

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Polivy 30 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.
Polivy 140 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Polivy 30 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 30 mg de polatuzumab vedotina.

Tras la reconstitución, cada ml contiene 20 mg de polatuzumab vedotina.

Polivy 140 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

Cada vial de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 140 mg de polatuzumab vedotina.

Tras la reconstitución, cada ml contiene 20 mg de polatuzumab vedotina.

Polatuzumab vedotina es un anticuerpo conjugado, compuesto por el agente antimetabólico monometil auristatina E (MMAE) conjugado de forma covalente con un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD79b (inmunoglobulina G1 [IgG1] humanizada recombinante, producido en células del ovario del hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante).

Excipientes con efecto conocido

Cada vial de Polivy 30 mg contiene 1,8 mg de polisorbato 20.

Cada vial de Polivy 140 mg contiene 8,4 mg de polisorbato 20.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

Polvo liofilizado de color blanco a blanco grisáceo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Polivy en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (R-CHP) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) que no han recibido tratamiento previo.

Polivy en combinación con bendamustina y rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) en recaída o /refractario que no sean candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas.

4.2 Posología y modo de administración

Polivy sólo se debe administrar bajo supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes oncológicos.

Posología

Lifoma B difuso de células grandes

Pacientes no tratados previamente

La dosis recomendada de Polivy es de 1,8 mg/kg, administrada en forma de perfusión intravenosa cada 21 días, en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (R-CHP) durante 6 ciclos. Polivy rituximab, ciclofosfamida y doxorubicina, se pueden administrar en cualquier orden en el Día 1 después de la administración de prednisona. Prednisona se administra los Días 1-5 de cada ciclo. En los Ciclos 7 y 8 se administra rituximab en monoterapia.

Consulte el Resumen de las Características del Producto (SmPC) para mayor información acerca de los productos administrados en combinación con Polivy para pacientes con LBDCG no tratados previamente.

Pacientes en recaída o refractarios

La dosis recomendada de Polivy es de 1,8 mg/kg, administrada en forma de perfusión intravenosa cada 21 días, en combinación con bendamustina y rituximab durante 6 ciclos. Polivy, bendamustina y rituximab se pueden administrar en cualquier orden en el Día 1 de cada ciclo. La dosis recomendada de bendamustina cuando se administra con Polivy es de 90 mg/m²/día los Días 1 y 2 de cada ciclo y la dosis recomendada de rituximab es de 375 mg/m² el Día 1 de cada ciclo. Debido a la experiencia clínica limitada en pacientes tratados con 1,8 mg/kg de Polivy en una dosis total de > 240 mg, se recomienda no exceder la dosis de 240 mg/ciclo.

Pacientes no tratados previamente y pacientes en recaída o refractarios

Si los pacientes no han recibido premedicación previa a la administración de Polivy, se debe administrar un antihistamínico y un antipirético.

Retrasos u omisiones de dosis

Si se omite una dosis planificada de Polivy se debe administrar lo antes posible, y el calendario de administración se debe ajustar para mantener un intervalo de 21 días entre las dosis.

Modificación de la dosis

La velocidad de perfusión de Polivy se debe ralentizar o interrumpir si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la perfusión. Se debe interrumpir de forma inmediata y definitiva la administración de Polivy si el paciente experimenta una reacción potencialmente mortal.

Existen diferentes modificaciones de dosis para Polivy en pacientes con LBDCG no tratados previamente y en pacientes en recaída o refractarios.

A continuación, en la Tabla 1 se presenta la modificación de la dosis en caso de neuropatía periférica (ver sección 4.4).

Tabla 1 Modificación de la dosis de Polivy en caso de neuropatía periférica (NP)

Indicación	Gravedad de la NP el Día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis
LBDCG no tratados previamente	Grado 2 ^a	Neuropatía sensitiva: • Reducir la dosis de Polivy a 1,4 mg/kg. • Si el Grado 2 persiste o reaparece el Día 1 de ciclos posteriores, reducir la dosis de Polivy a 1,0 mg/kg. Si con una dosis de 1,0 mg/kg presenta Grado 2, el Día 1 de ciclos posteriores, discontinuar la administración de Polivy. Neuropatía motora: • Interrumpir la administración de Polivy hasta mejoría a Grado ≤ 1. • Reiniciar la administración de Polivy en el siguiente ciclo con una dosis de 1,4 mg/kg. • Si con una dosis de 1,4 mg/kg, presenta Grado 2 el Día 1 de ciclos posteriores, interrumpir la administración de Polivy hasta mejoría a Grado ≤ 1. Reiniciar la administración de Polivy a una dosis de 1,0 mg/kg. • Si con una dosis de 1,0 mg/kg, presenta Grado 2, el Día 1 de ciclos posteriores, interrumpir la administración de Polivy. Si la neuropatía sensitiva y motora son concurrentes, siga la recomendación más restrictiva de las anteriores.
	Grado 3 ^a	Neuropatía sensitiva: • Interrumpir la administración de Polivy hasta mejoría a Grado ≤ 2. • Reducir la dosis de Polivy a 1,4 mg/kg. • Si aparece con una dosis de 1,4 mg/kg, reducir la dosis de Polivy a 1,0 mg/kg. Si aparece con una dosis de 1,0 mg/kg, discontinuar la administración de Polivy. Neuropatía motora: • Interrumpir la administración de Polivy hasta que mejore a Grado ≤ 1. • Reiniciar la administración de Polivy en el siguiente ciclo con una dosis de 1,4 mg/kg. • Si con una dosis de 1,4 mg/kg presenta un Grado 2-3, interrumpir la dosis de Polivy hasta que mejore a un Grado ≤ 1. Reiniciar Polivy con una dosis de 1,0 mg/kg. • Si con una dosis de 1,0 mg/kg presenta Grado 2-3, interrumpir la administración de Polivy. Si las neuropatía sensitiva y motora son concurrentes, siga la recomendación más restrictiva de las anteriores.
	Grado 4	Discontinuar la administración de Polivy.
LBDCG R/R	Grado 2-3	Interrumpir la administración de Polivy hasta que mejore a Grado ≤ 1. Si se recuperó a Grado ≤ 1 el Día 14 o antes, reiniciar Polivy a una dosis reducida permanentemente de 1,4 mg/kg. Si se ha producido una reducción previa de la dosis a 1,4 mg/kg, interrumpir la administración de Polivy. Si no se recupera a Grado ≤ 1 en el Día 14 o antes, discontinuar la administración de Polivy.
	Grado 4	Discontinuar la administración de Polivy.

^a se puede continuar administrando R-CHP.

Para modificaciones de la dosis para controlar la mielosupresión (sección 4.4), ver Tabla 2 a continuación.

Tabla 2 Modificación de la dosis de Polivy, quimioterapia y rituximab para controlar la mielosupresión

Indicación	Gravedad de la mielosupresión el Día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis
LBDCG no tratados previamente	Neutropenia Grado 3-4	Interrumpir todo el tratamiento hasta que el RAN* se recupere a $> 1000/\mu\text{L}$. Si el RAN se recupera a $> 1000/\mu\text{L}$ el Día 7 o antes, reanudar todo el tratamiento sin reducción de la dosis. Si el RAN se recupera a $> 1000/\mu\text{L}$ después del Día 7: • reanudar todo el tratamiento; considerar una reducción de la dosis de ciclofosfamida y/o doxorubicina en un 25-50%. • si la ciclofosfamida y/o la doxorubicina ya se han reducido en un 25%, considere reducir uno o ambos agentes al 50%.
	Trombocitopenia de Grado 3-4	Interrumpir todo el tratamiento hasta que las plaquetas se recuperen a $> 75.000/\mu\text{L}$. Si las plaquetas se recuperan a $> 75.000/\mu\text{L}$ el Día 7 o antes, reanudar todo el tratamiento sin reducción de la dosis. Si las plaquetas se recuperan a $> 75.000/\mu\text{L}$ después del Día 7: • reanudar todo el tratamiento; considerar una reducción de la dosis de ciclofosfamida y/o doxorubicina en un 25-50%. • si la ciclofosfamida y/o la doxorubicina ya se han reducido en un 25 %, considere reducir uno o ambos agentes al 50 %.

Indicación	Gravedad de la mielosupresión el Día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis
LBDCG R/R	Neutropenia Grado 3-4 ¹	Interrumpir todo el tratamiento hasta que el RAN se recupere a $> 1000/\mu\text{L}$. Si el RAN se recupera a $> 1000/\mu\text{L}$ el Día 7 o antes, reanudar todo el tratamiento sin reducción adicional de la dosis. Si el RAN se recupera a $> 1000/\mu\text{L}$ después del Día 7: reiniciar todo el tratamiento con una reducción de la dosis de bendamustina de 90 mg/m^2 a 70 mg/m^2 o 70 mg/m^2 a 50 mg/m^2.
	Trombocitopenia de Grado 3-4 ¹	Interrumpir todo el tratamiento hasta que las plaquetas se recuperen a $> 75.000/\mu\text{L}$. Si las plaquetas se recuperan a $> 75.000/\mu\text{L}$ el Día 7 o antes, reanudar todo el tratamiento sin reducción de la dosis. Si las plaquetas se recuperan a $> 75.000/\mu\text{L}$ después del Día 7: - reiniciar todo el tratamiento con una reducción de la dosis de bendamustina desde 90 mg/m^2 a 70 mg/m^2 o 70 mg/m^2 a 50 mg/m^2. - si ya ha habido una reducción de la dosis de bendamustina a 50 mg/m^2, interrumpir todo el tratamiento.

¹Si la causa principal se debe al linfoma, puede no ser necesaria la reducción de la dosis de bendamustina.

*RAN: recuento absoluto de neutrófilos

Para modificación de la dosis para controlar las reacciones relacionadas con la perfusión (sección 4.4), ver Tabla 3 a continuación.

Tabla 3: Modificación de la dosis de Polivy debido a reacciones relacionadas con la perfusión (RRPs)

Indicación	Gravedad de RRP el Día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis
LBDCG no tratados previamente y LBDCG R/R	RRP Grado 1–3	Interrumpir la perfusión de Polivy y administrar tratamiento de soporte. Con la aparición de sibilancias de Grado 3, broncoespasmo o urticaria generalizada, interrumpir permanentemente el tratamiento con Polivy. Para sibilancias o urticaria de Grado 2 recurrentes, o en caso de recurrencia de cualquier síntoma de Grado 3, interrumpir permanentemente el tratamiento con Polivy. Tras la resolución completa de los síntomas, la perfusión puede reanudarse al 50% de la velocidad alcanzada antes de la interrupción. En ausencia de síntomas relacionados con la perfusión, la velocidad de perfusión puede incrementarse en incrementos de 50 mg/hora cada 30 minutos. En el siguiente ciclo, perfundir Polivy durante 90 minutos. Si no se produce una reacción relacionada con la perfusión, se pueden administrar perfusiones posteriores durante 30 minutos. Administrar premedicación para todos los ciclos.
	RRP Grado 4	Interrumpir la perfusión Polivy inmediatamente. Administrar tratamiento de soporte. Discontinuar Polivy permanentemente.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste la dosis de Polivy en pacientes de ≥ 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis de Polivy en pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCL) ≥ 30 ml/min. No hay datos disponibles de recomendación de dosis para pacientes con un CrCL < 30 ml/min.

