, pendant 6 cycles de traitement. Polivy, la bendamustine et le rituximab peuvent être administrés dans n'importe quel ordre le 1^{er} jour de chaque cycle de traitement. La posologie recommandée pour la bendamustine est de 90 mg/m²/jour les 1^{er} et 2^e jours du cycle de traitement lorsqu'elle est administrée en association avec Polivy et le rituximab. La posologie recommandée pour le rituximab est de 375 mg/m² le 1^{er} jour de chaque cycle de traitement.

Modifications de la dose

À la survenue d'une réaction à la perfusion, il y a lieu de ralentir ou d'interrompre la perfusion de Polivy. En cas de réaction menaçant le pronostic vital, il faut cesser immédiatement et définitivement l'administration de Polivy. Les modifications de la dose qui s'imposent en cas de réactions à la perfusion sont présentées dans le [Tableau 1](#).

En cas de neuropathie périphérique et de dépression médullaire, il y a diverses modifications possibles de la dose de Polivy chez les patients atteints d'un LGCB n'ayant jamais été traité ou d'un LDGCB récidivant ou réfractaire (voir le [Tableau 2](#) et le [Tableau 3](#), respectivement).

Tableau 1 Modification de la dose de Polivy en cas de réactions à la perfusion

Indication	Degré de sévérité le 1 ^{er} jour du cycle	Modification de la dose
LGCB n'ayant jamais été traité et LDGCB récidivant ou réfractaire	Réaction à la perfusion de grade 1 à 3	<p>Interrompre la perfusion de Polivy et administrer un traitement de soutien.</p> <p>Pour la première occurrence de respiration sifflante, de bronchospasme ou d'urticaire généralisée de grade 3, abandonner définitivement le traitement par Polivy.</p> <p>Pour une respiration sifflante ou une urticaire récurrente de grade 2, ou pour la récurrence de n'importe quel symptôme de grade 3, abandonner définitivement le traitement par Polivy.</p> <p>Autrement, à la résolution complète des symptômes, la perfusion peut être reprise à 50 % de la vitesse atteinte avant l'interruption. En l'absence de symptôme lié à la perfusion, la vitesse de perfusion peut être augmentée par paliers de 50 mg/heure toutes les 30 minutes.</p> <p>Au cycle suivant, administrer la perfusion de Polivy pendant 90 minutes. En l'absence de réaction à la perfusion, les perfusions subséquentes peuvent être administrées en 30 minutes. Administrer une prémédication à tous les cycles.</p>
	Réaction à la perfusion de grade 4	<p>Cesser immédiatement la perfusion de Polivy. Administrer un traitement de soutien. Abandonner définitivement le traitement par Polivy.</p>

Neuropathie périphérique

Les modifications de la dose pour la prise en charge de la neuropathie périphérique sont présentées dans le [Tableau 2](#).

Tableau 2 Modification de la dose de Polivy en cas de neuropathie périphérique

Indication	Degré de sévérité le 1 ^{er} jour du cycle	Modification de la dose
LGCB n'ayant jamais été traité	Grade 2 ^a	<p>Neuropathie sensitive :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réduire la dose de Polivy à 1,4 mg/kg. • En cas de persistance ou de récurrence le 1^{er} jour d'un cycle subséquent d'une manifestation de grade 2, réduire la dose de Polivy à 1,0 mg/kg. • Si la dose est déjà de 1,0 mg/kg et si une manifestation de grade 2 survient le 1^{er} jour d'un cycle subséquent, mettre fin au traitement par Polivy. <p>Neuropathie motrice :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par Polivy jusqu'à ce que la manifestation ait rétrogradé à un grade ≤ 1. • Reprendre le traitement par Polivy au cycle suivant à la dose de 1,4 mg/kg. • Si la dose est déjà de 1,4 mg/kg et si une manifestation de grade 2 survient le 1^{er} jour d'un cycle subséquent, interrompre le traitement par Polivy jusqu'à ce que la manifestation ait rétrogradé à un grade ≤ 1. Reprendre le traitement par Polivy à la dose de 1,0 mg/kg. • Si la dose est déjà de 1,0 mg/kg et si une manifestation de grade 2 survient le 1^{er} jour d'un cycle subséquent, mettre fin au traitement par Polivy. <p>En cas de neuropathie sensitive et de neuropathie motrice concomitantes, suivre la plus stricte des recommandations ci-dessus.</p>
	Grade 3 ^a	<p>Neuropathie sensitive :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par Polivy jusqu'à ce que la manifestation ait rétrogradé à un grade ≤ 2. • Réduire la dose de Polivy à 1,4 mg/kg. • Si la dose de Polivy est déjà de 1,4 mg/kg, la réduire à 1,0 mg/kg. Si elle est déjà de 1,0 mg/kg, mettre fin au traitement par Polivy. <p>Neuropathie motrice :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par Polivy jusqu'à ce que la manifestation ait rétrogradé à un grade ≤ 1.

Indication	Degré de sévérité le 1 ^{er} jour du cycle	Modification de la dose
		<ul style="list-style-type: none"> • Reprendre le traitement par Polivy au cycle suivant à la dose de 1,4 mg/kg. • Si la dose est déjà de 1,4 mg/kg et si une manifestation de grade 2 ou 3 survient, interrompre le traitement par Polivy jusqu'à ce que la manifestation ait rétrocedé à un grade \leq 1. Reprendre le traitement par Polivy à la dose de 1,0 mg/kg. • Si la dose est déjà de 1,0 mg/kg et si une manifestation de grade 2 ou 3 survient, mettre fin au traitement par Polivy. <p>En cas de neuropathie sensitive et de neuropathie motrice concomitantes, suivre la plus stricte des recommandations ci-dessus.</p>
	Grade 4 ^a	Mettre fin au traitement par Polivy.
LDGCB récidivant ou réfractaire	Grade 2 ou 3	<p>Interrompre l'administration de Polivy jusqu'à ce que la manifestation ait rétrocedé à un grade \leq 1.</p> <p>Si la manifestation a rétrocedé à un grade \leq 1 le 14^e jour ou avant cette date, reprendre le traitement par Polivy en réduisant définitivement la dose à 1,4 mg/kg.</p> <p>Si la dose avait déjà été réduite à 1,4 mg/kg, mettre fin au traitement par Polivy.</p> <p>Si la manifestation n'a pas rétrocedé à un grade \leq 1 le 14^e jour ou avant cette date, mettre fin au traitement par Polivy.</p>
	Grade 4	Mettre fin au traitement par Polivy.

^a Le traitement par le schéma R-CHP peut se poursuivre.

Dépression médullaire

Les modifications de la dose de Polivy qui s'imposent pour la prise en charge de la dépression médullaire sont présentées dans le [Tableau 3](#).

Tableau 3 Modification de la dose de Polivy, de la chimiothérapie et de rituximab en cas de dépression médullaire

Indication	Degré de sévérité le 1 ^{er} jour du cycle	Modification de la dose
LGCB n'ayant jamais été traité	Neutropénie de grade 3 ou 4	<p>Interrompre tous les traitements jusqu'à ce que la numération absolue des neutrophiles (NAN) atteigne > 1 000 cellules/μl.</p> <p>Si la NAN a atteint > 1 000 cellules/μl le 7^e jour du cycle de traitement ou avant cette date, reprendre tous les traitements sans aucune réduction additionnelle de la dose.</p> <p>Si la NAN a atteint > 1 000 cellules/μl après le 7^e jour :</p> <ul style="list-style-type: none"> • reprendre tous les traitements; envisager de réduire de 25 à 50 % la dose de cyclophosphamide et/ou de doxorubicine. • Si la dose de cyclophosphamide et/ou de doxorubicine est déjà réduite de 25 %, envisager de réduire de 50 % la dose d'un ou des deux médicaments.
	Thrombopénie de grade 3 ou 4	<p>Interrompre tous les traitements jusqu'à ce que la numération plaquettaire ait atteint > 75 000 cellules/μl.</p> <p>Si la numération plaquettaire a atteint > 75 000 cellules/μl le 7^e jour ou avant cette date, reprendre tous les traitements sans aucune réduction additionnelle de la dose.</p> <p>Si la numération plaquettaire a atteint > 75 000 cellules/μl après le 7^e jour :</p> <ul style="list-style-type: none"> • reprendre tous les traitements; envisager de réduire de 25 à 50 % la dose de cyclophosphamide et/ou de doxorubicine. • Si la dose de cyclophosphamide et/ou de doxorubicine est déjà réduite de 25 %, envisager de réduire de 50 % la dose d'un ou des deux médicaments.

LDGCB récidivant ou réfractaire	Neutropénie de grade 3 ou 4 ^a	<p>Interrompre tous les traitements jusqu'à ce que la NAN atteigne > 1 000 cellules/µl.</p> <p>Si la NAN a atteint > 1 000 cellules/µl le 7^e jour ou avant cette date, reprendre tous les traitements sans aucune réduction additionnelle de la dose. Il faut envisager l'administration prophylactique d'un facteur de croissance des colonies de granulocytes (G-CSF, de l'anglais <i>granulocyte colony stimulating factor</i>) pour les cycles subséquents, si cela n'a pas encore été fait.</p> <p>Si la NAN a atteint > 1 000 cellules/µl après le 7^e jour :</p> <ul style="list-style-type: none"> • reprendre tous les traitements en réduisant la dose de bendamustine (passer de 90 à 70 mg/m² ou de 70 à 50 mg/m²). Envisager l'administration prophylactique d'un G-CSF, si cela n'a pas encore été fait. • Si la dose de bendamustine a déjà été réduite à 50 mg/m², mettre fin à tous les traitements.
	Thrombopénie de grade 3 ou 4 ^a	<p>Interrompre tous les traitements jusqu'à ce que la numération plaquettaire ait atteint > 75 000 cellules/µl.</p> <p>Si la numération plaquettaire a atteint > 75 000 cellules/µl le 7^e jour ou avant cette date, reprendre tous les traitements sans aucune réduction additionnelle de la dose.</p> <p>Si la numération plaquettaire a atteint > 75 000 cellules/µl après le 7^e jour :</p> <ul style="list-style-type: none"> • reprendre tous les traitements en réduisant la dose de bendamustine (passer de 90 à 70 mg/m² ou de 70 à 50 mg/m²); <p>Si la dose de bendamustine a déjà été réduite à 50 mg/m², mettre fin à tous les traitements.</p>

NAN = numération absolue des neutrophiles

^a Si ces manifestations sont principalement attribuables au lymphome, il n'y aura peut-être pas lieu de réduire la dose de bendamustine.

Ajustements posologiques chez les populations particulières

Utilisation chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité de Polivy n'ont pas été établies chez les patients âgés de < 18 ans.

Utilisation chez les personnes âgées

Il n'y a pas lieu d'ajuster la dose de Polivy chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir la section 10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées).

Insuffisance rénale

Il n'y a pas lieu d'ajuster la dose de Polivy chez les patients dont la clairance de la créatinine

(ClCr) est ≥ 30 ml/min. Polivy n'a fait l'objet d'aucune étude chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr de 15 à 29 ml/min, n = 3). Il n'existe aucune donnée sur les patients atteints d'insuffisance rénale terminale étant ou non sous dialyse. La dose recommandée chez les patients ayant une ClCr < 30 ml/min n'a pas encore été établie (voir la section 10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale).

Insuffisance hépatique

Il faut éviter d'administrer Polivy aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (bilirubine totale $> 1,5$ fois la limite supérieure de la normale [LSN]). Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave sont susceptibles d'avoir une exposition accrue à la monométhylauristatine E (MMAE), ce qui pourrait augmenter le risque de réactions indésirables. Polivy n'a fait l'objet d'aucune étude chez les patients atteints d'insuffisance modérée ou grave (voir la section 10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique).

Il n'y a pas lieu d'ajuster la dose de Polivy en cas d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale supérieure à la LSN jusqu'à un maximum de 1,5 fois la LSN ou taux d'aspartate aminotransférase [AST] supérieur à la LSN).

4.3 Reconstitution

1. À l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement 1,8 ml d'eau stérile pour injection dans la fiole de 30 mg de Polivy ou 7,2 ml d'eau stérile pour injection dans la fiole de 140 mg de Polivy pour reconstituer une solution unidosée de 20 mg/ml de polatuzumab védotine. Orienter le jet vers la paroi de la fiole et non pas vers le lyophilisat.
2. Remuer délicatement la fiole jusqu'à la dilution complète. *Ne pas agiter.*
3. Vérifier que la solution reconstituée n'a pas changé de couleur et qu'elle ne contient pas de particules visibles. La solution reconstituée doit être incolore ou légèrement brunâtre, limpide à légèrement opalescente et exempte de particules visibles. Ne pas utiliser la solution reconstituée si elle présente des particules visibles, si elle est trouble ou si elle a changé de couleur.

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement, sinon les durées et conditions de conservation avant usage sont la responsabilité de l'utilisateur; on ne devrait normalement pas dépasser 24 heures à une température entre 2 et 8 °C, à moins que la reconstitution n'ait été effectuée dans des conditions contrôlées et aseptiques validées.

Il a été démontré que la solution reconstituée en cours d'utilisation conserve sa stabilité chimique et physique pour une période allant jusqu'à 72 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C et pour une période allant jusqu'à 24 heures à la température ambiante (entre 9 et 25 °C).

Dilution

1. La solution diluée de polatuzumab védotine doit avoir une concentration finale de 0,72 à 2,7 mg/ml dans un sac pour perfusion i.v. ayant un volume minimal de 50 ml et contenant du chlorure de sodium à 0,9 %, du chlorure de sodium à 0,45 % ou du dextrose à 5 %.

- Déterminer le volume de solution reconstituée à 20 mg/ml nécessaire en fonction de la dose à administrer au moyen de la formule suivante :

$$\text{Volume} = \frac{\text{Dose de Polivy (1,8 ou 1,4 mg/kg)} \times \text{poids du patient (kg)}}{\text{Concentration de la solution reconstituée dans la fiole (20 mg/ml)}}$$

- Prélever le volume de solution reconstituée nécessaire dans la fiole Polivy au moyen d'une seringue stérile et le diluer dans le sac pour perfusion i.v. Jeter toute portion inutilisée qui reste dans la fiole.
- Mélanger doucement le contenu du sac pour perfusion i.v. en le renversant lentement. Ne pas agiter.
- Vérifier que le sac pour perfusion i.v. ne contient aucune particule visible. Si c'est le cas, le mettre au rebut.

Sur le plan microbiologique, la solution préparée pour perfusion doit être utilisée dans l'immédiat, sinon les durées et conditions de conservation avant usage sont la responsabilité de l'utilisateur; on ne devrait normalement pas dépasser 24 heures à une température entre 2 et 8 °C, à moins que la dilution n'ait été effectuée dans des conditions contrôlées et aseptiques validées. Il a été démontré que la stabilité chimique et physique de la solution préparée pour perfusion demeure acceptable pendant les durées indiquées dans le [Tableau 4](#). Mettre la solution au rebut passé ces délais. Ne pas congeler la solution ni l'exposer directement aux rayons du soleil.

Tableau 4 Nombre d'heures pendant lequel il a été démontré que la stabilité chimique et physique de la solution préparée pour perfusion demeure acceptable

Diluant utilisé pour la préparation de la solution pour perfusion	Conditions de conservation de la solution pour perfusion ¹
Chlorure de sodium à 0,9 %	Jusqu'à 72 h à une température comprise entre 2 et 8 °C ou jusqu'à 4 h à la température ambiante (de 9 à 25 °C)
Chlorure de sodium à 0,45 %	Jusqu'à 72 h à une température comprise entre 2 et 8 °C ou jusqu'à 8 h à la température ambiante (de 9 à 25 °C)
Dextrose à 5 %	Jusqu'à 72 h à une température comprise entre 2 et 8 °C ou jusqu'à 8 h à la température ambiante (de 9 à 25 °C)

¹ La stabilité du produit est garantie pourvu qu'on ne dépasse pas les durées de conservation précisées ci-dessus.

Éviter de transporter la solution préparée pour perfusion, car le stress provoqué par l'agitation peut favoriser une agrégation. Si cette solution doit être transportée, évacuer l'air contenu dans le sac pour perfusion et limiter la durée du transport à 30 minutes (à une température comprise entre 9 et 25 °C) ou à 24 heures (à une température comprise entre 2 et 8 °C). Si de l'air a été évacué du sac pour perfusion, il faut utiliser un ensemble de perfusion doté d'un perforateur à prise d'air pour administrer précisément la dose prévue durant la perfusion.

Incompatibilités

- Ne pas mélanger Polivy à d'autres médicaments ni l'administrer au moyen d'un ensemble de perfusion utilisé pour d'autres médicaments.
- On n'a observé aucune incompatibilité entre Polivy et les sacs pour perfusion i.v. dont les surfaces en contact avec le médicament sont en polychlorure de vinyle (PCV) ou en polyoléfine (p. ex. en polyéthylène [PE] ou en polypropylène [PP]). Par ailleurs, aucune incompatibilité n'a été observée entre Polivy et les ensembles ou les accessoires de perfusion dont les surfaces en contact avec le médicament sont en PVC, en PE, en polyuréthane (PU), en polybutadiène (PBD), en acrylonitrile-butadiène-styrène (ABS), en polycarbonate (PC), en polyétheruréthane (PEU) ou en éthylène-propylène fluoré (FEP), en polytétrafluoroéthylène (PTFE) ou les filtres composés de polyéthersulfone (PES) ou de polysulfone (PSU).

4.4 Administration

Polivy est administré uniquement par perfusion intraveineuse.

Avant l'administration, un professionnel de la santé doit reconstituer la solution Polivy avec de l'eau stérile pour injection et la diluer dans un sac pour perfusion i.v. contenant une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, de chlorure de sodium à 0,45 % ou de dextrose à 5 %.

Polivy doit être reconstitué immédiatement avant la dilution.

La reconstitution et la dilution de Polivy doivent être effectuées dans des conditions d'asepsie. Il faut suivre les procédures de préparation des agents antinéoplasiques appropriées.

Le produit reconstitué ne contient aucun agent de conservation et est destiné à un usage unique. Jeter toute portion inutilisée.

La solution diluée Polivy doit être administrée au moyen d'un ensemble de perfusion réservé à ce médicament et muni d'un filtre intégré ou accessoire stérile, apyrogène et à faible fixation protéinique (dimension des pores : 0,2 ou 0,22 µm) et d'un cathéter.

4.5 Dose oubliée

Advenant l'omission d'une dose prévue de Polivy, il faut l'administrer sans tarder. Il convient alors de rajuster l'horaire des perfusions afin de maintenir un intervalle de 21 jours entre les doses.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé durant les essais cliniques menés chez l'humain. En cas de surdosage, il faut arrêter immédiatement la perfusion et surveiller étroitement le patient.

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.
--

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour aider à faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, y compris des agents biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner la

marque et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres éléments d'identification propres au produit comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 5 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Poudre pour concentré de solution pour perfusion/20 mg/ml	Acide succinique, hydroxyde de sodium, polysorbate 20 et saccharose

Polivy est un lyophilisat stérile, sans agent de conservation, blanc ou grisâtre tirant sur le blanc, fourni dans une fiole de 6 ml à usage unique contenant 30 mg de polatuzumab védotine et dans une fiole de 20 ml à usage unique contenant 140 mg de polatuzumab védotine. Après reconstitution, la solution concentrée Polivy contient 20 mg/ml de polatuzumab védotine pour perfusion i.v. seulement.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir la section 3 [ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

Réactions à la perfusion

Des réactions à la perfusion, y compris des réactions graves, ont été associées à l'administration de Polivy. Des réactions à la perfusion peuvent survenir jusqu'à 24 heures après l'administration de Polivy. Avant la perfusion de Polivy, il faut administrer aux patients une prémédication (antihistaminique et antipyrétique). Il faut surveiller les patients de près pendant la perfusion afin de déceler toute réaction à la perfusion. Les symptômes observés comprennent la fièvre, les frissons, les bouffées de chaleur, la dyspnée, l'hypotension et l'urticaire. En cas de réaction à la perfusion, il faut interrompre la perfusion et prendre les mesures adéquates pour en assurer le suivi (voir la section 4.2 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et la section 8 [RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#), [Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques](#), [Réactions à la perfusion](#)).

Conduite automobile et utilisation de machinerie

Des réactions à la perfusion, une neuropathie périphérique, de la fatigue et des étourdissements peuvent s'observer pendant le traitement par Polivy. Il faut dire aux patients d'éviter de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie potentiellement dangereuse s'ils présentent ces effets (voir la section 8 [RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)).

Système endocrinien et métabolisme

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale a été signalé chez des patients traités par Polivy. Les patients dont la charge tumorale est élevée et dont les cellules cancéreuses prolifèrent rapidement peuvent être exposés à un risque accru de syndrome de lyse tumorale. En conséquence, il faut prendre les mesures appropriées, conformément aux lignes directrices en vigueur, avant d'instaurer un traitement par Polivy. De plus, il faut surveiller les patients de près pendant le traitement par Polivy de façon à déceler tout signe de syndrome de lyse tumorale.

Hématologie

Dépression médullaire

Des cas graves et sévères de neutropénie et de neutropénie fébrile ont été rapportés dès le premier cycle de traitement chez des patients sous Polivy. Il faut donc envisager l'administration prophylactique d'un facteur de croissance des colonies de granulocytes (G-CSF). Des cas de thrombopénie ou d'anémie de grade 3 ou 4 peuvent également survenir pendant le traitement par Polivy. Il faut demander une formule sanguine complète avant chaque perfusion de Polivy. On envisagera la possibilité d'augmenter la fréquence des analyses de laboratoire et/ou de retarder ou de cesser l'administration de Polivy chez les patients qui présentent une neutropénie ou une thrombopénie de grade 3 ou 4 (voir la section 4.2 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), *Posologie recommandée et ajustement posologique* et la section 8 [RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#), *Description de certaines réactions indésirables au médicament observées au cours des essais cliniques, Dépression médullaire*).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Toxicité hépatique

De graves cas de toxicité hépatique évocateurs de lésions hépatocellulaires, notamment des élévations des taux de transaminases (AST/ALT) hépatiques et/ou de bilirubine ont été observées chez des patients sous Polivy (voir la section 8 [RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)). Une maladie hépatique préexistante, des taux d'enzymes hépatiques élevés au départ et l'utilisation concomitante d'autres médicaments peuvent accroître le risque d'hépatotoxicité. Il faut surveiller les taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine.

Il faut éviter d'administrer Polivy aux patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (bilirubine totale > 1,5 fois la LSN) (voir la section 7.1 [Populations particulières](#), Insuffisance hépatique, la section 4.2 [Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et la section 10.3 [Pharmacocinétique](#)).

Système immunitaire

Infections

Des infections fatales, engageant le pronostic vital ou graves, y compris des infections opportunistes telles que des pneumonies (notamment pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* et autres pneumonies fongiques), des bactériémies, de sepsie, le zona et des infections à cytomégalovirus, ont été signalées chez des patients qui recevaient Polivy (voir la section 8 [RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)). Par conséquent, il faut surveiller étroitement les patients pendant le traitement afin de déceler tout signe d'infection bactérienne, virale ou fongique. Une prophylaxie et/ou un traitement anti-infectieux devront être envisagés. Il faut interrompre le

traitement par Polivy et toute chimiothérapie concomitante en cas d'apparition d'une infection grave.

Systeme nerveux

Neuropathie périphérique

Des cas de neuropathie périphérique ont été observés chez des patients sous Polivy dès le premier cycle de traitement, et le risque de neuropathie périphérique augmente avec les doses suivantes (voir la section 8 [RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)). Les patients présentant une neuropathie périphérique de grade 2 ou plus ont été exclus des études cliniques sur Polivy et les bienfaits et risques de l'utilisation de Polivy n'ont pas été établis chez ces patients. Les patients qui présentent une neuropathie périphérique préexistante peuvent voir leur maladie s'aggraver.

Les cas de neuropathie périphérique qui sont signalés pendant le traitement par Polivy sont principalement de nature sensitive; cela dit, des cas de neuropathie périphérique motrice et de neuropathie périphérique sensitivo-motrice ont également été rapportés. Il faut surveiller les patients en vue de déceler tout symptôme de neuropathie périphérique, tel qu'une hypoesthésie, une hyperesthésie, une paresthésie, une dysesthésie, une douleur neuropathique, une sensation de brûlure, une faiblesse ou des troubles de la démarche. En cas d'apparition d'une neuropathie périphérique ou d'aggravation d'une neuropathie périphérique préexistante, il peut être nécessaire de retarder l'administration de Polivy, de réduire la dose administrée ou de mettre fin au traitement (voir la section 4.2 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des cas de LEMP ont été signalés pendant le traitement par Polivy (voir la section 8 [RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)). Il faut surveiller étroitement les patients, afin de déceler toute aggravation de problèmes neurologiques, cognitifs ou comportementaux évocateurs d'une LEMP ou tout nouveau problème de ce type. Il faut interrompre le traitement par Polivy et toute chimiothérapie concomitante si l'on soupçonne un diagnostic de LEMP et y mettre fin définitivement si ce diagnostic est confirmé.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Test de grossesse

Il faut déterminer si les patientes aptes à procréer sont enceintes avant d'instaurer le traitement par Polivy (voir la section 7.1.1 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes](#)).

Contraception

Les femmes aptes à procréer doivent être avisées du risque d'effets nocifs pour le fœtus. Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 9 mois après l'administration de la dernière dose de ce médicament (voir la section 7.1.1 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes](#) et la section 16 [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

D'après les données sur la génotoxicité, il faut conseiller aux patients de sexe masculin ayant des partenaires de sexe féminin aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Polivy et pendant au moins 6 mois après l'administration de la

dernière dose de ce médicament (voir la section 16 [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

- **Fertilité**

D'après les résultats d'études menées chez l'animal, Polivy peut altérer la fonction reproductrice et la fertilité masculines (voir la section 16 [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'y a pas de données chez l'humain sur l'utilisation de Polivy pendant la grossesse. Dans les études chez l'animal, l'administration de MMAE à des rates gravides durant l'organogenèse a entraîné la mort embryonnaire ou fœtale et des malformations chez les fœtus à des expositions inférieures à celles que l'on observe en clinique à la dose recommandée (voir la section 16 [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). D'après les résultats d'études menées chez l'animal et compte tenu de son mode d'action, Polivy peut avoir des effets nocifs sur le fœtus s'il est administré à des femmes enceintes.