Insuficiencia hepática

Se debe evitar la administración de Polivy en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (bilirrubina superior a 1,5 veces el límite superior de la normalidad [LSN]).

No se requiere un ajuste de dosis de carga cuando se administra Polivy en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina mayor que LSN menor o igual a 1,5 x LSN o aspartato transaminasa [AST] mayor que LSN).

En la población estudiada con insuficiencia hepática leve (definida como AST o ALT $> 1,0$ a $2,5 \times$ LSN o bilirrubina total $> 1,0$ a $1,5 \times$ LSN), el aumento de no mas del 40% en la exposición de MMAE no conjugado, no se consideró clínicamente relevante.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Polivy se administra por vía intravenosa.

La dosis inicial de Polivy se debe administrar como una perfusión intravenosa de 90 minutos. Debido a posibles RRP/reacciones de hipersensibilidad se debe vigilar estrechamente a los pacientes durante la perfusión y durante al menos 90 minutos después de la completar la dosis inicial.

Si la perfusión inicial fue bien tolerada, la dosis posterior de Polivy se puede administrar como una perfusión de 30 minutos. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes durante la perfusión y durante al menos 30 minutos después de la finalización de la perfusión.

Polivy debe ser reconstituido y diluido utilizando una técnica aséptica bajo la supervisión de un profesional sanitario. Se debe administrar como una perfusión intravenosa utilizando una vía específica con un filtro estéril en línea, o complementario, apirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 o 0,22 micras) y con catéter. Polivy no se deben administrar en perfusión rápida o en bolo intravenoso.

Para consultar las instrucciones sobre la reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Precauciones antes de manipular o administrar el producto

Polivy contiene un componente citotóxico unido covalentemente al anticuerpo monoclonal. Siga el procedimiento de manipulación y eliminación adecuado (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Infecciones graves activas (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Mielosupresión

Se han notificado casos de neutropenia y neutropenia febril grave e intensa en pacientes tratados con Polivy desde el primer ciclo de tratamiento. Se debe considerar la administración profiláctica con un factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) ya que fue uno de los requerimientos durante el desarrollo clínico. Polivy también puede producir trombocitopenia o anemia de Grado 3 o 4. Se deben realizar un hemograma completo antes de cada dosis de Polivy. Se debe considerar una monitorización con pruebas de laboratorio más frecuente y/o el retraso o la interrupción de la administración de Polivy en pacientes con neutropenia y/o trombocitopenia de Grado 3 y/o 4 (ver sección 4.2).

Neuropatía periférica (NP)

Se ha notificado casos de NP en pacientes tratados con Polivy desde el primer ciclo de tratamiento, y el riesgo aumenta con las siguientes dosis. Los pacientes con NP preexistente podrían experimentar un empeoramiento. La NP notificada con el tratamiento con Polivy es principalmente neuropatía periférica sensitiva. Sin embargo, también se ha notificado NP motora y sensitivo-motora. Los pacientes deben ser monitorizados ante posibles síntomas de NP como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, disestesia, dolor neuropático, sensación de quemazón, debilidad muscular o alteración de la marcha. Los pacientes que experimenten una nueva NP o un empeoramiento de la misma, podrían requerir un retraso, reducción o interrupción de la dosis de Polivy (ver sección 4.2).

Infecciones

Se han notificado infecciones graves, potencialmente mortales o mortales, incluyendo infecciones oportunistas, como neumonía (incluyendo *Pneumocystis jirovecii* y otras neumonías fúngicas), bacteriemia, septicemia, infección por herpes e infección por citomegalovirus en pacientes tratados con Polivy (ver sección 4.8). Se han notificado casos de reactivación de infecciones latentes. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados durante el tratamiento ante posibles signos de infecciones bacterianas, fúngicas o víricas y recibir atención médica si aparecen signos o síntomas. Se debe considerar profilaxis antiinfecciosa durante todo el tratamiento con Polivy.

Polivy no se debe administrar en presencia de una infección activa. Se debe interrumpir la administración de Polivy y cualquier quimioterapia concomitante en pacientes que desarrollen infecciones graves.

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Polivy no se ha estudiado en pacientes con VIH. Para la administración concomitante con inhibidores de CYP3A, ver sección 4.5.

Inmunizaciones

No se deben administrar vacunas vivas o atenuadas durante el tratamiento. No se han realizado estudios en pacientes que habían recibido una vacuna viva recientemente.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

Se ha notificado LMP con el tratamiento con Polivy (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados ante nuevas o empeoramiento de manifestaciones neurológicas, cognitivas o conductuales indicativas de LMP. Se debe interrumpir la administración de Polivy y cualquier quimioterapia concomitante si hay sospecha de la presencia de LMP e interrumpir de forma definitiva el tratamiento si se confirma el diagnóstico.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Los pacientes con elevada carga tumoral y tumores de rápida proliferación pueden tener un mayor riesgo de padecer el SLT. Se deben adoptar las medidas adecuadas según las guías locales antes del tratamiento con Polivy. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados ante un posible SLT durante el tratamiento con Polivy.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Polivy puede causar RRP, incluidos los casos graves. Se han producido RRP retardadas hasta 24 horas después de haber recibido Polivy. Se debe administrar un antihistamínico y antipirético antes de la administración de Polivy, y se debe vigilar estrechamente a los pacientes durante la perfusión. Si se produce una RRP, se debe interrumpir la perfusión y se debe iniciar un tratamiento médico adecuado (ver sección 4.2).

Toxicidad embriofetal

Basado en el mecanismo de acción y los estudios preclínicos, Polivy puede ser perjudicial para el feto cuando se administra a una mujer embarazada (ver sección 5.3). Se debe advertir a las mujeres embarazadas sobre el riesgo para el feto.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil del uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Polivy y durante al menos 9 meses después de la última dosis (ver sección 4.6). Se debe advertir a los pacientes varones con parejas en edad fértil que deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Polivy y durante al menos 6 meses después de la última dosis (ver sección 4.6).

Fertilidad

En estudios preclínicos, polatuzumab vedotina ha mostrado toxicidad testicular y puede afectar a la función reproductiva y la fertilidad (ver sección 5.3). Por lo tanto, a los varones que están siendo tratados con este medicamento se les recomienda tener muestras de espermatozoides congeladas y almacenadas antes del tratamiento (ver sección 4.6).

Edad avanzada

De los 435 pacientes con LBDCG no tratados previamente con Polivy en combinación con R-CHP en el estudio GO39942, 227 (52,2%) tenían ≥ 65 años de edad. Los pacientes de ≥ 65 años presentaron una incidencia de reacciones adversas graves del 39,2% y del 28,4% en pacientes de < 65 años. Se observó una incidencia similar de reacciones adversas graves en pacientes de edad avanzada en el grupo de tratamiento con R-CHOP.

De los 151 pacientes con LBDCG tratados previamente con Polivy en combinación con bendamustina y rituximab (BR), incluidos en el estudio GO29365, 103 pacientes (68%) tenían ≥ 65 años de edad. Los pacientes ≥ 65 años presentaron una incidencia similar de reacciones adversas graves (55%) en comparación con los pacientes de < 65 años (56%). Los estudios clínicos de Polivy no incluyeron un número suficiente de pacientes de ≥ 65 años para determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes.

Toxicidad hepática

En pacientes tratados con Polivy, se han producido casos graves de toxicidad hepática que fueron compatibles con daño hepatocelular, incluyendo aumento de concentraciones de transaminasas y/o de bilirrubina (ver sección 4.8). Si existe una enfermedad hepática anterior, elevación del valor inicial de las enzimas hepáticas y la utilización de medicamentos concomitantes pueden aumentar el riesgo. Deben monitorizarse las concentraciones de enzimas hepáticas y de bilirrubina (ver sección 4.2).

Lesión por extravasación en el lugar de la perfusión

Se han observado lesiones cutáneas y de tejidos blandos tras la administración de polatuzumab vedotina desde unas horas hasta semanas después de producirse una extravasación (ver sección 4.8). Asegúrese de tener un buen acceso venoso antes de iniciar la administración de Polivy y vigile la posible extravasación en el lugar de la perfusión durante la administración. Si se produce extravasación, detenga la perfusión, controle el daño tisular y actúe de acuerdo con las guías clínicas locales.

En base a la decisión clínica, la dosis restante se puede administrar en la otra extremidad. Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, está esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene polisorbato 20. Cada vial de Polivy 30 mg polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 1,8 mg de polisorbato 20. Cada vial de Polivy 140 mg polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 8,4 mg de polisorbato 20, que equivale a 1,2 mg/ml. Polisorbato 20 puede causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos específicos de interacción farmacológica con polatuzumab vedotina en seres humanos.

Interacciones farmacológicas con medicamentos concomitantes que son inhibidores, inductores o sustratos de CYP3A y medicamentos concomitantes que son inhibidores de P-gp.

Según las simulaciones del modelo farmacocinético basado en la fisiología (PBPK) del MMAE liberado de polatuzumab vedotina, los inhibidores potentes del CYP3A y P-gp (p. ej., ketoconazol) pueden aumentar el área bajo la curva (AUC) del MMAE no conjugado en un 48 %. Se recomienda precaución en caso de tratamientos concomitantes con inhibidores del CYP3A. Los pacientes que reciben inhibidores potentes del CYP3A de forma concomitante (p. ej. boceprevir, claritromicina, cobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol) deben ser monitorizados de manera más exhaustiva ante posibles signos de toxicidad.

No se prevé que el MMAE no conjugado altere la AUC de los medicamentos concomitantes que son sustratos de CYP3A (p. ej., midazolam).

Los inductores potentes de CYP3A4 (p. ej. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) pueden reducir la exposición del MMAE no conjugado.

Interacciones farmacológicas de rituximab, bendamustina, ciclofosfamida y doxorubicina en combinación con polatuzumab vedotina.

La farmacocinética (FC) de rituximab, bendamustina, ciclofosfamida y doxorubicina no se ve afectada por la administración concomitante de polatuzumab vedotina. La administración concomitante de rituximab se asocia con el aumento de AUC plasmático de MMAE conjugado con anticuerpo (acMMAE) en un 24 % y la disminución del AUC plasmático del MMAE no conjugado en un 37 %, basándose en el análisis de la FC poblacional. El AUC en plasma de acMMAE y MMAE no conjugado para Polivy más R-CHP está en línea con otros estudios de Polivy. No es necesario un ajuste de dosis.

Bendamustina no afecta el AUC plasmático del acMMAE ni del MMAE no conjugado.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en mujeres y varones

Mujeres

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con polatuzumab vedotina y durante al menos 9 meses después de recibir la última dosis.

Varones

Se debe advertir a los pacientes varones con parejas en edad fértil de deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con polatuzumab vedotina y durante al menos 6 meses después de la última dosis.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Polivy en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Según el mecanismo de acción y los estudios preclínicos, polatuzumab vedotina puede ser perjudicial para el feto cuando se administra a una mujer embarazada. En mujeres en edad fértil se debe realizar un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento. No se recomienda utilizar Polivy durante el embarazo, ni en ninguna mujer en edad fértil que no utilice métodos anticonceptivos a menos que el posible beneficio para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si polatuzumab vedotina o sus metabolitos se excreta por la leche materna. No se puede excluir el riesgo para lactantes. Las mujeres deben suspender la lactancia durante el tratamiento con Polivy y durante al menos 3 meses desde la última dosis administrada.