Polivy ne doit pas être administré aux femmes enceintes. Si Polivy est utilisé durant la grossesse ou si la patiente conçoit pendant le traitement, celle-ci doit être avisée du danger potentiel pour le fœtus.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si le polatuzumab védotine passe dans le lait maternel humain. Aucune étude n'a été menée dans le but d'évaluer l'effet de Polivy sur la production de lait ou sa présence dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments passent dans le lait maternel humain et compte tenu du risque de réactions indésirables graves auquel seraient exposés les nourrissons allaités par une femme qui suit un traitement par Polivy, il faut aviser les femmes qui allaitent de ne pas allaiter pendant le traitement par Polivy et pendant au moins 3 mois après l'administration de la dernière dose.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'efficacité et l'innocuité de Polivy n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : parmi 435 patients atteints d'un LGCB n'ayant jamais été traité ayant reçu Polivy avec le schéma R-CHP dans l'étude GO39942, 227 (52,2 %) avaient 65 ans ou plus. L'incidence des réactions indésirables graves a été de 39,2 % chez les patients de 65 ans ou plus et 28,4 % chez les patients de moins de 65 ans. L'incidence des réactions indésirables ayant entraîné l'abandon du traitement par Polivy a été de 6,6 % chez les patients de 65 ans ou plus et 1,9 % chez les patients de moins de 65 ans, l'incidence des réactions indésirables ayant entraîné une réduction de la dose de Polivy a été de 4,8 % chez les patients de 65 ans ou plus et 6,3 % chez les patients de moins de 65 ans et l'incidence des réactions indésirables ayant entraîné l'interruption du traitement par Polivy a été de 15,4 % chez les patients de 65 ans ou plus et 12,5 % chez les patients de moins de 65 ans.

Insuffisance rénale

L'innocuité et l'efficacité de Polivy chez les patients dont la CICr est < 30 ml/min n'ont fait l'objet d'aucune étude rigoureuse (voir la section 4.2 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et la section 10.3 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance hépatique

L'innocuité et l'efficacité de Polivy chez les patients dont le taux d'AST est > 2,5 fois la LSN, ceux dont le taux d'ALT est > 2,5 fois la LSN ou ceux dont la bilirubine totale est > 1,5 fois la LSN n'ont fait l'objet d'aucune étude rigoureuse (voir la section 4.2 [Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et la section 10.3 [Pharmacocinétique](#)). Il faut éviter d'administrer Polivy aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (bilirubine totale > 1,5 fois la LSN).

8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des réactions indésirables

Lymphome à grandes cellules B n'ayant jamais été traité

Dans l'étude GO39942, les réactions indésirables au médicament (RIM), tous grades confondus, signalées le plus souvent (≥ 30 %) chez les patients atteints d'un LGCB n'ayant jamais été traité qui recevaient Polivy avec le schéma R-CHP ont été la neuropathie périphérique, les nausées, la neutropénie et la diarrhée.

Des manifestations indésirables graves ont été signalées chez 24,1 % des patients ayant reçu Polivy avec le schéma R-CHP, dont les suivantes, survenues chez ≥ 5 % des patients : neutropénie fébrile (10,6 %) et pneumonie (5,3 %).

La pneumonie (1,1 %) a été la seule RIM qui a mené à l'abandon du traitement chez ≥ 1 % des patients atteints d'un LGCB n'ayant jamais été traité qui recevaient Polivy avec le schéma R-CHP.

Cinq patients (1,1 %) ont présenté des RIM mortelles, dont une pneumonie (0,9 %) et une sepsie (0,2 %).

Lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

Dans l'étude GO29365, les réactions indésirables au médicament (RIM) signalées le plus souvent (≥ 20 %) chez les patients atteints d'un LDGCB ayant déjà été traité qui recevaient Polivy en association avec la bendamustine (B) et le rituximab (R) ont été l'anémie, la thrombopénie, la neutropénie, l'appétit diminué, la neuropathie périphérique, la fatigue, la diarrhée, les nausées et la pyrexie.

Des manifestations indésirables graves ont été signalées chez 64,4 % des patients qui ont reçu l'association Polivy + BR; il s'agissait plus précisément de cas de neutropénie fébrile (11,1 %), de pyrexie (8,9 %), de pneumonie (8,9 %), d'anémie (4,4 %), d'hémorragie d'ulcère duodénal (4,4 %), de sepsie (4,4 %) et de thrombopénie (4,4 %).

Quatre patients (8,9 %) ont présenté des RIM mortelles, dont une pneumonie (6,7 %) et une méningo-encéphalite herpétique (2,2 %).

Les RIM qui ont mené à l'abandon du schéma thérapeutique chez > 5 % des patients sont la thrombopénie (8,9 %) et la neutropénie (6,7 %).

8.2 Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des réactions indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Lymphome à grandes cellules B n'ayant jamais été traité

Les réactions indésirables au médicament (RIM) décrites au [Tableau 6](#) ont été observées pendant les périodes de traitement et de suivi de l'essai clinique pivot de phase III GO39942 (POLARIX) auprès de patients adultes atteints d'un LGCB n'ayant jamais été traité, qui ont reçu Polivy avec le schéma R-CHP (n = 435) ou le schéma R-CHOP (n = 438).

Tableau 6 Réactions indésirables au médicament signalées chez ≥ 1 % des patients atteints d'un LGCB n'ayant jamais été traité qui recevaient Polivy avec le schéma R-CHP lors de l'étude GO39942

Réactions indésirables au médicament	Polivy + R-CHP n = 435		R-CHOP n = 438	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou plus (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou plus (%)
Affections du sang et du système lymphatique				
Neutropénie ^a	38,4	34,5	39	36,5
Anémie ^b	28,7	12	26,9	8,7
Neutropénie fébrile ^c	14,9	14,5	8,7	8,7
Leucopénie ^d	14	9,7	13	9,8
Thrombopénie ^e	13,3	5,3	13,2	5
Lymphopénie ^f	6,9	4,6	8,7	5,7
Affections gastro-intestinales				
Nausées	41,6	1,1	37	0,5
Diarrhée	30,8	3,9	20,1	1,8
Constipation	28,7	1,1	29	0,2
Douleur abdominale ^g	15,6	1,1	13,9	1,6

Réactions indésirables au médicament	Polivy + R-CHP n = 435		R-CHOP n = 438	
Classification par discipline médicale	Tous les grades (%)	Grade 3 ou plus (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou plus (%)
Vomissements	15,2	1,1	14,4	0,7
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ^h	25,7	0,9	26,5	2,5
Inflammation des muqueuses ⁱ	21,8	1,4	19,4	0,5
Pyrexie	15,6	1,4	12,6	0
Asthénie ^j	12,2	1,6	12,1	0,5
Œdème périphérique	11	0,2	9,1	0,2
Frissons	4,6	0,2	5,3	0,5
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures	16,8	0,5	16	0,5
Pneumonie	8,7	5,1	7,3	5,5
Infection des voies urinaires	8,3	1,8	7,1	1,1
Infection à herpèsvirus	3,4	0,2	3,2	0,5
Sepsie	2,1	2,1	3,4	3,4
Lésions, empoisonnement et complications d'interventions				
Réaction à la perfusion ^k	13,3	1,1	16	1,6
Investigations				
Baisse du poids	12,6	0,9	12,1	0,2
Hausse des transaminases ^l	6,7	0,7	5,7	0,2
Hypophosphatémie	4,8	1,8	2,7	1,4
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Baisse de l'appétit	16,6	1,1	14,2	0,7
Hypokaliémie	8,3	1,8	8,9	1,8
Hypoalbuminémie	2,3	0,5	2,5	0
Hypocalcémie	1,6	0,2	2,3	0,5
Affections musculosquelettiques				
Myalgie ^m	8,7	0,2	7,3	0,2
Arthralgie ⁿ	6,2	0	8,4	0

Réactions indésirables au médicament	Polivy + R-CHP n = 435		R-CHOP n = 438	
Classification par discipline médicale	Tous les grades (%)	Grade 3 ou plus (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou plus (%)
Affections du système nerveux				
Neuropathie périphérique	52,9	1,6	53,9	1,1
Étourdissements ^o	8,7	0,2	7,8	0,2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux	15,4	0	14,4	0
Dyspnée	12,9	0,9	10	0,9
Pneumonite	1,1	0,2	0,7	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Alopécie	24,4	0	24	0,2
Éruption cutanée	13,3	0,9	11,2	0
Prurit	8,3	0	6,4	0,2
Infections cutanées	6,9	1,1	3	0,7
Sécheresse cutanée	6	0	2,7	0

^a Dont neutropénie et baisse du nombre de neutrophiles

^b Dont anémie, anémie hémolytique, baisse du taux d'hémoglobine, baisse de l'hématocrite, baisse du nombre de globules rouges, érythropénie et aplasie

^c Dont neutropénie fébrile, aplasie médullaire fébrile, septicémie neutropénique et infection neutropénique

^d Dont leucopénie et baisse du nombre de globules blancs

^e Dont thrombopénie et baisse du nombre de plaquettes

^f Dont lymphopénie, baisse du nombre de lymphocytes et baisse du pourcentage de lymphocytes.

^g Dont douleur abdominale, gêne abdominale, douleur gastro-intestinale et gêne épigastrique

^h Dont fatigue

ⁱ Dont stomatite, inflammation des muqueuses, ulcères buccaux, ulcères de la langue, ulcères aphtheux, douleur oropharyngée, douleur buccale, odynophagie, érythème de la muqueuse buccale, vésicules sur la langue, gêne buccale et gêne oropharyngée

^j Dont asthénie

^k Survenue le même jour que l'administration de Polivy avec le schéma R-CHP.

^l Dont augmentation des transaminases, hépatotoxicité, anomalie des enzymes hépatiques, augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, hypertransaminasémie, hépatotoxicité, hépatite aiguë, hépatite, insuffisance hépatique aiguë, lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, lésions hépatocellulaires et cytolyse hépatique

^m Dont myalgie, douleur thoracique musculosquelettique, douleur musculosquelettique, gêne des membres et douleur des extrémités

ⁿ Dont arthralgie et périarthrite

^o Dont étourdissement, vertige, sensation vertigineuse posturale et sensation vertigineuse à l'effort

Lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

Les RIM décrites dans cette section ont été observées pendant les périodes de traitement et de suivi de l'essai clinique pivot de phase Ib/II GO29365 chez des patients adultes atteints d'un LDGCB réfractaire ou récidivant qui avaient déjà reçu un traitement auparavant. Voir le [Tableau 7](#) ci-dessous.

Chez les patients atteints d'un LDGCB réfractaire ou récidivant, l'essai prévoyait l'analyse de l'innocuité de Polivy administré en association avec la bendamustine et le rituximab (BR) dans un seul groupe (n = 6), suivi d'une période de traitement en mode ouvert durant laquelle les patients ont reçu, après répartition aléatoire, Polivy et l'association BR ou l'association BR seulement (n = 39 dans chaque groupe de traitement).

Les patients affectés au groupe de traitement Polivy lors de la répartition aléatoire ont reçu 5 cycles de traitement (médiane), et ceux affectés au groupe de comparaison lors de la répartition aléatoire ont reçu 3 cycles de traitement (médiane).

Après la prémédication par un antihistaminique et un antipyrétique, Polivy a été administré par perfusion intraveineuse à raison de 1,8 mg/kg le 2^e jour du cycle 1 et le 1^{er} jour des cycles 2 à 6. Les cycles étaient de 21 jours. La bendamustine a été administrée par voie intraveineuse à raison de 90 mg/m² les 2^e et 3^e jours du cycle 1 et les 1^{er} et 2^e jours des cycles 2 à 6. Le rituximab a été administré par voie intraveineuse à raison de 375 mg/m² le 1^{er} jour de chaque cycle.

L'âge médian des patients recevant Polivy (n = 45) était de 67 ans (min.-max. : 33–86 ans); 58 % avaient ≥ 65 ans, 69 % étaient des hommes, 69 % étaient Blancs, et 87 % avaient un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1. Pour être admis à l'étude, les patients devaient avoir une numération absolue des neutrophiles ≥ 1 500 cellules/μl, une numération plaquettaire ≥ 75 cellules/μl, une clairance de la créatinine (ClCr) ≥ 40 ml/min, des taux de transaminases hépatiques ≤ 2,5 fois la LSN et un taux de bilirubine < 1,5 fois la LSN, sauf si les anomalies étaient dues à la maladie sous-jacente. Les patients présentant une neuropathie périphérique de grade 2 ou plus ou des antécédents de greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique (allo-GCSH) étaient exclus.

Les RIM sont présentées dans le [Tableau 7](#) selon la classification par discipline médicale du MedDRA.