Fertilidad

En estudios preclínicos, polatuzumab vedotina ha mostrado toxicidad testicular y puede afectar a la función reproductiva y la fertilidad (ver sección 5.3). Por lo tanto, a los varones que están siendo tratados con este medicamento se les recomienda tener muestras de esperma congeladas y almacenadas antes del tratamiento. Se recomienda a los hombres que reciben tratamiento con Polivy que no tengan descendencia durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

La influencia de Polivy sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Pueden producirse RRP, NP, fatiga y mareos durante el tratamiento con Polivy (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Polivy se ha evaluado en 435 pacientes en el Estudio GO39942 (POLARIX). Se identificaron las RAM descritas en la sección 4.8:

- durante el tratamiento y seguimiento de pacientes con LBDCG no tratados previamente del ensayo clínico pivotal GO39942 (POLARIX), que recibieron Polivy más R-CHP (n=435) o R-CHOP (n=438). En el grupo de Polivy más R-CHP, el 91,7% recibió 6 ciclos de Polivy frente al 88,5% de los pacientes que recibieron 6 ciclos de vincristina en el grupo de R-CHOP.

En pacientes con LBDCG no tratados previamente con Polivy más R-CHP:

- Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) notificadas con mayor frecuencia ($\geq 30\%$) en pacientes tratados con Polivy más R-CHP para LBDCG no tratado previamente fueron neuropatía periférica (52,9%), náuseas (41,6%), neutropenia (38,4%), y diarrea (30,8%).
- Se notificaron reacciones adversas graves en el 24,1% de los pacientes tratados con Polivy más R-CHP.
- Las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron neutropenia febril (10,6%) y neumonía (5,3%).
- La RAM que condujo a la interrupción del régimen de tratamiento en $> 1\%$ de los pacientes tratados con Polivy más R-CHP fue neumonía (1,1%).

La seguridad de Polivy se ha evaluado en 151 pacientes en el Estudio GO29365. Se identificaron las RAMs descritas en la sección 4.8:

- durante el tratamiento y el seguimiento en el ensayo clínico pivotal GO29365 de pacientes con LBDCG tratados previamente (n=151). Esto incluye pacientes de la fase de preinclusión (n = 6), pacientes aleatorizados (n = 39), y pacientes incluidos en la cohorte de extensión (n=106) que

recibieron Polivy más BR en comparación con los pacientes aleatorizados (n = 39) que recibieron BR en monoterapia. Los pacientes en los grupos de tratamiento recibieron una media de 5 ciclos de tratamiento, mientras que los pacientes aleatorizados en el grupo comparador recibieron una media de 3 ciclos de tratamiento.

En pacientes con LBDCG tratados previamente, tratados con Polivy más BR:

- Las RAMs (todos los grados) notificadas con mayor frecuencia ($\geq 30\%$) en pacientes tratados con Polivy más BR para LBDCG tratados previamente fueron neutropenia (45,7%), diarrea (35,8%), náuseas (33,1%), trombocitopenia (32,5%), anemia (31,8%) y neuropatía periférica (30,5%).
- Se notificaron reacciones adversas graves en el 41,7% de los pacientes tratados con Polivy más BR.
- Las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron neutropenia febril (10,6%), sepsis (9,9%), neumonía (8,6%), y fiebre (7,9%).
- La RAM que condujo a la interrupción del régimen de tratamiento en $> 5\%$ de los pacientes tratados con Polivy más BR fue trombocitopenia (7,9%).

Tabla de RAMs notificadas en el ensayo clínico

En la Tabla 4 se presentan las RAMs en 586 pacientes tratados con Polivy. A continuación se presentan las RAMs de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA y categorías de frecuencia. La categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa al fármaco se basa en la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) muy raras ($< 1/10,000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en el orden de disminución de gravedad.

Tabla 4 Lista tabulada de las RAM al medicamento observadas en pacientes tratados con Polivy en ensayos clínicos

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	neumonía ^a , infección del tracto respiratorio superior
Frecuentes	sepsis ^a , infección por herpes ^a , infección por citomegalovirus, infección del tracto urinario ^c
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	neutropenia febril, neutropenia trombocitopenia, anemia, leucopenia
Frecuentes	linfopenia, pancitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	hipopotasemia, disminución del apetito
Frecuentes	hipocalcemia, hipoalbuminemia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	neuropatía periférica
Frecuentes	mareos
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	visión borrosa ^b

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	tos
Frecuentes	neumonitis, disnea ^c
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea, náuseas, estreñimiento, vómitos, mucositis ^c , dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	alopecia ^c
Frecuentes	prurito, infecciones de la piel ^c , sarpullido ^c , piel seca ^c
Trastornos musculoesqueléticos	
Frecuentes	artralgia, mialgia ^c
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fiebre, fatiga, astenia
Frecuentes	edema periférico ^c , escalofríos
Poco frecuentes	extravasación en el lugar de la perfusión
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	pérdida de peso
Frecuentes	elevación de la lipasa ^b , hipofosfatemia
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	aumento de las transaminasas
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	
Muy frecuentes	reacciones relacionadas con la perfusión

^a RAM asociada con desenlace mortal.

^b RAMs observadas solo en LBDCG en recaída o refractario.

^c RAMs observadas solo en LBDCG no tratado previamente.

Las RAMs enumeradas se observaron tanto en LBDCG no tratado previamente como en LBDCG recidivante o refractario, excepto cuando se indique con notas al pie.

Reacciones adversas al medicamento raras y muy raras: ninguna.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Mielosupresión

En un estudio controlado con placebo GO39942 (POLARIX), el 0,5% de los pacientes del grupo de Polivy más R-CHP interrumpieron el tratamiento del estudio debido a la neutropenia. Ningún paciente interrumpió el tratamiento del estudio en el grupo R-CHOP debido a neutropenia. Los acontecimientos de trombocitopenia dieron lugar a la interrupción del tratamiento del estudio en el 0,2% de los pacientes del grupo de Polivy más R-CHP en comparación frente a ningún paciente del grupo de R-CHOP. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a anemia en el grupo de Polivy más R-CHP o en el grupo de R-CHOP.

En un estudio abierto GO29365 el 4 % de los pacientes en los grupos de Polivy más BR interrumpieron el tratamiento con Polivy debido a neutropenia, en comparación con el 2,6 % de los pacientes en el grupo de BR. Los casos de trombocitopenia provocaron la interrupción del tratamiento en el 7,9 % de los pacientes en los grupos de Polivy más BR y el 5,1 %, en el grupo de BR. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a anemia en ninguno de los dos grupos. En los grupos de Polivy más BR, se notificaron neutropenia, trombocitopenia y anemia de Grado 3 o superior en el 40,4%, 25,8% y 12,6% de los pacientes, respectivamente.

Neuropatía periférica (NP)

En un estudio controlado con placebo GO39942 (POLARIX), en el grupo de Polivy más R-CHP se notificó NP de Grados 1, 2 y 3 en el 39,1%, 12,2% y 1,6% de los pacientes respectivamente. En el grupo de R-CHOP, se notificaron casos de NP de Grados 1, 2 y 3 en el 37,2 %, 15,5 % y 1,1 % de los pacientes, respectivamente. No se notificaron casos de NP de Grado 4-5 en el grupo de Polivy más R-CHP ni en el brazo de R-CHOP. El 0,7% de los pacientes interrumpieron el tratamiento del estudio en el grupo de Polivy más R-CHP debido a NP en comparación con el 2,3% en el grupo de R-CHOP. El 4,6% de los pacientes en el grupo de Polivy más R-CHP tuvo una reducción de la dosis del tratamiento del estudio debido a la NP en comparación con el 8,2% en el grupo de R-CHOP. En el grupo de Polivy más R-CHP, la mediana de tiempo hasta el inicio del primer caso de NP fue de 2,27 meses en comparación con 1,87 meses en el grupo de R-CHOP. Los eventos de NP se resolvieron en el 57,8% de los pacientes en el grupo de R-CHP a partir de la fecha de corte de datos clínicos en comparación con el 66,9% en el grupo de R-CHOP. La mediana de tiempo hasta la resolución de la neuropatía periférica fue de 4,04 meses en el grupo de Polivy más R-CHP en comparación con los 4,6 meses en el grupo de R-CHOP.

En un estudio abierto GO29365, en los grupos de Polivy más BR, se notificó NP de Grado 1 y NP de Grado 2 en 15,9% y el 12,6% de los pacientes, respectivamente. En el grupo de BR, se notificaron eventos de NP de Grado 1 y 2 en 2,6% y 5,1% de los pacientes, respectivamente. En los grupos de Polivy más BR se notificó un caso de NP de Grado 3 y no se notificó ningún caso de NP en el grupo de BR. No se notificaron casos de NP de Grado 4-5 ni en los grupos de Polivy más BR, ni en el grupo de BR. El 2,6% de los pacientes interrumpió el tratamiento con Polivy debido a NP y el 2,0 % de los pacientes tuvo una reducción de la dosis de Polivy debido a NP. Ninguno de los pacientes en el grupo de BR interrumpió el tratamiento ni tuvo reducciones de la dosis debido a NP. En los grupos de Polivy más BR, la mediana de tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento de NP fue de 1,6 meses y el 39,1 % de los pacientes con acontecimientos de NP notificaron la resolución del acontecimiento.

Infecciones

En un estudio controlado con placebo GO39942 (POLARIX), se notificaron infecciones, incluida neumonía y otros tipos de infecciones, en el 49,7% de los pacientes en el grupo de Polivy más R-CHP y en el 42,7% de los pacientes en el grupo de R-CHOP. Se produjeron infecciones de Grado 3-4 en el 14,0% de los pacientes en el grupo de Polivy más R-CHP y en el 11,2% de los pacientes en el grupo de R-CHOP. En el grupo de Polivy más R-CHP, se notificaron infecciones graves en el 14,0% de los pacientes y se notificaron infecciones mortales en el 1,1% de los pacientes. En el grupo de R-CHOP, se notificaron infecciones graves en el 10,3% de los pacientes y se notificaron infecciones mortales en el 1,4% de los pacientes. 7 pacientes (1,6%) en el grupo de Polivy más R-CHP interrumpieron el tratamiento debido a una infección en comparación con 10 pacientes (2,3%) en el grupo de R-CHOP.

En un estudio abierto GO29365 se notificaron infecciones, que incluyen neumonía y otros tipos de infecciones, en el 48,3 % de los pacientes en los grupos de Polivy más BR y en el 51,3 % de los pacientes en el grupo de BR. En los grupos de Polivy más BR se notificaron infecciones graves en el 27,2 % de los pacientes e infecciones mortales en el 6,6 %. En el grupo de BR se notificaron infecciones graves en el 30,8 % de los pacientes e infecciones mortales en el 10,3 %. Cuatro pacientes (2,6 %) en los grupos de Polivy más BR interrumpieron el tratamiento debido a infección, en comparación con 2 pacientes (5,1 %) en el grupo de BR.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

En un estudio controlado con placebo GO39942 (POLARIX), no se notificaron casos de LMP.

En un estudio abierto GO29365 se produjo un caso de LMP, que fue mortal, en un paciente tratado con Polivy más bendamustina y obinutuzumab. Este paciente había recibido tres líneas de tratamiento previas incluyendo anticuerpos anti-CD20.