Tableau 7 Réactions indésirables au médicament signalées chez ≥ 5 % des patients atteints d'un LDGCB réfractaire ou récidivant ayant reçu Polivy en association avec la bendamustine et le rituximab et chez les patients ayant reçu la bendamustine et le rituximab lors de l'étude GO29365

Réactions indésirables au médicament Classification par discipline médicale (terme privilégié)	Polivy + bendamustine + rituximab N = 45		Bendamustine + rituximab N = 39	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou plus (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou plus (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	46,7	24,4	25,6	17,9
Neutropénie	46,7	40,0	38,5	33,3
Thrombopénie	46,7	37,8	28,2	23,1
Neutropénie fébrile	11,1	11,1	12,8	12,8
Leucopénie	11,1	6,7	12,8	7,7
Lymphopénie	11,1	11,1	0	0
Pancytopénie	6,7	4,4	0	0
Affections cardiaques				

Réactions indésirables au médicament Classification par discipline médicale (terme privilégié)	Polivy + bendamustine + rituximab N = 45		Bendamustine + rituximab N = 39	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou plus (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou plus (%)
Tachycardie	8,9	2,2	5,1	0
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	37,8	4,4	28,2	5,1
Nausées	33,3	0	41,0	0
Constipation	17,8	0	20,5	2,6
Vomissements	17,8	2,2	12,8	0
Douleur abdominale	11,1	4,4	10,3	2,6
Douleur abdominale haute	11,1	2,2	5,1	0
Dyspepsie	6,7	0	5,1	0
Maladie de reflux gastro-œsophagien	6,7	0	0	0
Stomatite	6,7	0	10,3	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue	40,0	4,4	35,9	2,6
Pyrexie	33,3	2,2	23,1	0
Asthénie	11,1	0	15,4	0
Frissons	11,1	0	7,7	0
Infections et infestations				
Pneumonie ^a	15,6	6,7	10,3	0
Infection des voies respiratoires supérieures	8,9	0	2,6	0
Infection à herpèsvirus	6,7	2,2	0	0
Sepsie ^a	4,4	4,4	5,1	5,1
Lésions, empoisonnement et complications d'interventions				
Réaction à la perfusion ^p	33,3	6,7	23,1	10,3
Investigations				
Poids diminué	15,6	2,2	7,7	2,6
Hypophosphatémie	9	4,4	2,6	2,6
Hausse de la créatinine sanguine	8,9	0	10,3	0
Hausse des transaminases	8,8	0	0	0
Hausse de la lipase	6,7	2,2	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Appétit diminué	26,7	2,2	20,5	0
Hypokaliémie	15,6	6,7	7,7	2,6
Hypoalbuminémie	13,3	2,2	5,1	0
Hypocalcémie	11,1	2,2	2,6	0
Déshydratation	8,9	0	0	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Arthralgie	6,7	0	0	0
Affections du système nerveux				
Neuropathie périphérique	20,0	0	2,6	0
Étourdissements	13,3	0	7,7	0
Neuropathie périphérique sensitive	13,3	0	0	0
Céphalées	8,9	2,2	5,1	0
Dysgueusie	6,7	0	0	0

Réactions indésirables au médicament Classification par discipline médicale (terme privilégié)	Polivy + bendamustine + rituximab N = 45		Bendamustine + rituximab N = 39	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou plus (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou plus (%)
Hypoesthésie	6,7	0	0	0
Affections psychiatriques				
Insomnie	8,9	0	0	0
Anxiété	6,7	0	5,1	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux	15,6	0	20,5	0
Toux productive	8,9	0	5,1	0
Dyspnée	6,7	0	5,1	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Prurit	13,3	0	10,3	2,6
Éruption cutanée	6,7	0	12,8	7,7
Affections vasculaires				
Hypotension	8,9	4,4	12,8	0

^a RIM ayant eu une issue fatale

^b Par définition, toute manifestation indésirable survenue au cours des 24 heures ayant suivi la perfusion et signalée comme étant liée au traitement à l'étude

Description de certaines réactions indésirables au médicament observées au cours des essais cliniques

Dépression médullaire

Lymphome à grandes cellules B n'ayant jamais été traité

La neutropénie a entraîné l'abandon du traitement chez peu (0,5 %) des patients recevant Polivy avec le schéma R-CHP et aucun des patients recevant le schéma R-CHOP. La thrombopénie a entraîné l'abandon du traitement chez 0,2 % des patients recevant Polivy avec le schéma R-CHP et aucun des patients recevant le schéma R-CHOP. Aucun des patients du groupe recevant Polivy avec le schéma R-CHP et du groupe recevant le schéma R-CHOP n'a abandonné le traitement en raison de l'anémie.

Lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

La fréquence de la neutropénie de grade 3 ou 4 était plus élevée dans le groupe Polivy + BR (40 %) que dans le groupe BR (33,3 %). La fréquence de la neutropénie fébrile était de 11,1 % dans le groupe Polivy + BR par comparaison à 12,8 % dans le groupe BR. En tout, 8,9 % des patients du groupe Polivy + BR ont abandonné le traitement par Polivy pour cause de neutropénie, et 2,6 % des patients du groupe BR ont abandonné leur traitement pour les mêmes raisons.

La fréquence de la thrombopénie de grade 3 ou 4 était plus élevée dans le groupe Polivy + BR (37,8 %) que dans le groupe BR (23,1 %). Des cas de thrombopénie ont mené à l'abandon du traitement chez 11,1 % des patients du groupe Polivy + BR et chez 5,1 % des patients du groupe BR.

La fréquence de l'anémie de grade 3 ou 4 était plus élevée dans le groupe Polivy + BR (24,4 %)

que dans le groupe BR (17,9 %). Aucun patient du groupe Polivy + BR ou du groupe BR n'a abandonné son traitement en raison d'une anémie.

Neuropathie périphérique (NP)

Lymphome à grandes cellules B n'ayant jamais été traité

Dans le groupe recevant Polivy avec le schéma R-CHP, une NP de grade 1, 2 et 3 a été signalée chez respectivement 39,1 %, 12,2 % et 1,6 % des patients. Dans le groupe recevant le schéma R-CHOP, une NP de grade 1, 2 et 3 a été signalée chez respectivement 37,2 %, 15,5 % et 1,1 % des patients. Il n'y a eu aucun cas de NP de grade 4 ou 5 dans le groupe recevant Polivy avec le schéma R-CHP ni dans le groupe recevant le schéma R-CHOP. La NP a entraîné l'abandon du traitement chez moins (0,7 %) de patients recevant Polivy avec le schéma R-CHP (0,7 %) que de patients recevant le schéma R-CHOP (2,3 %). De la même façon, la dose du traitement à l'étude a été réduite en raison de la NP chez moins de patients recevant Polivy avec le schéma R-CHP (4,6 %) que de patients recevant le schéma R-CHOP (8,2 %). Dans le groupe recevant Polivy avec le schéma R-CHP, le délai médian de survenue de la première manifestation à type de NP a été de 2,27 mois, par rapport à 1,87 mois dans le groupe recevant le schéma R-CHOP. À la date limite de collecte des données cliniques, la NP avait disparu chez 57,8 % des patients recevant Polivy avec le schéma R-CHP et 66,9% des patients recevant le schéma R-CHOP. Le délai médian de disparition de la NP a été de 4,0 mois dans le groupe recevant Polivy avec le schéma R-CHP et 4,6 mois dans le groupe recevant le schéma R-CHOP.

Lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

Des cas de NP de grade 1 et de grade 2 ont été signalés respectivement chez 26,7 % et 13,3 % des patients du groupe Polivy + BR et chez 2,6 % et 5,1 % des patients du groupe BR. Aucun cas de NP de grade 3, 4 ou 5 n'a été rapporté, que ce soit dans le groupe Polivy + BR ou dans le groupe BR. Des cas de NP ont mené à l'abandon du traitement par Polivy chez 2,2 % des patients et à une réduction de la dose de ce médicament chez 4,4 % des patients. Il n'y a eu aucun cas d'abandon du traitement ou de réduction de la dose motivé par une NP au sein du groupe BR. Dans le groupe Polivy + BR, le nombre médian de mois écoulés avant le premier signe de NP était de 1,8 mois, et on a signalé la régression complète de 61,1 % des cas de NP (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Infections

Lymphome à grandes cellules B n'ayant jamais été traité

Des cas d'infection (pneumonie, entre autres) ont été signalés chez 49,7 % des patients recevant Polivy avec le schéma R-CHP et 42,7 % des patients recevant le schéma R-CHOP. Des infections de grade 3 ou 4 sont survenues chez 14,0 % des patients recevant Polivy avec le schéma R-CHP et 11,2 % des patients recevant le schéma R-CHOP. Dans le groupe recevant Polivy avec le schéma R-CHP, des infections graves ont été signalées chez 14,0 % des patients et des infections fatales ont été signalées chez 1,1 % des patients. Dans le groupe recevant le schéma R-CHOP, des infections graves ont été signalées chez 10,3 % des patients et des infections fatales ont été signalées chez 1,4 % des patients. Sept patients (1,6 %) recevant Polivy avec le schéma R-CHP et 10 patients (2,3 %) recevant le schéma R-CHOP ont abandonné le traitement en raison d'une infection.

Lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

Des cas d'infection (pneumonie, entre autres) ont été signalés chez 53,3 % des patients du groupe Polivy + BR et chez 51,3 % des patients du groupe BR. Dans le groupe Polivy + BR, des infections opportunistes ont été rapportées chez 8,9 % des patients, des cas d'infection grave ont été rapportés chez 28,9 % des patients, et des infections fatales ont été signalées chez 8,9 % des patients. Dans le groupe BR, des infections opportunistes ont été rapportées chez 5,1 % des patients, des cas d'infection grave ont été rapportés chez 30,8 % des patients, et des infections fatales ont été signalées chez 10,3 % des patients. Un (1) patient (2,2 %) du groupe Polivy + BR a abandonné son traitement pour cause d'infection, et 5,1 % des patients du groupe BR ont fait de même (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Lymphome à grandes cellules B n'ayant jamais été traité

Aucun cas de LEMP n'a été signalé chez les patients recevant Polivy avec le schéma R-CHP ni chez ceux recevant le schéma R-CHOP.

Lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

Un cas de LEMP, qui a eu une issue fatale, a été observé chez 1 patient traité par Polivy en association avec la bendamustine et l'obinutuzumab. Ce patient avait déjà reçu 3 traitements, y compris des anticorps anti-CD20 (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Toxicité hépatique

Lymphome à grandes cellules B n'ayant jamais été traité

Des manifestations toxiques hépatiques ont été signalées chez 10,6 % des patients recevant Polivy avec le schéma R-CHP et 7,3 % des patients recevant le schéma R-CHOP. Chez les patients recevant Polivy avec le schéma R-CHP, la plupart des manifestations ont été de grade 1 ou 2 (8,7 %); des manifestations de grade 3 ont été signalées chez 1,8 % des patients. Il n'y a pas eu de manifestations de grade 4 ou 5. Des manifestations toxiques hépatiques graves ont été signalées chez 1 patient (0,2 %) et ont été réversibles.

Lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

Des manifestations toxiques hépatiques ont été rapportées chez 20 % des patients du groupe Polivy + BR et chez 12,8 % des patients du groupe BR. Des manifestations de grade 3 ou 4 ont été signalées chez 4,4 % des patients du groupe Polivy + BR et chez 2,6 % des patients du groupe BR. La plupart de ces manifestations étaient des résultats anormaux de faible grade et réversibles aux analyses de laboratoire. Dans une autre étude, 2 cas d'effets hépatotoxiques graves (lésions hépatocellulaires et stéatose hépatique) ont été signalés; ces effets étaient réversibles (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Toxicité gastro-intestinale

Lymphome à grandes cellules B n'ayant jamais été traité

Des manifestations toxiques gastro-intestinales ont été signalées chez 76,1 % des patients recevant Polivy avec le schéma R-CHP et 71,9 % des patients recevant le schéma R-CHOP. La plupart des manifestations ont été de grade 1 ou 2; des manifestations de grade ≥ 3 ont été signalées chez 9,7 % des patients recevant Polivy avec le schéma R-CHP et 8,2 % des patients recevant le schéma R-CHOP. Les manifestations toxiques gastro-intestinales les plus fréquentes ont été la diarrhée et les nausées.

Lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

Des manifestations toxiques gastro-intestinales ont été rapportées chez 80,0 % des patients du groupe Polivy + BR et chez 64,1 % des patients du groupe BR. La plupart d'entre elles étaient de grade 1 ou 2; des manifestations toxiques gastro-intestinales de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez 22,2 % des patients du groupe Polivy + BR et 12,8 % des patients du groupe BR. Les manifestations toxiques gastro-intestinales les plus fréquentes ont été la diarrhée et les nausées.

8.3 Réactions indésirables moins fréquentes observées au cours des essais cliniques

D'autres réactions indésirables d'importance clinique (tous les grades) qui ont été observées dans le groupe Polivy + R-CHP chez les patients atteints d'un LGCB n'ayant jamais été traité étaient les suivantes :

Affections hématologiques et du système lymphatique : pancytopenie (0,2 %)

Infections et infestations : infection à cytomégalovirus (0,7 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : syndrome de lyse tumorale (0,5 %)

D'autres réactions indésirables d'importance clinique qui ont été observées dans le groupe Polivy + BR étaient les suivantes :

Infections et infestations : infection à cytomégalovirus (2,2 %)

Affections respiratoires : pneumonite (4,4 %)

8.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives

Tableau 8 Anomalies choisies des résultats des analyses de laboratoire (nouvelles anomalies et plus graves anomalies) par rapport au départ chez les patients atteints d'un LGCB n'ayant jamais été traité lors de l'étude GO39942

Résultats des analyses de laboratoire ^a	Polivy + R-CHP N = 435		R-CHOP N = 438	
	Tous les grades N (%)	Grade 3 ou 4 N (%)	Tous les grades N (%)	Grade 3 ou 4 N (%)
Paramètres hématologiques				
Baisse du taux d'hémoglobine	62	10	63	8
Baisse du nombre de lymphocytes	79	43	77	43
Baisse du nombre de neutrophiles	56	35	57	37
Baisse du nombre de plaquettes	31	7	30	6
Paramètres biochimiques				
Hausse du taux d'albumine	21	0,7	18	0,2
Baisse du taux de calcium	26	1,4	21	0,9
Baisse du taux de phosphore	19	3,7	14	2,1
Baisse du taux de potassium	17	2,5	11	1,8
Hausse du taux de SGPT/ALT	24	0,9	26	0,5
Hausse du taux de SGOT/AST	24	0,5	22	1,1

^a Comprend les nouvelles anomalies des résultats des analyses de laboratoire, celles qui sont passées à un grade supérieur (aggravation) et celles qui représentent une aggravation par rapport à une situation initiale inconnue. SGPT/ALT = sérum glutamopyruvique transaminase/alanine aminotransférase; SGOT/AST = sérum glutamo-oxalacétique transaminase/aspartate aminotransférase

Tableau 9 Aggravation significative des anomalies des résultats des analyses de laboratoire par rapport au départ chez des patients atteints d'un LDGCB récidivant ou réfractaire, qui sont survenues à une fréquence $\geq 5\%$ plus élevée dans le groupe ayant reçu Polivy en association avec la bendamustine et le rituximab

Résultats des analyses de laboratoire ^a	Polivy + Bendamustine + Rituximab N = 45		Bendamustine + Rituximab N = 39	
	Tous les grades N (%)	Grade 3 ou 4 N (%)	Tous les grades N (%)	Grade 3 ou 4 N (%)
Paramètres hématologiques				
Baisse du taux d'hémoglobine	78	18	62	10
Baisse du nombre de lymphocytes	87	87	90	82
Baisse du nombre de neutrophiles	78	61	56	33
Baisse du nombre de plaquettes	76	31	64	26
Paramètres biochimiques				
Hausse du taux d'amylase	24	0	18	2,6
Baisse du taux de calcium	44	9	26	0
Hausse du taux de créatinine	87	4,4	77	5
Hausse du taux de lipase	36	9	13	5
Baisse du taux de phosphore	33	7	28	8
Baisse du taux de potassium	24	11	28	5
Hausse du taux de SGPT/ALT	38	0	8	2,6
Hausse du taux de SGOT/AST	36	0	26	2,6

^a Comprend les nouvelles anomalies des résultats des analyses de laboratoire, celles qui sont passées à un grade supérieur (aggravation) et celles qui représentent une aggravation par rapport à une situation initiale inconnue. SGPT/ALT = sérum glutamopyruvique transaminase/alanine aminotransférase; SGOT/AST = sérum glutamo-oxalacétique transaminase/aspartate aminotransférase

8.5 Réactions indésirables observées après commercialisation

Aucune nouvelle réaction indésirable n'a été signalée après la commercialisation de Polivy.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude clinique n'a été consacrée à l'évaluation des interactions médicament-médicament entre Polivy et d'autres médicaments chez l'humain.