Toxicidad hepática

En un estudio controlado con placebo GO39942 (POLARIX), se notificó toxicidad hepática en 10,6% de los pacientes en el grupo de Polivy más R-CHP y en 7,3% de los pacientes en el grupo de R-CHOP. En el grupo de Polivy más R-CHP, la mayoría de los eventos fueron de Grado 1-2 (8,7%); se notificaron eventos de Grado 3 en 1,8% de los pacientes. No hubo eventos de Grado 4 o 5. Se informaron eventos de toxicidad hepática grave en 1 paciente (0,2%) y fueron reversibles.

En otro estudio se notificaron dos casos de toxicidad hepática grave (daño hepatocelular y esteatosis hepática) que fueron reversibles.

Toxicidad gastrointestinal

En un estudio controlado con placebo GO39942 (POLARIX), se notificaron casos de toxicidad gastrointestinal en 76,1% de los pacientes en el grupo de Polivy más R-CHP en comparación con 71,9% de los pacientes en el grupo de R-CHOP. La mayoría de los eventos fueron de Grado 1–2, y se informaron eventos de Grado ≥ 3 en 9,7 % de los pacientes en el grupo de Polivy más R-CHP en comparación con 8,2 % de los pacientes en el grupo de R-CHOP. Los casos de toxicidad gastrointestinal más frecuentes fueron náuseas y diarrea.

En un estudio abierto GO29365 se notificaron acontecimientos de toxicidad gastrointestinal en el 72,8 % de los pacientes en los grupos de Polivy más BR, en comparación con el 66,7 % de los pacientes en el grupo de BR. La mayoría de acontecimientos fueron de Grado 1-2 y se notificaron acontecimientos de Grado 3-4 en el 16,5 % de los pacientes en los grupos de Polivy más BR, en comparación con el 12,9 % de los pacientes en el grupo de BR. Los acontecimientos de toxicidad gastrointestinal más frecuentes fueron diarrea y náuseas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se tiene experiencia de sobredosis en ensayos clínicos en humanos. La dosis más alta probada hasta la fecha es de 2,4 mg/kg administrados como una perfusión intravenosa, fue asociada con una mayor frecuencia y gravedad de casos de neuropatía periférica (NP). A los pacientes que experimenten una sobredosis, se les interrumpirá inmediatamente la perfusión y se les monitorizará estrechamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos; otros agentes antineoplásicos; anticuerpos monoclonales, código ATC: L01FX14

Mecanismo de acción

Polatuzumab vedotina es un anticuerpo conjugado dirigido contra CD79b que suministra de forma preferente un potente agente antimetabólico (monometil auristatina E o MMAE) a los linfocitos B, lo que provoca la destrucción de los linfocitos B malignos. La molécula de polatuzumab vedotina consta de MMAE unidos de forma covalente a un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 humanizada a través de un conector escindible. El anticuerpo monoclonal se une con gran afinidad y selectividad a CD79b, un componente de la superficie celular del receptor de linfocitos B. La expresión de CD79b se limita a las células normales dentro de la línea de linfocitos B (con la excepción de las células plasmáticas) y a los linfocitos B malignos; se expresa en > 95 % de los linfomas B difusos de células grandes. Tras la unión a CD79b, polatuzumab vedotina se internaliza rápidamente y el conector se escinde por medio de las proteasas lisosómicas para permitir la liberación intracelular del MMAE. El MMAE se une a los microtúbulos y destruye las células en división a través de la inhibición de la división celular y la inducción de la apoptosis.

Efectos farmacodinámicos

Electrofisiología cardíaca

Polatuzumab vedotina no prolongó el intervalo QTc medio en ningún grado clínicamente relevante según los datos de electrocardiogramas de dos estudios abiertos en pacientes con tumores malignos de células B tratados previamente con la dosis recomendada.

Eficacia y seguridad clínica

LBDCG no tratado previamente

La eficacia de Polivy se evaluó en un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (POLARIX, GO39942) en 879 pacientes con LBDCG no tratados previamente.

Los pacientes incluidos tenían entre 18 y 80 años de edad y tenían una puntuación de IPI de 2 a 5 y un estado funcional de ECOG de 0-2. Las histologías incluyeron LBDCG (no especificado de otra manera (NOS), células B activadas (ABC), células B del centro germinal (CGB)), linfoma de células B de alto grado (NOS, doble-hit, triple-hit) y otros subtipos de linfoma de células B grandes (VEB positivo, rico en células T/histiocitos). Los pacientes no tenían linfoma del SNC conocido o neuropatía periférica Grado > 1.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir Polivy más R-CHP o R-CHOP durante seis ciclos de 21 días, seguidos de dos ciclos adicionales de rituximab solo en ambos grupos. Los pacientes fueron estratificados según puntuación de IPI (2 vs 3-5), presencia o ausencia de enfermedad voluminosa (lesión $\geq$ 7,5 cm) y región geográfica.

Polivy se administró por vía intravenosa a 1,8 mg/kg el Día 1 de los Ciclos 1 a 6. Se administró R-CHP o R-CHOP a partir del Día 1 de los Ciclos 1 a 6, seguido de rituximab solo el Día 1 de los Ciclos 7 a 8. La dosis en cada grupo de tratamiento se administró de la siguiente manera:

- Grupo Polivy + R-CHP: Polivy 1,8 mg/kg, rituximab 375 mg/m², ciclofosfamida 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m² y prednisona 100 mg/día, los Días 1 a 5 de cada ciclo, por vía oral.
- Grupo R-CHOP: rituximab 375 mg/m², ciclofosfamida 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², vincristina 1,4 mg/m² y prednisona 100 mg/día, los Días 1 a 5 de cada ciclo, por vía oral.

Los dos grupos de tratamiento generalmente estaban equilibrados con respecto a la demografía inicial y las características de la enfermedad. La mediana de edad fue de 65 años (rango 19 a 80 años), el 53,6% de los pacientes eran blancos y el 53,8% eran hombres. El 43,8% tenía enfermedad voluminosa, el 38,0 % tenía una puntuación IPI de 2, el 62,0 % tenía una puntuación IPI de 3 a 5 y el 88,7% tenía enfermedad en estadio 3 o 4. La mayoría de los pacientes (84,2%) presentaron LBDCG (incluyendo NOS, ABC y GCB).

En 211 pacientes no se notificó un resultado de célula de origen (CCO) De la población evaluable para célula de origen (n = 668), el 33,1% de los pacientes tenían LBDCG B activado y el 52,7 % de los pacientes tenían LBDCG B activado según el perfil de expresión génica.

La variable primaria del estudio fue la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador. La mediana de duración del seguimiento fue de 28,2 meses. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 5 y en la Figura 1.

Tabla 5 Resumen de la eficacia en pacientes con LBDCG no tratados previamente del estudio GO39942 (POLARIX)

	Polivy + R-CHP N=440	R-CHOP N=439
<i>Criterio de valoración principal</i>		
Supervivencia libre de progresión (SLP) ^{1,*}		
Número (%) de pacientes con eventos	107 (24,3%)	134 (30,5%)
HR (IC 95%)	0,73 [0,57, 0,95]	
valor de p ^{3,**}	0,0177	
SLP estimada de 2 años (%)	76,7	70,2
[IC del 95%]	[72,65; 80,76]	[65,80; 74,61]
<i>Variables secundarias</i>		
Supervivencia libre de eventos (SLE _{eff}) ¹		
Número (%) de pacientes con eventos	112 (25,5%)	138 (31,4%)
HR [IC del 95 %]	0,75 [0,58, 0,96]	
valor de p ^{3,**}	0,0244	
Tasa de respuesta objetiva (ORR) al final del tratamiento ²		
Con respuesta (%) (RC, RP)	376 (85,5%)	368 (83,8%)
Diferencia en la tasa de respuesta (%) [IC del 95 %]	1,63 [-3,32, 6,57]	
Respuesta completa (%) (RC) ratio ^{2,*}		
Respuesta completa (%) (RC)	343 (78,0%)	325 (74,0%)
Diferencia en la tasa de respuesta (%) [IC del 95 %]	3,92 [-1,89; 9,70]	
Respuesta parcial (%) (RP)	33 (7,5%)	43 (9,8%)
IC de Clopper-Pearson del 95%	[5,22; 10,37]	[7,18; 12,97]

INV: Investigador; BICR: revisión central independiente ciega; IC: Intervalo de confianza; HR: Cociente de Riesgo; SLP: supervivencia libre de progresión; EFSeff: Eficacia de supervivencia libre de eventos: se utiliza para reflejar los eventos de EFS que se deben a la eficacia y se define como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la aparición más temprana de cualquiera de los siguientes: progresión/recaída de la enfermedad, muerte por cualquier causa, motivo principal de eficacia determinado por el investigador, aparte de la progresión/recaída de la enfermedad, que condujo al inicio de cualquier tratamiento antilinfoma no especificado en el protocolo (NALT), si la biopsia se obtuvo después de completar el tratamiento y fue positiva para la enfermedad residual, independientemente de si se inició NALT o no; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

1) evaluado por INV

2) Evaluado por BICR

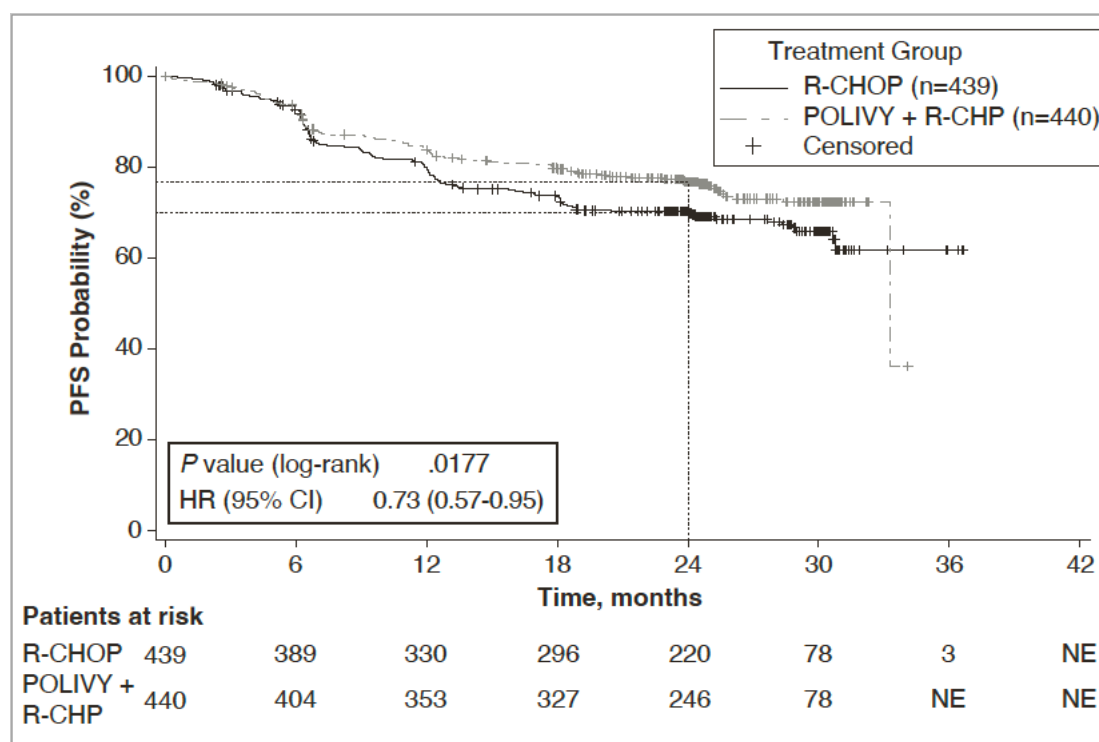
3) Texto de rango logarítmico, estratificado

*Según los criterios de respuesta de Lugano 2014

**Estratificado por IPI (2 vs 3-5), presencia o ausencia de enfermedad voluminosa, geografía

En el análisis intermedio, el criterio de valoración secundario clave de SG fue inmaduro y no fue estadísticamente relevante [HR estratificado de 0,94 (IC del 95 %, 0,65, 1,37); p=0,7524].