9.4 Interactions médicament-médicament

Interactions avec des médicaments administrés en concomitance qui sont des inhibiteurs, des inducteurs ou des substrats de la CYP3A

D'après les simulations réalisées à partir de modèles pharmacocinétiques physiologiques de la MMAE libérée par le polatuzumab védotine, les inhibiteurs puissants de la CYP3A (tels que le kétoconazole) peuvent accroître de 48 % la surface sous la courbe (SSC) de la concentration de la MMAE non conjuguée en fonction du temps. Il faut surveiller de plus près les patients qui reçoivent un traitement concomitant par un inhibiteur puissant de la CYP3A, afin de déceler tout signe de toxicité. Les inducteurs puissants de la CYP3A (tels que la rifampine) peuvent réduire la SSC de la MMAE non conjuguée.

En théorie, la MMAE non conjuguée ne devrait pas influencer sur la SSC des substrats de la CYP3A (tel que le midazolam) qui sont administrés en même temps qu'elle.

Interactions médicamenteuses entre le rituximab, la bendamustine, le cyclophosphamide et la doxorubicine en association avec le polatuzumab védotine

Polivy n'influe pas sur les paramètres pharmacocinétiques du rituximab, de la bendamustine, du cyclophosphamide et de la doxorubicine lorsqu'il est administré en concomitance avec ces agents. Selon une analyse pharmacocinétique de population, l'administration concomitante du rituximab et de Polivy est associée à une augmentation de 24 % de la SSC plasmatique de la MMAE conjuguée à l'anticorps (MMAEca) et à une diminution de 37 % de la SSC plasmatique de la MMAE non conjuguée. La SSC plasmatique de la MMAEca et de la MMAE non conjuguée pour Polivy en association avec le schéma R-CHP correspond à celle observée dans d'autres études sur Polivy. Aucun ajustement posologique n'est requis.

La bendamustine n'a aucun effet sur la SSC plasmatique de la MMAEca ni sur celle de la MMAE non conjuguée.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction spécifique entre des aliments et Polivy n'a été étudiée. Le pamplemousse a une activité inhibitrice sur la CYP3A4. Par conséquent, l'ingestion de pamplemousse pendant le traitement par Polivy pourrait accroître les concentrations plasmatiques de MMAE. Il faut surveiller plus attentivement les patients qui consomment du pamplemousse, des produits contenant du pamplemousse ou d'autres aliments reconnus pour inhiber la CYP3A4 afin de déceler tout signe de toxicité pendant le traitement par Polivy.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec des examens de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le polatuzumab védotine est un conjugué anticorps-médicament dirigé contre le marqueur CD79b, qui libère un agent antimétabolite (la MMAE) préférentiellement dans les lymphocytes B et qui entraîne la mort des lymphocytes B malins. Le polatuzumab védotine est composé d'une molécule de MMAE et d'un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1

(IgG1), qui sont liés de façon covalente par un bras espaceur clivable. L'anticorps monoclonal est produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaires de hamsters chinois. Il a une affinité nanomolaire et une grande sélectivité pour le marqueur CD79b, un marqueur de surface du récepteur des lymphocytes B. Le marqueur CD79b n'est exprimé que par les cellules normales de la lignée B (exception faite des plasmocytes) et par les lymphocytes B malins. Son taux d'expression est > 95 % en cas de LDGCB. Le polatuzumab védotine est rapidement internalisé dans la cellule après sa liaison au marqueur CD79b. Le clivage du bras espaceur par les protéases lysosomales entraîne alors la libération de la MMAE dans le milieu intracellulaire. En se liant aux microtubules, la MMAE inhibe la division cellulaire et induit l'apoptose des cellules en mitose.

10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

Les effets du polatuzumab védotine (1,8 mg/kg) sur l'intervalle QTc ont été évalués à partir des résultats d'électrocardiogrammes en série (3 à la fois) effectués dans le cadre de 2 études ouvertes menées auprès de 209 patients (102 patients traités à la dose de 1,8 mg/kg) atteints d'une hémopathie maligne B qui avaient déjà reçu un traitement auparavant. L'administration du polatuzumab védotine n'a pas prolongé l'intervalle QTc moyen de plus de 20 ms par rapport au départ. La possibilité d'un allongement < 10 ms de l'intervalle QTc moyen ne peut être écartée, puisqu'il n'y avait pas de groupe placebo ni de groupe témoin positif dans cette étude d'électrophysiologie.

10.3 Pharmacocinétique

L'exposition plasmatique à la MMAEca a augmenté proportionnellement à la dose après l'administration de doses de polatuzumab védotine comprises entre 0,1 et 2,4 mg/kg. Après l'administration de la première dose de 1,8 mg/kg de polatuzumab védotine, la concentration maximale (C_{max}) moyenne de la MMAEca était de 803 ± 233 ng/ml, et la surface sous la courbe de la concentration de ce médicament en fonction du temps, de zéro à l'infini (SSC_{inf}), de 1860 ± 966 jours•ng/ml. D'après une analyse pharmacocinétique de population, la SSC de la MMAEca observée au cycle 3 était supérieure d'environ 30 % à la SSC observée au cycle 1 et atteignait plus de 90 % de la SSC observée au cycle 6. La demi-vie terminale de la MMAEca était d'environ 12 jours au cycle 6 (IC à 95 % : 8,1–19,5 jours).

L'exposition à la MMAE non conjuguée, la composante cytotoxique du polatuzumab védotine, s'est accrue proportionnellement à la dose après l'administration de doses de ce médicament comprises entre 0,1 et 2,4 mg/kg. La concentration plasmatique de la MMAE a suivi une cinétique limitée par la vitesse de libération de cet agent. Après l'administration de la première dose de 1,8 mg/kg de polatuzumab védotine, la C_{max} était de $6,82 \pm 4,73$ ng/ml, le temps écoulé avant l'atteinte de cette C_{max} était d'environ 2,5 jours, et la demi-vie terminale, d'environ 4 jours. L'exposition plasmatique à la MMAE non conjuguée est équivalente à < 3 % de l'exposition plasmatique à la MMAEca. D'après une analyse pharmacocinétique de population, l'exposition plasmatique (SSC et C_{max}) à la MMAE non conjuguée diminue en cas d'administration à répétition (toutes les 3 semaines).

Absorption : Polivy s'administre par perfusion i.v. Aucune étude n'a été réalisée sur d'autres voies d'administration.

Distribution : dans une analyse de population, le volume de distribution centrale de la

MMAEca a été estimé à 3,15 l, ce qui correspond à peu près au volume plasmatique. *In vitro*, la MMAE se lie modérément aux protéines plasmatiques humaines (taux de liaison de 71 à 77 %). *In vitro*, la MMAE ne se distribue pas de manière significative dans les globules rouges humains; le rapport sang/plasma est de 0,79 à 0,98. Les données *in vitro* indiquent que la MMAE est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), mais qu'elle n'inhibe pas celle-ci lorsqu'elle atteint une concentration cliniquement importante.

Métabolisme : dans l'organisme, le polatuzumab védotine devrait subir un catabolisme aboutissant à la libération de petits peptides, d'acides aminés, de la MMAE non conjuguée et de catabolites liés à la MMAE non conjuguée. Les études *in vitro* indiquent que la MMAE est un substrat de la CYP3A4 et de la CYP3A5, mais qu'elle n'induit pas les principales isoenzymes du cytochrome P450 (CYP). La MMAE exerce de faibles effets inhibiteurs dépendant du temps sur la CYP3A4 et la CYP3A5, mais n'inhibe pas ces isoenzymes de façon compétitive lorsqu'elle a atteint une concentration cliniquement importante. La MMAE n'inhibe pas les isoenzymes du CYP suivantes : CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6.

Élimination : d'après une analyse pharmacocinétique de population, le conjugué anticorps-médicament (MMAEca) est principalement éliminé suivant une voie de clairance linéaire non spécifique à raison de 0,9 l/jour.

Des études *in vivo* menées chez des rats qui ont reçu du polatuzumab védotine (la MMAE était radiomarquée) ont démontré que la majorité de la substance radioactive avait été excrétée dans les fèces, et qu'une fraction mineure de cette substance avait été excrétée dans l'urine.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : aucune étude n'a été menée afin d'évaluer la pharmacocinétique de Polivy au sein de la population pédiatrique (patients âgés de < 18 ans).
- **Personnes âgées** : d'après une analyse pharmacocinétique de population menée auprès de patients âgés de 19 à 89 ans, l'âge n'avait aucun effet sur la pharmacocinétique de la MMAEca ni sur celle de la MMAE non conjuguée. Aucune différence significative n'a été observée entre les patients âgés de < 65 ans (n = 394) et les patients âgés de ≥ 65 ans (n = 495) quant aux paramètres pharmacocinétiques de la MMAEca et de la MMAE non conjuguée.
- **Poids corporel** : d'après une analyse pharmacocinétique de population menée auprès de patients atteints d'un LGCB n'ayant jamais été traité, chez les patients pesant plus de 100 kg, les taux d'exposition à la MMAEca ont été légèrement plus élevés (augmentation de 14 % de la SSC et de 8 % de la C_{max}) que chez les patients plus légers. Toutefois, les taux d'exposition à la MMAEca non conjuguée ont été plus élevés chez les patients pesant plus de 100 kg que chez les patients plus légers (54 % pour la SSC et 48 % pour la C_{max}). Il faut surveiller de plus près les patients pesant plus de 100 kg afin de déceler tout signe de toxicité.
- **Insuffisance hépatique** : dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de population, les taux d'exposition à la MMAEca observés chez les patients atteints d'une légère insuffisance hépatique (taux d'AST > 1,0 à 2,5 fois la LSN ou taux d'ALT > 1,0 à 2,5 fois la LSN ou bilirubine totale > 1,0 à 1,5 fois la LSN; n = 133) et chez les patients dont la fonction hépatique était normale (n = 737) étaient similaires; en revanche, la SSC de la MMAE non conjuguée était ≤ 40 % plus élevée chez les premiers que chez les seconds. Les données

existantes n'étaient pas suffisantes pour évaluer les effets d'une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN; n = 11 sur la pharmacocinétique de la MMAE. On a peu de données à cet égard dans le cas des patients qui sont atteints d'une insuffisance hépatique grave et de ceux qui ont reçu une transplantation hépatique (voir la section 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Insuffisance rénale** : dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de population, les taux d'exposition à la MMAEca et à la MMAE non conjuguée observés chez les patients atteints d'une légère insuffisance rénale (ClCr = 60–89 ml/min; n = 361) ou d'une insuffisance rénale modérée (ClCr = 30–59 ml/min; n = 163) et ceux observés chez les patients qui avaient une fonction rénale normale (ClCr ≥ 90 ml/min; n = 356) étaient similaires. Les données existantes n'étaient pas suffisantes pour évaluer les effets d'une insuffisance rénale grave (ClCr = 15–29 ml/min; n = 4) sur la pharmacocinétique de la MMAE. On ne dispose d'aucune donnée à cet égard dans le cas des patients qui ont une insuffisance rénale terminale et/ou qui sont sous dialyse (voir la section 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Fioles

Conserver les fioles non ouvertes entre 2 et 8 °C.

Laisser les fioles dans leur boîte pour les protéger de la lumière.

Ne pas congeler. Ne pas agiter.

Durée de conservation

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date de péremption figurant après la mention « EXP » sur l'emballage.

Durée de conservation de la solution reconstituée et de la solution pour perfusion

Voir la section 4.4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution](#).

La solution reconstituée et la solution pour perfusion ne doivent pas être congelées ni exposées directement aux rayons du soleil.

Mise au rebut des médicaments inutilisés ou périmés

Il y a lieu de limiter la libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées, et il faut éviter de les jeter avec les ordures ménagères.

Les points suivants doivent être strictement appliqués relativement à l'utilisation et à la mise au rebut des seringues et autres objets médicaux pointus ou tranchants :

- Les aiguilles et les seringues ne doivent jamais être réutilisées.
- Mettre toutes les aiguilles et les seringues usagées dans un contenant pour objets pointus ou tranchants (contenant jetable increvable).

Tout produit pharmaceutique non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

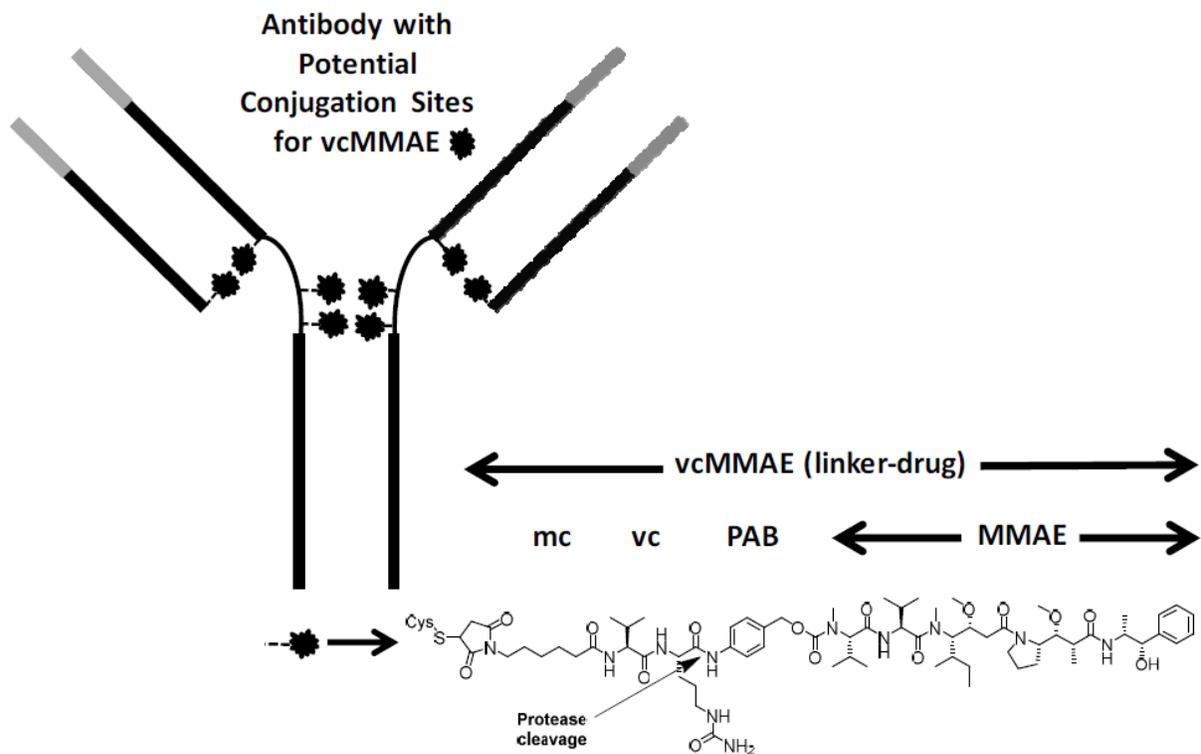
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : polatuzumab védotine

Nom chimique : immunoglobuline G1, anti-(antigène humain CD79b) (chaîne lourde humaine-Mus musculus monoclonal MCDS4409A), disulfure avec la chaîne kappa humaine-Mus musculus monoclonal MCDS4409A, dimère, thioéther avec la maléimidocaproyl-valyl-citrullinyl-*p*-aminobenzoyloxycarbonylmonométhylauristatine E

Formule et masse moléculaires : $C_{68}H_{105}N_{11}O_{15}$
La masse moléculaire moyenne du polatuzumab védotine est de 1 316,63 Da.

Formule développée :



14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

LGCB n'ayant jamais été traité

Plan et données démographiques de l'étude

Tableau 10 Résumé des données démographiques de l'étude clinique menée auprès de patients atteints d'un LGCB n'ayant jamais été traité

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
GO39942 (POLARIX)	Étude multicentrique de phase III avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	<p>pola + R-CHP (groupe expérimental) : le pola a été administré par perfusion i.v. à raison de 1,8 mg/kg le 1^{er} jour de chaque cycle de 21 jours pendant 6 cycles; chimio-immunothérapie R-CHP. Le placebo de la vincristine a été administré en concomitance tous les 21 jours à chaque cycle de 21 jours.</p> <p>R-CHOP (groupe témoin) : la chimio-immunothérapie R-CHOP a été administrée le 1^{er} jour de chaque cycle de 21 jours pendant 6 cycles; le placebo du pola a été administré en concomitance tous les 21 jours à chaque cycle de 21 jours.</p> <p>Dans les 2 groupes : la monothérapie par le rituximab a été administrée aux cycles 7 et 8.</p>	<p>pola + R-CHP : 440</p> <p>R-CHOP : 439</p>	<p>pola + R-CHP : 63,11 (19,0 à 80,0 ans)</p> <p>R-CHOP : 63,01 (19,0 à 80,0 ans)</p>	<p>Hommes : 53,8 %</p> <p>Femmes : 46,2 %</p>

i.v. = intraveineuse; pola + R-CHP = polatuzumab védotine, rituximab, cyclophosphamide, chlorhydrate de doxorubicine, prednisone; R-CHOP = rituximab, cyclophosphamide, chlorhydrate de doxorubicine, sulfate de vincristine, prednisone

L'efficacité de Polivy a été évaluée dans le cadre d'une étude internationale, multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (POLARIX, GO39942) menée

auprès de 879 patients présentant un LGCB n'ayant jamais été traité. Les patients ont été répartis de façon aléatoire dans un rapport de 1:1 pour recevoir Polivy avec le schéma R-CHP (n = 440) ou le schéma R-CHOP (n = 439) pendant 6 cycles de traitement de 21 jours, puis les patients des 2 groupes ont reçu 2 cycles de traitement supplémentaires par le rituximab seul. Les patients ont été stratifiés en fonction du score IPI (*International Prognostic Index*; 2 vs 3 à 5), de la présence ou de l'absence de tumeur volumineuse (lésion $\geq 7,5$ cm) et de la région géographique.

Les patients admissibles étaient âgés d'entre 18 et 80 ans et avaient un score IPI de 2 à 5 et un indice fonctionnel ECOG de 0 à 2. Les histologies comprenaient le LDGCB (sans autre indication [SAI], de sous-type ABC [*activated B-cell*], de sous-type GCB [*germinal center B-cell like*]; 84,2 %), le lymphome à cellules B de haut grade (LCBHG; SAI, à double impact, à triple impact; 10,6 %), le LDGCB positif pour le virus d'Epstein-Barr (VEB; 2,0 %) et le LGCB riche en cellules T/histiocytes (3,2 %). Les patients étaient exclus s'ils présentaient un lymphome folliculaire de grade 3B, un lymphome à cellules B inclassable avec des caractéristiques intermédiaires entre le LDGCB et le lymphome hodgkinien classique (lymphome de la zone grise), un lymphome à grandes cellules B médiastinal (thymique) primitif, un lymphome de Burkitt, un lymphome du SNC (envahissement primitif ou secondaire), un LDGCB à épanchement primitif et un LDGCB cutané primitif. Les patients étaient aussi exclus s'ils présentaient une neuropathie périphérique de grade > 1 , une infection active, une insuffisance hépatique (bilirubine totale $\geq 1,5$ fois la LSN ou taux d'AST et d'ALT $\geq 2,5$ fois la LSN) ou une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 40 ml/min), et s'ils étaient séropositifs pour le VIH.

Polivy a été administré par voie intraveineuse à raison de 1,8 mg/kg le 1^{er} jour des cycles 1 à 6. Le schéma R-CHP ou R-CHOP a été administré à compter du 1^{er} jour des cycles 1 à 6 et suivi du rituximab seul le 1^{er} jour des cycles 7 et 8. La posologie a été comme suit dans chacun des groupes :

- Groupe Polivy plus R-CHP : Polivy à raison de 1,8 mg/kg et, par voie orale, rituximab à raison de 375 mg/m², cyclophosphamide à raison de 750 mg/m², doxorubicine à raison de 50 mg/m² et prednisone à raison de 100 mg/jour du 1^{er} au 5^e jour de chaque cycle.
- Groupe R-CHOP : rituximab à raison de 375 mg/m², cyclophosphamide à raison de 750 mg/m², doxorubicine à raison de 50 mg/m², vincristine à raison de 1,4 mg/m² et prednisone à raison de 100 mg/jour, par voie orale du 1^{er} au 5^e jour de chaque cycle.

Les deux groupes de traitement étaient généralement bien équilibrés pour ce qui est des données démographiques et des caractéristiques de la maladie au départ. L'âge médian des patients était de 65 ans (min.-max. : 19–80 ans), 53,6 % des patients étaient des Blancs et 53,8 % des patients étaient des hommes. Une tumeur volumineuse était présente chez 43,8 % des patients, le score IPI était de 2 et de 3 à 5 chez respectivement 38,0 % et 62,0 % des patients et la maladie était de stade 3 ou 4 chez 88,7 % des patients. La majorité des patients (84,2%) étaient atteints d'un LDGCB (dont SAI, sous-type ABC et sous-type GCB). Selon le profilage de l'expression génique, 25,1 % des patients présentaient un LDGCB de sous-type ABC et 40,0 % des patients présentaient un LDGCB de sous-type GCB.

Résultats de l'étude

Dans le groupe traité par Polivy avec le schéma R-CHP, 91,7 % des patients ont reçu 6 cycles de Polivy et, dans le groupe traité par le schéma R-CHOP, 88,5 % des patients ont reçu 6 cycles de vincristine.

Le principal critère d'évaluation de l'étude était la survie sans progression (SSP) selon l'investigateur. La durée médiane du suivi a été de 28,2 mois. Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient la survie sans manifestation (SSM) selon les évaluations de l'investigateur et la réponse complète selon une évaluation centrale indépendante à l'insu. L'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour faire ressortir des différences quant à la survie globale entre les 2 groupes de traitement. Les résultats relatifs à l'efficacité sont résumés au, au [Tableau 11](#), [Tableau 12](#) et à la [Figure 1](#).

Tableau 11 Résumé des résultats relatifs à l'efficacité chez les sujets de l'étude GO39942 (POLARIX) atteints d'un LGCB n'ayant jamais été traité

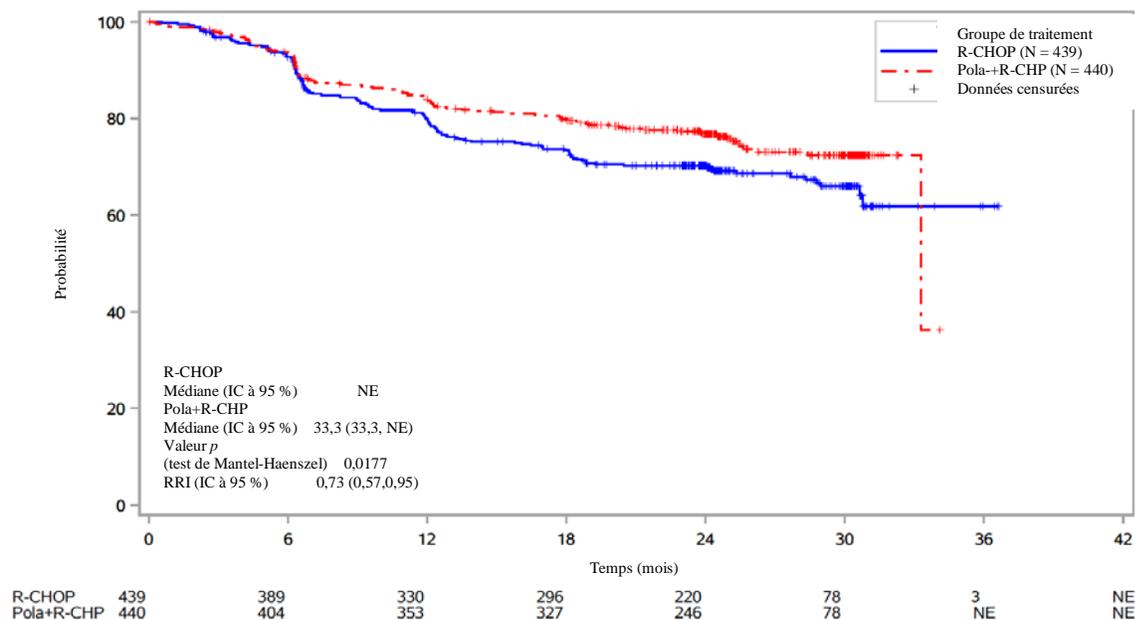
	Polivy + R-CHP N = 440	R-CHOP N = 439
Principal critère d'évaluation		
SSP¹⁾*		
Nombre (%) de patients ayant présenté des manifestations	107 (24,3 %)	134 (30,5 %)
RRI [IC à 95 %]	0,73 [0,57, 0,95]	
Valeur $p^{3)**}$	0,018	
Estimation de la SSP à 2 ans [IC à 95 %]	76,7 [72,65, 80,76]	70,2 [65,80, 74,61]
Critères d'évaluation secondaires		
SSM¹⁾		
Nombre (%) de patients ayant présenté des manifestations	112 (25,5 %)	138 (31,4 %)
RRI [IC à 95 %]	0,75 [0,58, 0,96]	
Valeur $p^{3)**}$	0,02	
Taux de RC (%)²⁾*		
Réponses (%)	343 (78,0 %)	325 (74,0 %)
Différence entre les taux de réponse (%) [IC à 95 %]	3,92 [-1,89, 9,70]	
Valeur $p^{4)**}$	0,16	

IC = intervalle de confiance; RC = réponse complète; RRI = rapport des risques instantanés; SSP = survie sans progression; SSM = survie sans manifestation, définie comme le délai entre la date de la répartition aléatoire et la première occurrence des événements suivants : progression/récidive de la maladie, décès toutes causes confondues, principale raison liée à l'efficacité selon l'investigateur, autre que la progression/récidive de la maladie, ayant mené à l'instauration de tout traitement anti-lymphome non mentionné dans le protocole, si la biopsie était effectuée après la fin du traitement et mettait en évidence une maladie résiduelle, qu'un nouveau traitement anti-lymphome non mentionné dans le protocole ait été instauré ou non.