Figura 1 Curva de Kaplan Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por INV en el estudio GO39942 (POLARIX)



LBDCG en recaída o refractario

La eficacia de Polivy se evaluó en un estudio internacional, multicéntrico, abierto (GO29365) que incluyó una cohorte aleatorizada de 80 pacientes con LBDCG tratados previamente. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir Polivy más BR o BR sólo durante seis ciclos de 21 días. Los pacientes se estratificaron según la duración de la respuesta al último tratamiento previo de ≤ 12 meses o > 12 meses.

Los pacientes elegibles no eran candidatos para recibir un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TCMH) y tenían enfermedad recidivante o resistente al tratamiento después de recibir al menos una pauta de quimioterapia sistémica previa. El estudio excluyó a los pacientes con TCMH alogénico previo, linfoma del sistema nervioso central, y linfoma indolente transformado, linfoma folicular grado 3b, enfermedad cardiovascular o pulmonar significativa, infecciones activas, AST o alanina transferasa (ALT) $> 2,5 \times \text{LSN}$ o bilirrubina total $\geq 1,5 \times \text{LSN}$, creatinina $> 1,5 \times \text{LSN}$ (o $\text{CrCl} < 40 \text{ ml/min}$) a menos que sea debido a un linfoma subyacente.

Polivy se administró por vía intravenosa en dosis de $1,8 \text{ mg/kg}$ administradas el Día 2 del Ciclo 1 y el Día 1 de los Ciclos 2-6. Bendamustina se administró en dosis de 90 mg/m^2 al día por vía intravenosa los Días 2 y 3 del Ciclo 1 y los Días 1 y 2 de los Ciclos 2-6. Rituximab se administró en dosis de 375 mg/m^2 el Día 1 de los Ciclos 1-6.

Entre los 80 pacientes que fueron aleatorizados para recibir Polivy más BR ($n = 40$) o BR solo ($n = 40$), la mayoría eran de raza blanca (71 %) y hombres (66 %). La mediana de edad fue de 69 años (rango: 30-86 años). 64 de los 80 pacientes (80 %) tuvieron una puntuación del estado general (EG) según ECOG de 0 a 1 y 14 de los 80 pacientes (18 %) presentaron un EG según ECOG de 2. La mayoría de los pacientes (98 %) presentaban LBDCG no especificado (NOS). En general, el 48 % de los pacientes presentaban LBDCG de linfocitos B activados (LBA) y el 40 % presentaba LBDCG de linfocitos B similares a los del centro germinal (BCG). Los motivos principales por los que los pacientes no eran candidatos para el TCMH incluían la edad (40 %), la respuesta insuficiente al tratamiento de rescate (26 %) y el fracaso del trasplante previo (20 %). La mediana del número de tratamientos previos fue de 2 (rango: 1-7), donde el 29 % ($n = 23$) recibieron un tratamiento previo, el 25 % ($n = 20$) recibieron 2 tratamientos previos y el 46 % ($n = 37$) recibieron 3 o más tratamientos

previos. Ningún paciente salvo uno en el brazo pola+BR de la Fase II aleatorizada, había recibido previamente tratamiento con bendamustina. El 80 % de los pacientes presentaron una enfermedad refractaria. Para los pacientes que recibieron polatuzumab vedotina más BR y se evaluó el recuento de linfocitos CD3+, el recuento absoluto de linfocitos CD3 + fue > 200 células / µl en el 95%, 79% y 83% de los pacientes analizados antes del tratamiento (n = 134), al final del tratamiento (n = 72) y 6 meses después del final del tratamiento (n = 18), respectivamente.

El criterio de valoración principal del estudio fue la tasa de respuesta completa (RC) al final de tratamiento (6-8 semanas después del día 1 del ciclo 6 o la última dosis del tratamiento del estudio) evaluada por PET-TAC por un comité de revisión independiente (CRI).

Tabla 6 Resumen de la eficacia en pacientes con LBDCG tratados previamente e incluidos en el estudio GO29365

	Polivy + bendamustina + rituximab n = 40	Bendamustina + rituximab ab n = 40
	Mediana del tiempo de observación de 22 meses	
Criterio de valoración principal		
Tasa de respuesta completa* (evaluada por el CRI) al final del tratamiento**		
Con respuesta (%)	16 (40,0)	7 (17,5)
Diferencia en la tasa de respuesta (%) [IC del 95 %]	22,5 [2,6; 40,2]	
valor de p (prueba CMH de chi-cuadrado***)	0,0261	
Criterios de valoración secundarios y exploratorios clave		
Duración de la respuesta (evaluada por el INV)		
Número de pacientes incluidos en el análisis	28	13
Número (%) de pacientes con acontecimientos	17 (60,7)	11 (84,6)
Mediana de la DR (IC del 95 %), meses	10,3 (5,6; NE)	4,1 (2,6; 12,7)
HR [IC del 95 %]	0,44 [0,20; 0,95]	
valor de p (prueba de rango logarítmico, estratificada***)	0,0321	
Tasa de respuesta global* (evaluada por el INV) al final del tratamiento**		
Con respuesta (%) (RC, RP)	19 (47,5)	7 (17,5)
Diferencia en la tasa de respuesta (%) [IC del 95 %]	30,0 [9,5; 47,4]	
valor de p (prueba CMH de chi-cuadrado***)	0,0036	
Respuesta completa (%) (RC)	17 (42,5)	6 (15,0)
Diferencia en la tasa de respuesta (%) [IC del 95 %]	27,5 [7,7; 44,7]	
valor de p (prueba CMH de chi-cuadrado***)	0,0061	
Respuesta parcial (%) (RP)	2 (5,0)	1 (2,5)
IC de Clopper-Pearson del 95 %	[0,6; 16,9]	[0,06; 13,2]

	Polivy + bendamustina + rituximab n = 40	Bendamustina + rituximab ab n = 40
	Mediana del tiempo de observación de 22 meses	
Tasa de mejor respuesta global* (evaluada por el INV)		
Con respuesta (%) (RC, RP)	28 (70,0)	13 (32,5)
Diferencia en la tasa de respuesta (%) [IC del 95 %]	37,5 [15,6; 54,7]	
Respuesta completa (%) (RC)	23 (57,5)	8 (20,0)
IC de Clopper-Pearson del 95 %	[40,9; 73,0]	[9,1; 35,7]
Respuesta parcial (%) (RP)	5 (12,5)	5 (12,5)
IC de Clopper-Pearson del 95 %	[4,2; 26,8]	[4,2; 26,8]

IC: intervalo de confianza; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; RC: respuesta completa; DR: duración de respuesta; HR: Hazard Ratio; INV: investigador; CRI: Comité de Revisión Independiente; NE: no evaluable; PR: respuesta parcial

*Según los criterios modificados de Lugano (2014): se requiere confirmación en médula ósea de la RC por TEP-TAC. La RP en TEP-TAC tiene que cumplir los criterios de TEP-TAC y los criterios de TAC.

**6-8 semanas después del Día 1 del Ciclo 6 o el último tratamiento del estudio

*** Estratificación según la duración de la respuesta al tratamiento anterior (≤ 12 meses frente a > 12 meses)

La supervivencia global (SG) fue un objetivo exploratorio que no fue controlado por error tipo 1. La mediana de SG en el grupo de Polivy más BR fue de 12,4 meses (IC 95%: 9,0, NE) frente a 4,7 meses (IC 95%: 3,7, 8,3) en el grupo control. La estimación no ajustada para el HR de SG fue de 0,42. Al tener en cuenta la influencia de las covariables basales, la HR se ajustó a 0,59. Las covariables incluyeron estado refractario primario, número de líneas de terapia anteriores, IPI y trasplante previo de células madre.

La supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador fue un objetivo exploratorio que no fue controlado por error tipo 1. La mediana de SLP en el grupo de Polivy más BR fue de 7,6 meses (IC 95%: 6,0, 17,0) frente a 2,0 meses (IC 95%: 1,5, 3,7) en el grupo control. La estimación no ajustada para el HR de SLP fue de 0,34.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que se produzca una respuesta inmunitaria en pacientes tratados con polatuzumab vedotina. En los estudios GO39442 (POLARIX) y GO29365, el 1,4% (6/427) y 5,2% (12/233) de los pacientes dieron positivo para los anticuerpos contra polatuzumab vedotina respectivamente, de los cuales ninguno fue positivo a anticuerpos neutralizantes. Debido al limitado número de pacientes con resultado positivo para los anticuerpos anti-polatuzumab vedotina, no se pueden sacar conclusiones acerca de un posible efecto de la inmunogenicidad sobre la eficacia o la seguridad.

Los resultados del ensayo de inmunogenicidad dependen considerablemente de varios factores, como la sensibilidad y especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos a polatuzumab vedotina con la incidencia de anticuerpos a otros medicamentos podría ser engañosa.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de ensayos realizados con Polivy en los diferentes grupos de la población pediátrica para el tratamiento de neoplasias de linfocitos B maduros (ver sección 4.2 para consultar información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La exposición plasmática de MMAE conjugado al anticuerpo (acMMAE) aumentó de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 0,1 a 2,4 mg/kg de polatuzumab vedotina. Después de la primera dosis de 1,8 mg/kg de polatuzumab vedotina, la media de la concentración máxima ($C_{\text{máx.}}$) de acMMAE fue de 803 (± 233) ng/ml y el área bajo la curva desde el momento cero hasta el infinito (AUC_{inf}) fue de 1860 (± 966) día•ng/ml. Según el análisis de FC poblacional, el AUC de acMMAE del ciclo 3 aumentó aproximadamente un 30 % con respecto al AUC del Ciclo 1 y llegó a más del 90 % del AUC del Ciclo 6. La semivida terminal en el Ciclo 6 fue de 12 días aproximadamente (IC del 95 % de 8,1-19,5 días) para acMMAE. Según el análisis de PK de la población, la concentración de acMMAE predice que al final del ciclo 6 es aproximadamente el 80% del valor teórico de estado estable.

Las exposiciones al MMAE no conjugado, el componente citotóxico de polatuzumab vedotina, aumentaron de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 0,1 a 2,4 mg/kg de polatuzumab vedotina. Las concentraciones plasmáticas de MMAE siguieron una cinética limitada por la tasa de formación. Después de la primera dosis de 1,8 mg/kg de polatuzumab vedotina, la $C_{\text{máx.}}$ fue de 6,82 ($\pm 4,73$) ng/ml, el tiempo hasta la concentración plasmática máxima fue de aproximadamente 2,5 días y la semivida terminal fue de 4 días aproximadamente. Las exposiciones plasmáticas al MMAE no conjugado son <3 % de las exposiciones a acMMAE. Según el análisis de FC poblacional, se produce un descenso de la exposición plasmática (AUC) al MMAE no conjugado después de la administración de dosis repetidas cada tres semanas.

Según las simulaciones farmacocinéticas de la población, un análisis a posteriori predijo que la exposición a MMAE no conjugada para pacientes con peso corporal de más de 100 kg aumentaría en no más de un 55%.

Absorción

Polivy se administra en forma de perfusión intravenosa. No se han realizado estudios con otras vías de administración.

Distribución

La estimación poblacional del volumen central de distribución para acMMAE fue de 3,15 l, lo cual se aproximó al volumen plasmático. MMAE, *in vitro*, se une de forma moderada (71-77 %) a las proteínas plasmáticas humanas. MMAE no se reparte de forma significativa entre los eritrocitos humanos *in vitro*; el ratio sangre respecto a plasma es 0,79 a 0,98.

Los datos in vitro indican que MMAE es un sustrato de la gp-P pero no la inhibe en concentraciones clínicamente relevantes.

Biotransformación

Es previsible que polatuzumab vedotina experimente un proceso de catabolismo en el paciente, lo que dará lugar a la producción de pequeños péptidos, aminoácidos, MMAE no conjugado y catabolitos relacionados con el MMAE no conjugado. No se han medido los niveles de metabolitos de MMAE en plasma humano.

Los estudios in vitro indican que MMAE es un sustrato de CYP3A4/5, pero no induce a las principales enzimas CYP. El MMAE es un inhibidor débil dependiente del tiempo de CYP3A4/5, pero no inhibe de forma competitiva a CYP3A4/5 en concentraciones clínicamente relevantes.

El MMAE no inhibe a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni a CYP2D6.

Eliminación

Basándose en el análisis de farmacocinética poblacional (FC), el conjugado (acMMAE) se elimina principalmente a través de una vía de aclaramiento lineal no específica con un valor de 0,9 L/día. *Los estudios in vivo* en ratas tratadas con polatuzumab vedotina (radiomarcado en MMAE) demuestran que la mayor parte de la radiactividad se excreta en las heces y una pequeña parte, en la orina.

Población pediátrica

No se han realizado estudios para investigar la farmacocinética de polatuzumab vedotina en la población pediátrica (<18 años de edad).

Edad avanzada

La edad no afecta a la farmacocinética de acMMAE y del MMAE no conjugado, según el análisis de FC poblacional en pacientes con edades comprendidas entre 19 y 89 años. No se observó una diferencia significativa en la farmacocinética de acMMAE y del MMAE no conjugado en pacientes <65 años (n = 394) y en pacientes ≥65 años (n = 495) en base a los análisis FC poblacional.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve (CrCL 60-89 ml/min, n = 361) o moderada (CrCL 30-59 ml/min, n = 163), las exposiciones al acMMAE y al MMAE no conjugado son similares a las de los pacientes con función renal normal (CrCL ≥90 ml/min, n = 356), según un análisis de FC poblacional. No existen datos suficientes para evaluar el impacto de la insuficiencia renal grave (CrCL 15-29 ml/min, n = 4) sobre la FC. No hay datos disponibles de pacientes con enfermedad renal terminal y/o que están recibiendo diálisis.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve [AST o ALT > 1,0 a 2,5 x LSN o bilirrubina total > 1,0 a 1,5 x LSN, n = 133], las exposiciones al acMMAE son similares, mientras que el AUC del MMAE no conjugado es un 40 % superior, en comparación con los pacientes que tienen una función hepática normal (n = 737), en base a un análisis de FC poblacional.

No existen datos suficientes para evaluar el impacto de la insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total >1,5-3 x LSN, n = 11) sobre la FC. Los datos disponibles de paciente con insuficiencia hepática grave o un trasplante de hígado son limitados.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad sistémica

Tanto en ratas como en monos cinomolgos, las toxicidades sistémicas predominantes asociadas con la administración de MMAE y polatuzumab vedotina incluyeron toxicidad reversible de la médula ósea y efectos asociados de las células de la sangre periférica.

Genotoxicidad

No se han realizado estudios de mutagenicidad específicos con polatuzumab vedotina. El MMAE no fue mutagénico en el ensayo de mutación bacteriana inversa (prueba de Ames) o el ensayo de mutación directa del linfoma de ratón L5178Y.

El MMAE fue genotóxico en el estudio de micronúcleos de médula ósea en ratas a través de un mecanismo aneugénico. Este mecanismo es coherente con el efecto farmacológico de MMAE como un agente de alteración de microtúbulos.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad específicos con Polatuzumab vedotina y/o MMAE

Alteración en la fertilidad

No se han realizado estudios específicos de fertilidad en animales con polatuzumab vedotina. Sin embargo, los resultados de toxicidad de 4 semanas en ratas revelan el potencial de polatuzumab vedotina para afectar a la función reproductiva y la fertilidad masculina. La degeneración de los túbulos seminíferos testiculares no se revirtió tras el periodo de 6 semanas sin tratamiento y se correlacionó con una reducción del peso de los testículos y hallazgos macroscópicos en la necropsia de recuperación de testículos pequeños y/o blandos en ratas macho que recibieron ≥ 2 mg/kg.

Toxicidad reproductiva

No se han realizado estudios específicos de teratogenicidad en animales con polatuzumab vedotina. Sin embargo, el tratamiento con MMAE a 0,2 mg/kg de ratas preñadas provocó muerte fetal y malformaciones fetales, (incluyendo protrusión lingual, anomalías rotacionales en las extremidades, gastrosquisis y agnathia). La exposición sistémica (AUC) en ratas con una dosis de 0,2 mg/kg de MMAE es de aproximadamente el 50 % del AUC en pacientes que recibieron la dosis recomendada de 1,8 mg/kg de Polivy cada 21 días.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido succínico
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)
Sacarosa
Polisorbato 20 (E 432)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse ni diluirse con otros, excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial cerrado

30 meses

Solución reconstituida

Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida se debe utilizar de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deben exceder las 24 horas a temperatura refrigerada (2°C-8°C), a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de la solución reconstituida durante un periodo de hasta 72 horas a temperatura refrigerada (2°C-8°C) y de hasta 24 horas a temperatura ambiente (9°C-25°C).

Solución diluida

Desde un punto de vista microbiológico, la solución preparada para perfusión debe ser empleada inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, el tiempo de almacenamiento hasta su uso y las condiciones antes de su empleo serán responsabilidad del usuario y no deberían ser superiores a 24 horas a temperatura refrigerada (2°C- 8°C), a menos que la dilución se haya realizado bajo condiciones

asépticas controladas y validadas. Se ha demostrado una estabilidad física y química aceptable de la solución preparada para perfusión para el tiempo que se muestran en la Tabla 7. La solución diluida de Polivy debe ser eliminada si el tiempo de almacenamiento supera los límites que se indican en la Tabla 7.

Tabla 7 Duraciones para las que se ha demostrado una estabilidad física y química de la solución preparada para perfusión

Diluyente utilizado para preparar la solución para perfusión	Condiciones de conservación de la solución para perfusión¹
9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9 %)	Hasta 72 horas a temperatura refrigerada (2°C-8°C) o hasta 4 horas a temperatura ambiente (9°C-25°C)
4,5 mg/ml de cloruro de sodio (0,45 %)	Hasta 72 horas a temperatura refrigerada (2°C-8°C) o hasta 8 horas a temperatura ambiente (9°C -25°C)
Glucosa al 5 %	Hasta 72 horas a temperatura refrigerada (2°C-8°C) o hasta 8 horas a temperatura ambiente (9°C-25°C)

¹ Para garantizar la estabilidad del producto, no exceda las duraciones de conservación especificadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2-8 °C).

No congelar

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para consultar las condiciones de conservación después de la reconstitución y la dilución del medicamento, consulte la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Polivy 30 mg polvo para concentrado para solución para perfusión:

Vial de 6 ml (incoloro, vidrio de tipo 1) cerrado con un tapón de goma (fluororresina laminada) y un cierre de aluminio con capuchón a presión, contiene 30 mg del principio activo polatuzumab vedotina. Tamaño del envase de un vial.

Polivy 140 mg polvo para concentrado para solución para perfusión:

Vial de 20 ml (incoloro, vidrio de tipo 1) cerrado con un tapón de goma (fluororresina laminada) y un cierre de aluminio con capuchón a presión, contiene 140 mg del principio activo polatuzumab vedotina. Tamaño del envase de un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones generales

Polivy contiene un componente citotóxico. Para ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes citotóxicos. Se deben utilizar procedimientos para la manipulación y eliminación adecuadas de medicamentos antineoplásicos.

El producto reconstituido no contiene ningún conservante y está destinado para una sola dosis. Se debe utilizar una técnica aséptica adecuada para la manipulación de este medicamento.

Polivy se debe reconstituir con agua estéril para preparaciones inyectables y diluir en una bolsa de perfusión intravenosa. que contenga 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9 %) solución para perfusión,

4,5 mg/ml cloruro de sodio (0,45 %) solución para perfusión o glucosa al 5 % antes de la administración.

La solución reconstituida y la solución para perfusión no se deben congelar ni exponer a la luz solar directa.

Instrucciones para la reconstitución

- Polivy 30 mg: con una jeringa estéril, inyectar lentamente 1,8 ml de agua estéril para preparaciones inyectables en el vial de Polivy de 30 mg para obtener una solución de dosis única que contenga 20 mg/ml de polatuzumab vedotina. Debe dirigir el flujo hacia la pared del vial y no directamente sobre el polvo liofilizado.
- Polivy 140 mg: con una jeringa estéril, inyectar lentamente 7,2 ml de agua estéril para preparaciones inyectables en el vial de Polivy de 140 mg para obtener una solución de dosis única que contenga 20 mg/ml de polatuzumab vedotina. Debe dirigir el flujo hacia la pared del vial y no directamente sobre el polvo liofilizado.
- Girar con suavidad el vial hasta que se disuelva por completo. No agitar.
- Inspeccionar la solución reconstituida para detectar la presencia de partículas y cambios de color. La solución reconstituida deberá ser de incolora a ligeramente marrón, de transparente a ligeramente opalescente y libre de partículas visibles. La solución reconstituida no se debe utilizar si ha cambiado de color, está turbia o contiene partículas visibles.

Instrucciones para la dilución

1. Polivy debe diluirse hasta conseguir una concentración final de 0,72-2,7 mg/ml en una bolsa para perfusión intravenosa. con un volumen mínimo de 50 ml, que contenga solución de 9 mg/ml de cloruro de sodio solución para inyección, 4,5 mg/ml de cloruro de sodio solución para inyección o glucosa al 5 %.
2. Determinar el volumen de solución reconstituida a 20 mg/ml requerido basándose en la dosis necesaria (ver a continuación):

$$\text{Dosis total de Polivy (ml) para luego diluir} = \frac{\text{Dosis de Polivy (mg/kg)} \times \text{peso del paciente (kg)}}{\text{Concentración del vial reconstituido (20 mg/ml)}}$$

3. Extraer del vial de Polivy la cantidad apropiada de solución reconstituida utilizando una jeringa estéril y añadir a la bolsa de perfusión i.v. Desechar el medicamento no utilizado que quede en el vial.
4. Para mezclar la solución, invertir suavemente la bolsa. No agitar.
5. Inspeccionar la bolsa IV y desechar ante la presencia de partículas.