1) Selon l'évaluation de l'investigateur

- 2) Selon une évaluation centrale indépendante à l'insu
- 3) Test de Mantel-Haenszel, stratifié
- 4) Test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel
- * Selon les critères de réponse de Lugano 2014
- ** Stratifiée en fonction du score IPI (2 vs 3 à 5), de la présence ou de l'absence de tumeur volumineuse et de la région géographique

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par l'investigateur dans l'étude GO39942 (POLARIX)



Les résultats d'une analyse exploratoire *a posteriori* de la SSP en fonction tant du score IPI que de la présence ou de l'absence de tumeur volumineuse (les facteurs de stratification) sont présentés dans le [Tableau 12](#).

Tableau 12 Analyse exploratoire des résultats relatifs à la SSP chez des patients atteints d'un LGCB n'ayant jamais été traité, en fonction du score IPI et de la présence ou de l'absence de tumeur volumineuse

	Absence de tumeur volumineuse		Présence d'une tumeur volumineuse	
	Polivy + R-CHP	R-CHOP	Polivy + R-CHP	R-CHOP
IPI 2	N = 108	N = 109	N = 59	N = 58
RRI (IC à 95 %) ^a	1,04 (0,54, 1,98)		0,94 (0,49, 1,80)	
IPI 3-5	N = 139	N = 138	N = 134	N = 134
RRI (IC à 95 %) ^a	0,40 (0,25, 0,63)		1,08 (0,70, 1,65)	

^a Selon un modèle des hasards proportionnels de Cox non stratifié

LDGCB récidivant ou réfractaire

Plan et données démographiques de l'étude

Tableau 13 Résumé des données démographiques de l'étude clinique menée auprès de patients atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
GO29365	Étude de phase Ib/II multicentrique et ouverte	Polivy a été administré par voie i.v. à raison de 1,8 mg/kg le 2 ^e jour du cycle 1 et le 1 ^{er} jour des cycles 2 à 6. La bendamustine a été administrée par voie à raison de 90 mg/m ² les 2 ^e et 3 ^e jours du cycle 1 et les 1 ^{er} et 2 ^e jours des cycles 2 à 6. Le rituximab a été administré par voie i.v. à raison de 375 mg/m ² le 1 ^{er} jour des cycles 1 à 6.	Polivy plus BR : 40 BR : 40	69 ans (30 à 86 ans)	Hommes : 66 % Femmes : 34 %

L'efficacité de Polivy a été évaluée dans le cadre de l'étude GO29365, une étude de phase Ib/II ouverte, multicentrique et internationale. Cette étude comprenait une cohorte de 80 patients atteints d'un LDGCB ayant déjà reçu un traitement, qui ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir Polivy en association avec la bendamustine et le rituximab (BR) ou l'association BR seulement pendant 6 cycles de traitement de 21 jours. Les patients ont été stratifiés en fonction de la durée de la réponse au traitement précédent (≤ 12 mois ou > 12 mois).

Pour être admissibles à cette étude, les patients ne devaient pas être de bons candidats pour une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (auto-GCSH) au début de l'étude, devaient être atteints d'un LDGCB devenu récidivant ou réfractaire après au moins une chimiothérapie antérieure à action générale et devaient avoir un indice fonctionnel ECOG ≤ 2 . Les patients qui avaient des antécédents d'allo-GCSH, un lymphome du système nerveux central, un lymphome folliculaire transformé, un lymphome folliculaire de stade IIIb, une neuropathie périphérique de grade > 1 , une maladie cardiovasculaire ou pulmonaire significative ou des infections évolutives ont été exclus de l'étude. Les patients ayant un taux anormal de créatinine ($> 1,5$ fois la LSN ou $\text{ClCr} < 40$ ml/min) et des taux d'AST ou d'ALT

> 2,5 fois la LSN ou un taux de bilirubine totale \geq 1,5 fois la LSN étaient également exclus, sauf si les valeurs anormales aux analyses de laboratoires étaient dues au lymphome sous-jacent d'après l'investigateur.

Dans l'étude GO29365, 80 patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir Polivy + BR (n = 40) ou l'association BR seulement (n = 40). L'âge médian des patients était de 69 ans (min.-max. : 30–86 ans), 71 % des patients étaient Blancs et 66 % étaient des hommes. La majorité des patients (98 %) avaient un LDGCB sans autre indication (SAI). Dans l'ensemble, 48 % des patients avaient un LDGCB de sous-type ABC (*activated B-cell*; stade des lymphocytes B activés) et 40 %, un LDGCB de sous-type GCB (*germinal center B-cell like*; stade des lymphocytes B du centre germinatif). Les principales raisons pour lesquelles les patients n'étaient pas de bons candidats pour la GCSH étaient les suivantes : âge (40 %), réponse insuffisante au traitement de sauvetage (26 %) et antécédents d'échec d'une greffe (20 %). Le nombre médian de traitements antérieurs était égal à 2 (min.-max. : 1–7) : 29 % des patients (n = 23) avaient reçu un seul traitement antérieur, 25 % (n = 20) en avaient reçu 2 et 46 % (n = 37) en avaient reçu au moins 3. Par ailleurs, 80 patients (80 %) avaient une maladie réfractaire.

Résultats de l'étude

Le principal critère d'évaluation de l'étude était le taux de réponse complète (RC) à la fin du traitement (de 6 à 8 semaines après le 1^{er} jour du cycle 6 ou la date d'administration du dernier traitement à l'étude) évalué par un comité d'examen indépendant (CEI). Les résultats relatifs à l'efficacité reposaient sur le principal critère d'évaluation, soit le taux de RC à la fin du traitement évalué par un CEI. Les principaux critères d'évaluation corroborant l'efficacité étaient le taux de réponse objective à la fin du traitement et le meilleur taux de réponse globale. La durée de la réponse a également été évaluée.

Tableau 14 Résumé des résultats relatifs à l'efficacité chez les patients de l'étude GO29365 ayant déjà reçu un traitement contre le LDGCB

	Polivy + bendamustine + rituximab N = 40	Bendamustine + rituximab N = 40
Période d'observation médiane : 22 mois		
Principal critère d'évaluation		
Taux de réponse complète* (évalué par le CEI) à la fin du traitement**		
Réponses (%)	16 (40,0)	7 (17,5)
Différence entre les taux de réponse (%) [IC à 95 %]	22,5 [2,6–40,2]	
Principaux critères secondaires		
Taux de réponse objective* (évalué par le CEI) à la fin du traitement**		
Réponses (RC, RP) (%)	18 (45,0)	7 (17,5)
Différence entre les taux de réponse (%) [IC à 95 %]	27,5 [7,2–45,0]	
Taux de meilleure réponse globale* (évalué par le CEI)		
Réponses (RC, RP) (%)	25 (62,5)	10 (25,0)

	Polivy + bendamustine + rituximab N = 40	Bendamustine + rituximab N = 40
	Période d'observation médiane : 22 mois	
RC (%)***	20 (50,0)	9 (22,5)

CEI = comité d'examen indépendant; IC = intervalle de confiance; RC = réponse complète; RP = réponse partielle
* Selon les critères modifiés de Lugano (2014) : nécessité de confirmer la RC mise en évidence à la TEP-TDM en effectuant une biopsie de la moelle osseuse; les RP mises en évidence à la TEP-TDM devaient satisfaire aux critères d'évaluation à la TEP-TDM et aux critères d'évaluation à la TDM.
** De 6 à 8 semaines après le 1^{er} jour du cycle 6 ou à la date d'administration du dernier traitement à l'étude
*** IC à 95 % d'après la méthode de Clopper-Pearson : [33,8–66,2] vs [10,8–38,5]

Dans le groupe Polivy + BR, 25 patients ont obtenu une réponse complète ou partielle par comparaison à 10 dans le groupe BR. La durée médiane de la réponse a été de 12,6 mois dans le groupe Polivy + BR et de 7,7 mois dans le BR.

14.3 Immunogénicité

Comme c'est le cas avec toutes les protéines thérapeutiques, il y a un potentiel de réponse immunitaire chez les patients traités par le polatuzumab védotine. Dans les études GO39942 (POLARIX) et GO29365, respectivement 1,4 % des patients (6 sur 427) et 5,2 % des patients (12 sur 233) ont obtenu un résultat positif au dosage des anticorps anti-polatuzumab védotine et aucun d'entre eux n'a produit d'anticorps neutralisants. Étant donné le faible nombre de patients porteurs d'anticorps anti-polatuzumab védotine, il est impossible de tirer quelque conclusion que ce soit quant aux effets potentiels de l'immunogénicité du polatuzumab védotine sur l'efficacité ou l'innocuité de ce médicament.

Les résultats des tests d'immunogénicité sont très susceptibles d'être influencés par plusieurs facteurs, notamment la sensibilité et la spécificité du dosage, la méthodologie, le maniement de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la pathologie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison entre l'incidence d'anticorps dirigés contre le polatuzumab védotine et celle d'anticorps dirigés contre d'autres produits risque d'être trompeuse.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité de doses répétées

Dans le cadre d'études sur la toxicité de doses répétées, des rats (espèces non liantes) ont reçu 2, 6 ou 10 mg/kg de polatuzumab védotine par voie intraveineuse une fois par semaine, pour un total de 4 doses, suivies d'une période de récupération de 6 semaines. Des effets toxiques sur la moelle osseuse (baisse de la cellularité), le thymus (baisse de la cellularité et augmentation de l'apoptose/mitose), le foie (nécrose focale et augmentation de l'apoptose/mitose) et le tractus gastro-intestinal (augmentation de l'apoptose/mitose dans l'épithélium de l'intestin grêle et du gros intestin) ont été observés principalement aux doses de

6 et 10 mg/kg. Des effets toxiques sur les testicules ont été observés à toutes les doses. Tous les effets ont disparu après la période de récupération de 6 semaines, à l'exception des effets sur les testicules et des résultats résiduels aux examens histologiques observés chez certains rats. La SSC du taux total d'anticorps à la dose hebdomadaire de 2 mg/kg chez les rats était semblable à celle observée chez les patients à la dose recommandée de 1,8 mg/kg tous les 21 jours. La SSC de la MMAE non conjuguée à la dose hebdomadaire de 2 mg/kg chez les rats était inférieure à l'exposition chez les patients recevant la dose recommandée.

Des études sur la toxicité de doses répétées ont également été menées sur des macaques de Buffon qui ont reçu 1, 3 ou 5 mg/kg de polatuzumab védotine, ou encore 3 ou 5 mg/kg d'un conjugué anticorps-médicament substitut, par voie intraveineuse une fois toutes les 3 semaines, pour un total de 4 doses, suivies d'une période de récupération de 9 semaines. Chez le singe, le conjugué anticorps-médicament substitut se lie au marqueur CD79b sur les lymphocytes B, ce qui n'est pas le cas du polatuzumab védotine. Des effets réversibles sur la moelle osseuse (hypocellularité), qui étaient dépendants de la dose, ont été observés avec le polatuzumab védotine et le conjugué anticorps-médicament substitut. Une baisse pharmacologiquement attendue des taux de lymphocytes B circulants et une déplétion des centres germinatifs lymphoïdes folliculaires dans la rate ont été observées chez tous les singes ayant reçu le conjugué anticorps-médicament substitut. La SSC du taux total d'anticorps à la dose de 3 mg/kg de conjugué anticorps-médicament substitut toutes les 3 semaines était 2,2 fois plus élevée que celle observée chez les patients recevant la dose de 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines. La SSC de la MMAE non conjuguée à la dose de 3 mg/kg toutes les 3 semaines chez les singes qui recevaient le conjugué anticorps-médicament substitut était inférieure à l'exposition chez les patients recevant la dose de 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines.

Chez le rat et le singe, les principaux effets toxiques généraux associés à l'administration de doses répétées de MMAE et de polatuzumab védotine comprenaient une toxicité médullaire réversible et des effets associés sur les cellules du sang périphérique.

Carcinogénicité

Aucune étude menée chez l'animal n'a évalué la carcinogénicité du polatuzumab védotine ou de la MMAE.

Génotoxicité

Aucune étude menée chez l'animal n'a évalué la génotoxicité du polatuzumab védotine. La MMAE s'est révélée génotoxique dans le test du micronoyau réalisé dans des cellules de moelle osseuse de rat en induisant la formation de micronoyaux selon un mécanisme aneugène, ce qui concorde avec ses effets pharmacologiques (inhibition de la polymérisation des microtubules). La MMAE n'a exercé aucun effet mutagène *in vitro* lors du test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames) ou du test de mutation directe dans des lignées de cellules L5178Y de lymphome murin.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Altération de la fertilité

Aucune étude menée chez l'animal n'a évalué précisément l'effet du polatuzumab védotine sur la fertilité. Cela dit, les résultats d'une étude sur la toxicité de doses répétées chez les rats indiquent que le polatuzumab védotine pourrait altérer la fonction reproductrice et la fertilité des mâles. Lors d'une étude de 4 semaines sur la toxicité de doses répétées menées chez des rats qui ont reçu des doses hebdomadaires de 2, 6 ou 10 mg/kg de polatuzumab védotine, une

dégénérescence des tubes séminifères des testicules, qui était fonction de la dose et associée à la présence de substances anormales dans la lumière de l'épididyme, a été observée. Les effets observés sur les testicules et l'épididyme n'étaient pas réversibles; ils étaient corrélés à une diminution du poids des testicules et à l'observation d'anomalies macroscopiques (testicules mous et/ou de petite taille) lors de l'autopsie réalisée après la période de récupération chez les mâles ayant reçu des doses ≥ 2 mg/kg (exposition inférieure à celle qui est observée chez les patients recevant la dose recommandée, selon la SSC de la MMAE non conjuguée).

Toxicité pour le développement

Aucune étude menée chez l'animal n'a évalué la tératogénicité du polatuzumab védotine. Toutefois, les effets de la MMAE ont été évalués dans le cadre d'une étude sur le développement embryo-fœtal et la toxicocinétique menée chez le rat. Lors de cette étude, des rates gravides ont reçu 2 doses de 0,2 mg/kg de MMAE par voie i.v. le 6^e et le 13^e jour de la gestation, durant la période de l'organogenèse. Ce traitement par la MMAE à 0,2 mg/kg a entraîné des malformations externes chez les fœtus (protraction de la langue, rotation anormale des membres, laparoschisis et agnathie). L'exposition générale (SSC) des rats à la MMAE administrée à la dose de 0,2 mg/kg correspond à peu près à 50 % de la SSC observée chez des patients ayant reçu la dose recommandée de Polivy, soit 1,8 mg/kg, tous les 21 jours.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **POLIVY**[®]

polatuzumab védotine pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **Polivy** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Polivy** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Infections : des infections graves, engageant le pronostic vital ou fatales, ont été signalées chez des patients traités par Polivy (voir la section *Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Polivy?*).
- Production réduite de cellules sanguines : une diminution grave et sévère des cellules sanguines a été signalée chez des patients traités par Polivy (voir la section *Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Polivy?*)

Pourquoi utilise-t-on Polivy?

Polivy est administré aux adultes n'ayant jamais été traités pour un lymphome à grandes cellules B. Le lymphome à grandes cellules B est un cancer qui se développe à partir des lymphocytes B (ou cellules B), un type de cellules sanguines. Polivy est administré en association avec quatre autres médicaments contre le cancer, soit le rituximab, le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (R-CHP).

Polivy est administré aux adultes ayant déjà été traités pour un lymphome diffus à grandes cellules B qui a réapparu ou qui n'a pas répondu à au moins un traitement antérieur et qui ne peut être traité au moyen d'une greffe de cellules souches. Polivy est administré avec deux autres médicaments, le rituximab et la bendamustine.

Comment Polivy agit-il?

Polivy contient une substance active, le polatuzumab védotine, un agent anticancéreux constitué d'un anticorps monoclonal qui est lié à un médicament capable de détruire les cellules cancéreuses. L'anticorps monoclonal permet au médicament de reconnaître et de détruire les cellules cancéreuses dans l'organisme.

Quels sont les ingrédients de Polivy?

Ingrédient médicamenteux : polatuzumab védotine

Ingrédients non médicamenteux : acide succinique, hydroxyde de sodium, polysorbate 20 et saccharose

Sous quelles formes se présente Polivy?

Poudre pour concentré de solution pour perfusion offerte dans une fiole à usage unique à

30 mg ou à 140 mg (20 mg par ml).

Polivy ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique au polatuzumab ou à l'un des autres composants de ce médicament ou aux composants du contenant.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir Polivy. Informez-le de toutes vos maladies ou de tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez de la fièvre, une toux, une douleur à la poitrine, une sensation de fatigue, une éruption cutanée douloureuse, un mal de gorge, une sensation de brûlure en urinant, une sensation de faiblesse ou un malaise généralisé;
- prenez d'autres médicaments;
- consommez, avez récemment consommé ou prévoyez consommer des pamplemousses ou des produits qui en contiennent;
- ressentez parfois une douleur vive, une douleur pénétrante, une sensation de brûlure, des picotements ou des fourmillements dans les bras ou les jambes;
- avez déjà eu des problèmes de foie; votre médecin analysera votre sang pour vérifier le fonctionnement de votre foie avant et régulièrement pendant le traitement;
- êtes enceinte, pensez que vous pourriez l'être ou prévoyez concevoir.

Autres mises en garde que vous devez connaître

Polivy peut aggraver certaines maladies existantes ou provoquer des effets secondaires. Voir également la section **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Polivy?**

- Des réactions à la perfusion pourraient survenir dans les 24 heures suivant la perfusion; ces réactions comprennent de la fièvre, des frissons, une éruption cutanée ou des problèmes respiratoires. Les patients doivent communiquer avec leur professionnel de la santé s'ils observent des signes ou des symptômes de réaction à la perfusion.
- Toxicité du foie (inflammation ou lésions des cellules du foie susceptibles d'altérer le fonctionnement du foie)
 - Il se peut que les cellules du foie endommagées libèrent certaines substances (enzymes hépatiques et bilirubine) en plus grandes quantités que d'habitude dans la circulation sanguine, ce qui se traduit par des taux élevés de ces substances dans les analyses sanguines. Dans la plupart des cas, vous n'aurez aucun symptôme; mais, si votre peau et le blanc de vos yeux jaunissent (signes de jaunisse), dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé. Ce dernier vous fera passer des analyses sanguines avant le traitement, puis à intervalles réguliers pendant celui-ci, afin de vérifier le fonctionnement de votre foie.
- Infections
 - Les signes et les symptômes d'infection varient d'une personne à l'autre. Prévenez immédiatement votre professionnel de la santé si vous constatez l'apparition de symptômes d'infection parmi les suivants : fièvre, toux, douleur à la poitrine, fatigue, éruption cutanée douloureuse, maux de gorge, sensation de brûlure lorsque vous urinez, sensation de faiblesse ou malaise généralisé.
- Dépression médullaire (état caractérisé par une diminution de la production de cellules sanguines normales, qui aboutit à une diminution du nombre de globules rouges, de globules

blancs et de plaquettes dans le sang). Votre professionnel de la santé vous fera passer des analyses sanguines pour vérifier votre formule sanguine (nombre de cellules sanguines dans le sang).

- Si l'un des symptômes suivants apparaît, dites-le sans tarder à votre médecin : frissons ou tremblements, fièvre, maux de tête, sensation de fatigue, étourdissements, pâleur, saignements inhabituels, ecchymoses (bleus, c.-à-d. saignement sous la peau), saignement qui persiste plus longtemps qu'à l'habitude après une prise de sang ou saignement des gencives.
- Neuropathie périphérique (problèmes liés à un changement de la sensibilité de la peau)
 - Prévenez immédiatement votre professionnel de la santé si vous avez des problèmes liés à un changement dans la sensibilité de votre peau, qui est localisé plus particulièrement à vos mains ou à vos pieds, tel qu'un engourdissement, des picotements, une sensation de brûlure, une douleur, ou encore une gêne ou une faiblesse, ou de la difficulté à marcher.
 - Si vous aviez déjà de tels symptômes avant de commencer à utiliser Polivy, et que vous constatez un changement quelconque pendant le traitement, dites-le sur-le-champ à votre médecin. Il se peut qu'il doive ajuster votre dose (voir la section « Dose habituelle »).
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) (infection du cerveau très rare et potentiellement mortelle)
 - Avisez immédiatement votre professionnel de la santé si vous avez des pertes de mémoire, des difficultés à parler ou à marcher ou des problèmes de vue. Si vous aviez déjà de tels symptômes avant de commencer à utiliser Polivy et que vous constatez un changement quelconque pendant le traitement, dites-le sur-le-champ à votre médecin. Il se peut que vous ayez besoin d'un traitement médical.
- Santé sexuelle
 - Les femmes doivent utiliser une méthode de contraception pendant le traitement par Polivy et pendant 9 mois après l'administration de la dernière dose de ce médicament.
 - Les hommes doivent utiliser une méthode de contraception pendant le traitement par Polivy et pendant 6 mois après l'administration de la dernière dose de ce médicament.
 - Polivy peut altérer la capacité d'un homme de concevoir un enfant.
- Syndrome de lyse tumorale (augmentation inhabituelle du taux de certaines substances chimiques, telles que le potassium et l'acide urique, dans le sang, qui est provoquée par la destruction rapide des cellules cancéreuses pendant le traitement)
 - Votre professionnel de la santé vous fera passer des analyses sanguines pour vérifier si vous avez un syndrome de lyse tumorale.
- Conduite automobile et utilisation de machinerie
 - Il se peut que Polivy ait un effet sur votre capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des outils ou de la machinerie. Si vous avez une réaction à la perfusion ou des lésions nerveuses, ou si vous vous sentez faible, fatigué ou étourdi, ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas d'outils ou de machines tant que cette réaction ne sera pas passée.
- Grossesse
 - Si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous planifiez une grossesse avant ou pendant le traitement, il est important d'en parler à votre médecin, parce que Polivy peut nuire à la santé de votre bébé. Vous ne devez pas utiliser ce médicament si vous êtes enceinte, à moins que vous et votre médecin n'ayez établi que les bienfaits qu'il vous procurera l'emportent sur les risques auxquels pourrait

- être exposé votre bébé à naître.
- Femmes qui allaitent
 - Vous ne devez pas allaiter pendant que vous recevez Polivy et durant au moins 3 mois après la dernière dose.
 - Enfants et adolescents
 - Polivy ne doit pas être administré aux enfants ou aux adolescents âgés de moins de 18 ans, car il n'existe aucune donnée sur son utilisation chez les personnes de ce groupe d'âge.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous peuvent interagir avec Polivy :

- pamplemousse ou produits contenant du pamplemousse.

Comment prendre Polivy?

Polivy s'administre sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans l'administration de traitements du cancer.

Avant de recevoir Polivy, on vous donnera des médicaments pour aider à prévenir la fièvre et des réactions allergiques.

Polivy est injecté par perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine. Cette perfusion dure 90 minutes pour la dose initiale et 30 minutes pour les doses suivantes.

Dose habituelle

La dose de Polivy est établie en fonction de votre poids corporel. La dose initiale habituelle de ce médicament est de 1,8 mg par kilogramme de poids corporel.

Si vous avez des symptômes de douleur ou d'engourdissement des nerfs ou de la peau, il se peut que votre médecin réduise votre dose à 1,4 mg par chaque kilogramme de poids corporel.

Patients n'ayant jamais été traités

Vous recevrez 6 cycles de traitement par Polivy avec quatre autres médicaments, soit le rituximab, le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (R-CHP). Chaque cycle dure 21 jours.

Patients ayant déjà été traités

Vous recevrez 6 cycles de traitement par Polivy avec deux autres médicaments, le rituximab et la bendamustine. Chaque cycle dure 21 jours.

Surdose

Si vous pensez avoir reçu une trop grande quantité de Polivy, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous ratez un rendez-vous pris pour l'administration de Polivy, prenez-en un autre sur-le-champ. Pour que le traitement exerce pleinement ses effets, il faut absolument éviter de sauter des doses.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Polivy?

Lorsque vous recevez Polivy, vous pouvez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre/recevoir le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Diminution du nombre de globules blancs, qui peut accroître le risque d'infection - symptômes possibles : fièvre, frissons, maux de gorge, toux		✓	
FRÉQUENT			
Fièvre - symptômes : fièvre, frissons, maux de tête, courbatures, perte d'appétit		✓	
Infection pulmonaire - symptômes possibles : toux, fièvre, frissons, essoufflement, difficulté à respirer, douleur à la poitrine		✓	
Faible nombre de globules rouges - symptômes possibles : fatigue, battements cardiaques anormalement rapides, essoufflement, difficulté de concentration, étourdissements, pâleur de la peau, crampes dans les jambes		✓	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre/recevoir le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
Saignement dans le tube digestif - symptômes possibles : fatigue, battements cardiaques anormalement rapides, essoufflement, difficulté de concentration, étourdissements, pâleur de la peau, crampes dans les jambes, présence de sang dans les selles ou dans les vomissements		✓	
Infection grave - symptômes possibles : respiration rapide, confusion, fièvre, frissons, température corporelle très basse, diminution de la fréquence des mictions (fait d'uriner) par rapport à la normale, pouls rapide, nausées (envie de vomir), vomissements, diarrhée		✓	
Faible nombre de plaquettes - symptômes possibles : saignements sous la peau qui ressemblent à de petits points rouges ou mauves sur la peau, saignement externe ou interne (à l'intérieur du corps), présence de sang dans l'urine ou dans les selles		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation des produits de santé en :

- visitant la page Web sur la [Déclaration des réactions indésirables](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir des renseignements sur la manière de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Polivy sera conservé à l'hôpital ou à la clinique par des professionnels de la santé. Les conditions de conservation à respecter sont énumérées ci-dessous :

- Gardez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date d'expiration écrite sur la boîte après « EXP ». La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.
- Conservez le produit au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).
- Ne le congelez pas.
- Ne l'agitez pas.
- Laissez le contenant dans la boîte pour le protéger de la lumière.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ni les ordures ménagères. Votre professionnel de la santé se chargera de mettre au rebut convenablement tout médicament dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

Pour obtenir plus de renseignements sur Polivy :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme les Renseignements destinés aux patients, sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant à www.rochecanada.com ou en composant le 1-888-762-4388.

Le présent feuillet a été rédigé par Hoffmann-La Roche Limited/Limitée.

POLIVY® est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG, utilisée sous licence.

©2023, Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

Dernière révision : 20 janvier 2023