Se debe evitar el transporte de la solución preparada para perfusión, ya que el estrés por agitación puede provocar aglutinación. Si la perfusión preparada se va a transportar, retire el aire de la bolsa de perfusión y limite el transporte a 30 minutos a temperatura ambiente (9°C-25° C) o 24 horas a temperatura refrigerada (2°C-8°C). Si se retira el aire, se requerirá un juego de perfusión con una punta ventilada para garantizar la administración exacta de la dosis durante la perfusión. El almacenamiento total más los tiempos de transporte del producto diluido no debe exceder la duración de almacenamiento especificada en la Tabla 7 (ver sección 6.3).

Polivy se debe administrar a través de una vía de perfusión específica equipada con un filtro estéril complementario o en línea, apirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 o 0,22 micras) y catéter.

Polivy es compatible con las bolsas de perfusión intravenosa con materiales de contacto con cloruro de polivinilo (PVC) o poliolefinas, como polietileno (PE) y polipropileno. Además, no se han observado incompatibilidades con equipos de perfusión o de ayuda de la perfusión con materiales de contacto con el producto de PVC, PE, poliuretano, polibutadieno, acrilonitrilo butadieno estireno (ABS),

policarbonato (PC), polieteruretano (PEU) o etileno-propileno fluorado, politetrafluoroetileno, ni con membranas de filtro compuestas de polietersulfona o polisulfona.

Eliminación

Polivy está destinado a un solo uso.

La eliminación del medicamento utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1388/001
EU/1/19/1388/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16 de enero de 2020
Fecha de la última revalidación: 3 de diciembre de 2021

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS BIOLÓGICOS Y
FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN
SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricante(s) del principio(s) activo(s) biológico

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Suiza

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
CH-4058 Basel
Suiza

Nombre y dirección del fabricante(s) responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (PSURs)**

Los requerimientos para la presentación de PSURs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Polivy 140 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
polatuzumab vedotina

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada vial contiene 140 mg de polatuzumab vedotina.
Tras la reconstitución, cada ml contiene 20 mg de polatuzumab vedotina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

ácido succínico, hidróxido de sodio, sacarosa, polisorbato 20
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. MODO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras reconstitución y dilución
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL: EL MEDICAMENTO SE DEBE ALMACENAR FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Citotóxico
No agitar

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1388/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO: CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO: INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Polivy 140 mg polvo para concentrado
polatuzumab vedotina
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

IV tras reconstitución y dilución.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

140 mg

6. OTROS

Citotóxico

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Polivy 30 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
polatuzumab vedotina

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada vial contiene 30 mg de polatuzumab vedotina.
Tras la reconstitución, cada ml contiene 20 mg de polatuzumab vedotina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

ácido succínico, hidróxido de sodio, sacarosa, polisorbato 20.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. MODO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras reconstitución y dilución
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL: EL MEDICAMENTO SE DEBE ALMACENAR FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Citotóxico
No agitar

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1388/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO: CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO: INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Polivy 30 mg polvo para concentrado
polatuzumab vedotina
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

IV tras reconstitución y dilución.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

30 mg

6. OTROS

Citotóxico

B. PROSPECTO

Prospecto:información para el usuario

Polivy 30 mg polvo para concentrado para solución para perfusión Polivy 140 mg polvo para concentrado para solución para perfusión polatuzumab vedotina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Polivy y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Polivy
3. Cómo se le administra Polivy
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Polivy
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Polivy y para qué se utiliza

Qué es Polivy

Polivy es un medicamento contra el cáncer que contiene el principio activo llamado “polatuzumab vedotina”.

Este medicamento siempre se utiliza junto con otros medicamentos contra el cáncer; consulte a continuación” **Otros medicamentos que se administran con Polivy**”.

Para qué se utiliza Polivy

Polivy se administra para tratar el “linfoma difuso de células B grandes” que nunca antes se ha tratado.

Polivy también se administra para tratar el “linfoma difuso de células B grandes” que ha vuelto a aparecer o que no ha mejorado:

- después de al menos un tratamiento anterior y
- cuando usted no puede recibir un trasplante de células madre.

El linfoma difuso de células B grandes es un cáncer que aparece a partir de los linfocitos B también llamados células B. Éstos son un tipo de células sanguíneas del sistema linfático.

Cómo funciona Polivy

Polivy es un “anticuerpo monoclonal” y una sustancia que puede matar las células cancerosas llamada MMAE.

- Una parte del anticuerpo monoclonal del medicamento se adhiere a las células B.
- Una vez unido a las células B, el medicamento libera MMAE en las células B y las mata

Otros medicamentos que se administran con Polivy

Polivy se administra en combinación con otros medicamentos contra el cáncer:

- Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona para el “linfoma difuso de células B grandes” que nunca antes se ha tratado
- Rituximab y bendamustina para el “linfoma difuso de células B grandes” que ha vuelto a aparecer o que no ha mejorado, después de al menos un tratamiento anterior- y cuando usted no puede recibir un trasplante de células madre.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Polivy

No se le debe administrar Polivy si:

- Es alérgico a polatuzumab vedotina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si tiene una infección activa grave

Si le aplica alguna de las anteriores, no debe recibir Polivy. Si no está seguro, contacte con su médico o enfermero antes de que le administren Polivy.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de que le administren Polivy si:

- alguna vez ha tenido problemas cerebrales o nerviosos como:
 - problemas de memoria
 - dificultades para moverse o percibir sensaciones en su cuerpo, como pinchazos, ardor, dolor e incomodidad incluso con un ligero toque
 - problemas en la vista
- alguna vez ha tenido problemas de hígado;
- cree que puede tener una infección en estos momentos o ha tenido infecciones duraderas o repetidas (ver “Infecciones” en la sección 4).
- si se le debe administrar una vacuna o sabe que puede necesitar una en un futuro cercano

Si se encuentra en cualquiera de los casos anteriores (o si no está seguro), consulte con su médico o enfermero antes de que le administren Polivy.

Preste atención a los siguientes efectos adversos

Polivy puede causar algunos efectos adversos graves que debe comunicar de inmediato a su médico o enfermero. Estos incluyen:

Mielosupresión

La mielosupresión es una enfermedad en la que se reduce la producción de células sanguíneas normales, lo que da lugar a que haya menor cantidad de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Su médico realizará análisis de sangre para comprobar sus recuentos de células sanguíneas.

Informe de inmediato a su médico o al personal de enfermería si:

- presenta escalofríos o tiritas;
- tiene fiebre;
- tiene dolores de cabeza;
- se siente cansado;
- sufre mareos;
- tiene un aspecto pálido;

- tiene sangrados inusuales, hematomas debajo de la piel, un sangrado más prolongado de lo habitual después de una extracción de sangre o un sangrado de las encías.

Neuropatía periférica

Informe de inmediato a su médico o al personal de enfermería si tiene algún problema con un cambio en la sensibilidad de su piel, especialmente en las manos o los pies, como:

- entumecimiento
- hormigueo
- sensación de quemazón
- dolor
- molestias o debilidad
- dificultad para caminar

Si ha tenido alguno de estos síntomas antes del tratamiento con Polivy, informe a su médico inmediatamente, así como si nota algún cambio en ellos.

Si tiene síntomas de neuropatía periférica, su médico puede reducir su dosis.

Infecciones

Los signos y síntomas de infecciones varían entre personas; informe de inmediato a su médico o al personal de enfermería si desarrolla síntomas de una infección, como:

- fiebre
- tos
- dolor de pecho
- fatiga
- erupción cutánea dolorosa
- dolor de garganta
- ardor/dolor al orinar
- sensación de debilidad o malestar general.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (también llamada LMP)

La LMP es una infección muy rara y potencialmente mortal del cerebro, que se ha notificado en un paciente que recibía tratamiento con Polivy junto con bendamustina y otro medicamento llamado obinutuzumab.

Informe de inmediato a su médico o al personal de enfermería si experimenta:

- pérdida de memoria
- dificultad para hablar
- dificultad para caminar
- problemas de vista.

Si ha tenido alguno de estos síntomas antes del tratamiento con Polivy, informe a su médico inmediatamente si nota algún cambio en ellos. Puede que necesite tratamiento médico.

Síndrome de lisis tumoral

Algunas personas pueden desarrollar niveles inusuales de sustancias químicas en la sangre, (como potasio y ácido úrico), a consecuencia de la rápida degradación de las células cancerosas durante el tratamiento. Esto se denomina “síndrome de lisis tumoral”. Su médico, farmacéutico o enfermero le harán análisis de sangre para comprobar su estado.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Pueden ocurrir reacciones relacionadas con la perfusión, reacciones alérgicas o anafilácticas (alergias más graves). Su médico o enfermera comprobará los efectos secundarios durante la perfusión y durante 30 a 90 minutos después. Si tiene alguna reacción grave, su médico puede suspender el tratamiento con Polivy.

Toxicidad hepática

Este medicamento puede provocar inflamación o daño en las células del hígado, lo que puede afectar a su funcionamiento normal. Esto se puede detectar porque las células hepáticas dañadas podrían provocar la eliminación de cantidades superiores a las habituales de ciertas sustancias (enzimas hepáticas y la bilirrubina) al torrente sanguíneo, lo que da lugar a un aumento de los valores en los análisis de sangre.

En la mayoría de los casos no se experimentan síntomas, pero informe de inmediato a su médico e enfermero si experimenta:

- coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos (ictericia).

Su médico analizará su sangre para comprobar el funcionamiento de su hígado antes y de manera regular durante el tratamiento.

Daño en la piel y en los tejidos debido a la extravasación

La extravasación significa que Polivy se ha filtrado fuera de la vena en los tejidos alrededor del lugar de la perfusión. Informe a su médico o enfermero inmediatamente si siente una sensación de quemazón, dolor o sensibilidad en el lugar de perfusión o a su alrededor durante la perfusión. Si Polivy se ha filtrado fuera del vaso sanguíneo, en las horas o semanas posteriores a la perfusión se puede producir enrojecimiento de la piel, dolor, decoloración, hinchazón, ampollas, descamación o infección de las capas más profundas de la piel (celulitis), en el lugar de la perfusión o alrededor.

Niños y adolescentes

Este medicamento no debe utilizarse en niños o jóvenes menores de 18 años. Esto se debe a que no hay información sobre su uso en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Polivy

Otros medicamentos y vacunas

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos obtenidos sin receta y medicamentos a base de plantas.

También informe a su médico o enfermero si se tiene que vacunar o si sabe que puede necesitarlo en un futuro cercano.

Anticoncepción (hombre y mujer)

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante los 9 meses siguientes a la última dosis de Polivy.

Los hombres deben usar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y durante los 6 meses siguientes a la última administración de la dosis de Polivy.

Embarazo

Es importante que informe a su médico antes y durante el tratamiento si está embarazada, cree que puede estarlo o tiene intención de quedarse embarazada. Esto se debe a que Polivy puede afectar a la salud de su bebé.

No use este medicamento si está embarazada, a menos que usted y su médico decidan que los beneficios superan a los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

No debe amamantar mientras recibe Polivy y durante al menos 3 meses después de la última dosis administrada, ya que una pequeña cantidad de Polivy puede pasar a la leche materna.

Fertilidad

A los hombres se les recomienda tener muestras de esperma congeladas y almacenadas antes del tratamiento con este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Polivy puede afectar levemente su capacidad para conducir, montar en bicicleta o usar herramientas o máquinas. Si experimenta reacciones relacionadas con la perfusión o daño nervioso, o si siente cansancio, debilidad o mareos (ver sección 4) no debe conducir, montar en bicicleta ni usar herramientas o máquinas hasta que la reacción se detenga.

Ver sección 4 para más información acerca de estos efectos

Polivy contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, está esencialmente "libre de sodio".

Polivy contiene polisorbatos

Polivy 30 mg contiene 1,8 mg de polisorbato 20 en cada vial. Polivy 140 mg contiene 8,4 mg de polisorbato 20 en cada vial, que equivale a 1,2 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo se administra Polivy

Polivy se administra bajo la supervisión de un médico con experiencia en la administración de este tipo de tratamientos.

Se administra en vena y a modo de goteo durante 90 minutos.

Qué cantidad de Polivy se administra

La dosis de este medicamento depende de su peso corporal.

- La dosis inicial de este medicamento es de 1,8 mg por cada kilogramo de peso corporal.
- Si tiene síntomas de neuropatía periférica, su médico podría reducir su dosis.

Con qué frecuencia se administra Polivy

- Cada ciclo dura 21 días
- Recibirá 6 ciclos de tratamiento de Polivy en combinación con otros medicamentos.

Con qué otros medicamentos se administra Polivy

- rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona para el “linfoma difuso de células B grandes” no tratado previamente
- rituximab y bendamustina para el “linfoma difuso de células B grandes” que ha vuelto a aparecer o que no ha mejorado, después de al menos un tratamiento anterior- y cuando usted no puede recibir un trasplante de células madre.

Si olvidó una dosis de Polivy

Si no acude a su cita, pida otra lo antes posible. Para que el tratamiento sea totalmente eficaz, es muy importante no perder ninguna dosis.

Si interrumpe el tratamiento con Polivy

No deje de usar Polivy a menos que lo haya consultado con su médico. Esto se debe a que la interrupción del tratamiento podría hacer que su enfermedad empeore..

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, póngase en contacto con su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Se han notificado los siguientes efectos adversos con este medicamento:

Efectos adversos graves

Informe de inmediato a su médico o enfermero si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves, ya que podría necesitar tratamiento médico urgente. Estos pueden ser síntomas nuevos o un cambio en sus síntomas actuales.

- reacciones relacionadas con la perfusión: su médico las comprobará durante 30-90 minutos después
- fiebres y escalofríos
- erupción/urticaria
- infecciones graves
- neumonía (infección pulmonar)
- infección por herpes
- infecciones virales
- infección del tracto respiratorio superior
- infección en la piel
- infección del tracto urinario
- sangrado o hematomas anormales debajo de la piel
- pérdida de memoria, dificultad para hablar, dificultad para caminar o problemas con la vista
- coloración amarillenta de la piel o en el blanco de los ojos
- falta de aire y dificultad para respirar
- filtración de Polivy fuera de la vena a los tejidos circundantes (también llamada extravasación, ver sección 2. **Daño en la piel y en los tejidos debido a extravasación**) (poco frecuente).

Otros efectos secundarios:

Informe a su médico o enfermero si nota alguno de los siguientes efectos secundarios:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- neumonía (infecciones pulmonares)
- secreción nasal, estornudo, dolor de garganta y tos (infección del tracto respiratorio superior)
- entumecimiento, hormigueo, sensación de ardor, dolor, malestar o debilidad y/o dificultad para caminar (neuropatía periférica)
- fiebre
- tos
- vómitos
- diarrea o estreñimiento
- dolor o inflamación de la boca y/o del intestino (mucositis)
- malestar (náuseas)
- dolor abdominal (del vientre)
- cansancio
- falta de apetito
- pérdida de peso
- reacciones relacionadas con la perfusión
- resfriado común
- pérdida de pelo
- cambio en los análisis de sangre:
 - niveles bajos de todos los tipos de glóbulos blancos (combinados)
 - niveles bajos de neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco) con o sin fiebre
 - nivel bajo de plaquetas (un tipo de glóbulo que ayuda a la coagulación de la sangre)
 - niveles bajos de glóbulos rojos (anemia)
 - nivel bajo de potasio en la sangre (hipopotasemia)

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- infección grave (sepsis)
- infección del tracto urinario
- infecciones virales
- infección por herpes
- infección de la piel
- inflamación de los pulmones
- falta de aire y dificultad para respirar
- mareos
- retención de líquidos que causa hinchazón en la parte inferior de las piernas o las manos (edema periférico)
- altos niveles de transaminasa en sangre
- dolor en las articulaciones
- picores
- escalofríos
- erupción
- sequedad en la piel
- dolor muscular

- cambio en los análisis de sangre:
 - descenso de todos los tipos de células en sangre (pancitopenia)
 - niveles bajos de linfocitos (un tipo de glóbulo blanco)
 - nivel bajo de fosfato en sangre (fosfatemia)
 - nivel bajos de calcio en sangre (hipocalcemia)
 - nivel bajo de albúmina en la sangre (hipoalbuminemia)
 - nivel alto de enzima lipasa en sangre)

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- visión borrosa

Informe inmediatamente a su médico o enfermero si nota alguno de los efectos adversos mencionados anteriormente.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento

5. Conservación de Polivy

Polivy será conservado por los profesionales sanitarios en el hospital o clínica. Los detalles de conservación son los siguientes

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en nevera (2°C – 8°C).
- No congelar.
- Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Su profesional sanitario desechará correctamente los medicamentos que ya no vaya a utilizar. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Polivy

- El principio activo es polatuzumab vedotina.
- Polivy 30 mg: cada vial contiene 30 miligramos (mg) de polatuzumab vedotina.
- Polivy 140 mg: cada vial contiene 140 miligramos (mg) de polatuzumab vedotina.
- Después de cada reconstitución, cada mililitro (ml) contiene 20 mg de polatuzumab vedotina.
- Los demás componentes son: ácido succínico, hidróxido de sodio, sacarosa, polisorbato 20. Ver sección 2 “Polivy contiene sodio y polisorbatos”

Aspecto de Polivy y contenido del envase

Polivy polvo para concentrado para solución para perfusión, es un polvo de color blanco a ligeramente grisáceo-blanco que se presenta en un vial de vidrio.

Cada envase de Polivy contiene un vial.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de fabricación

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

Para saber más sobre este medicamento, póngase en contacto con el representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel.: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799)

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

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tel.: +45 - 36 39 99 99

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel.: +49 (0) 7624 140

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel.: +372 - 6 177 380

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España
Roche Farma S.A.
Tel.: +34 - 91 324 81 00

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

France

Roche

Tél.: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel.: +385 1 4722 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel.: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel.: +39 - 039 2471

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>

Información dirigida sólo a profesionales sanitarios:

Se deben considerar los procedimientos adecuados para la manipulación y eliminación de medicamentos contra el cáncer.

Instrucciones para la reconstitución

- **Polivy 30 mg:** con una jeringa estéril, inyectar lentamente 1,8 ml de agua estéril para preparaciones inyectables en el vial de Polivy de 30 mg para obtener una solución de dosis única que contenga 20 mg/ml de polatuzumab vedotina. Debe dirigir el flujo hacia la pared del vial y no directamente sobre el polvo liofilizado.
- **Polivy 140 mg:** con una jeringa estéril, inyectar lentamente 7,2 ml de agua estéril para preparaciones inyectables en el vial de Polivy de 140 mg para obtener una solución de dosis única que contenga 20 mg/ml de polatuzumab vedotina. Debe dirigir el flujo hacia la pared del vial y no directamente sobre el polvo liofilizado.
- Girar con suavidad el vial hasta que se disuelva por completo. No agitar.
- Inspeccionar la solución reconstituida para detectar la presencia de partículas y cambios de color. La solución reconstituida deberá ser de incolora a ligeramente marrón, de transparente a ligeramente opalescente y libre de partículas visibles. La solución reconstituida no se debe utilizar si ha cambiado de color, está turbia o contiene partículas visibles.

Instrucciones para la dilución

1. Polivy se debe diluir hasta conseguir una concentración final de 0,72-2,7 mg/ml en una bolsa para perfusión intravenosa con un volumen mínimo de 50 ml, que contenga solución de 9 mg/ml de cloruro de sodio solución para inyección, 4,5 mg/ml de cloruro de sodio solución para inyección o glucosa al 5 %.
2. Determinar el volumen de solución reconstituida a 20 mg/ml requerido basándose en la dosis necesaria (ver a continuación):

$$\text{Dosis total de Polivy (ml) para luego diluir} = \frac{\text{Dosis de Polivy (mg/kg)} \times \text{peso del paciente (kg)}}{\text{Concentración del vial reconstituido (20 mg/ml)}}$$

3. Extraer del vial de Polivy la cantidad apropiada de solución reconstituida utilizando una jeringa estéril y añadir a la bolsa de perfusión intravenosa. Desechar el medicamento no utilizado que quede en el vial.
4. Para mezclar la solución, invertir suavemente la bolsa. No agitar.
5. Inspeccionar la bolsa intravenosa y desechar ante la presencia de partículas.

Solución reconstituida.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida se debe utilizar de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deben exceder las 24 horas a temperatura refrigerada (2°C-8°C), a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de la solución reconstituida durante un periodo de hasta 72 horas a temperatura refrigerada (2°C-8°C) y de hasta 24 horas a temperatura ambiente (9°C-25°C).

Solución diluida

Desde un punto de vista microbiológico, la solución preparada para perfusión debe ser empleada inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, el tiempo de almacenamiento hasta su uso y las condiciones antes de su empleo serán responsabilidad del usuario y no deberían ser superiores a 24 horas a temperatura refrigerada (2°C -8°C), a menos que la dilución se haya realizado bajo

condiciones asépticas controladas y validadas. Se ha demostrado una estabilidad física y química aceptable de la solución preparada para perfusión para el tiempo que se muestran en la Tabla 1. La solución diluida de Polivy debe ser eliminada si el tiempo de almacenamiento supera los límites que se indican en la Tabla 1

Tabla 1 Duraciones para las que se ha demostrado una estabilidad física y química de la solución preparada para perfusión

Diluyente utilizado para preparar la solución para perfusión	Condiciones de conservación de la solución para perfusión¹
9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9 %)	Hasta 72 horas a temperatura refrigerada (2°C-8°C) o hasta 4 horas a temperatura ambiente (9°C-25°C)
4,5 mg/ml de cloruro de sodio (0,45 %)	Hasta 72 horas a temperatura refrigerada (2°C- 8°C) o hasta 8 horas a temperatura ambiente (9°C-25°C)
Glucosa al 5 %	Hasta 72 horas a temperatura refrigerada(2°C-8°C) o hasta 8 horas a temperatura ambiente (9°C - 25°C)

¹ Para garantizar la estabilidad del producto, no exceda las duraciones de conservación especificadas.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para polatuzumab vedotina, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

Teniendo en cuenta los datos disponibles sobre los riesgos procedentes de ensayos clínicos, notificaciones espontáneas y la literatura médica incluyendo 4 casos con una estrecha relación temporal y considerando el mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que existe, al menos, una posibilidad razonable de una relación causal entre polatuzumab vedotina y la reacción adversa 'lesión por extravasación'. El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen polatuzumab vedotina debe modificarse en consecuencia."

Motivos para la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para polatuzumab vedotina, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento que contiene polatuzumab vedotina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la autorización de comercialización.