



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-3106-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 27 de Abril de 2022

Referencia: 1-47-2002-000437-20-8

VISTO el expediente 1-47-2002-000437-20-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones PRODUCTOS ROCHE S. A. Q. e I. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal de origen biológico de nombre comercial POLIVY® e Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) POLATUZUMAB VEDOTINA, a los fines de su comercialización en la República Argentina.

Que conforme a lo establecido por la Ley 16.463 es requerido para la comercialización y uso de medicamentos que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales “Bajo Condiciones Especiales”.

Que, asimismo, por las características que presenta el producto POLIVY®/ POLATUZUMAB VEDOTINA la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por Disposiciones ANMAT Nros 7075/11 y 4622/12.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, previo dictamen de la Comisión de Registros Especiales concluyéndose que la nueva especialidad medicinal cuya inscripción en el REM se solicita, presenta un aceptable

balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la inscripción del producto para la indicación solicitada.

Que en tal sentido la Comisión de Registros Especiales dictamino que a) POLATUZUMAB-VEDOTINA / POLIVY® será evaluado como un registro bajo condiciones especiales mediante la Disposición 4622/12 con una validez del certificado de un año, b) El laboratorio deberá presentar el Plan de Gestión de Riesgos que será evaluado por el Departamento de Farmacovigilancia y los datos que surjan del monitoreo de seguridad. Previamente a la reinscripción del producto el laboratorio deberá presentar los datos obtenidos del estudio confirmatorio de la seguridad y efectividad de POLATUZUMAB-VEDOTINA y la fecha estimativa de finalización del estudio confirmatorio de fase 3, c) Por tratarse de un producto de origen biotecnológico deberá continuar su evaluación por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos debiendo incorporar este informe al expediente conforme a que para la indicación solicitada se ha concluido que no existen tratamientos disponibles para los casos donde el diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B es tardío o para la recidiva de la enfermedad.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y a su vez considerando que es necesario que PRODUCTOS ROCHE S. A. Q. e I. actualice la información relacionada con la eficacia y seguridad del mismo conforme a los estudios clínicos en curso una vez que se disponga de dicha actualización, se considera que resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de la presente Disposición en el marco de la Disposición ANMAT N° 4622/12.

Que, asimismo la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos sugiere las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA, 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgos y el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) autorizados por esta Administración Nacional al momento de presentar la solicitud de autorización efectiva de comercialización, a los fines de que pueda realizarse un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo cumplir con el mismo y presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones correspondientes ante el INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, los proyectos de los rótulos, prospectos y la información para el paciente se consideran aceptables, y el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que los datos identificatorios característicos del producto a ser transcritos en el Certificado han sido convalidados por el área técnica precedentemente citada.

Que finalmente, atento a la información científica disponible y a los antecedentes presentados evaluados por la Comisión de Registros Especiales y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos se

puede concluir que el producto POLIVY® presenta un balance beneficio-riesgo favorable, por lo que corresponde su inscripción en el REM “Bajo Condiciones Especiales”.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico corresponde incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase “BAJO CONDICIONES ESPECIALES” la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre comercial POLIVY® y nombre genérico POLATUZUMAB-VEDOTINA, la que de acuerdo a lo solicitado será comercializada en la República Argentina por PRODUCTOS ROCHE S. A. Q. e I., de acuerdo a los datos indentificatorios característicos incluidos en el Certificado de inscripción.

ARTÍCULO 2º.- La vigencia del Certificado será de 1 (UN) año a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Autorízanse los textos de los proyectos rótulos; etiquetas y prospectos que constan como documentos IF-2022-12190630-APN-DECBR#ANMAT, IF-2022-12191518-APN-DECBR#ANMAT, IF-2022-12192656-APN-DECBR#ANMAT e IF-2022-12193435-APN-DECBR#ANMAT

ARTÍCULO 4º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá solicitar a esta Administración Nacional la autorización efectiva de comercialización notificando fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica correspondiente.

ARTÍCULO 6º.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización efectiva de comercialización citada en el artículo precedente, el titular deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) y el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) autorizados por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 7º.- Establécese que el titular deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo y el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) aprobados por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 8°.- Hágase saber al titular que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante el INAME.

ARTICULO 9°.- Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados del Plan de monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad, con una antelación de tres meses al vencimiento del mismo.

ARTICULO 10.- En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad) a esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8° de la Ley 16.463.

ARTÍCULO 11°.- Hágase saber al titular que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME.

ARTÍCULO 12°.- Hágase saber al titular que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 13°.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

ARTÍCULO 14°.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 15°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos, prospectos e información para el paciente aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000437-20-8

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.04.27 15:42:18 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.27 15:42:19 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Polivy® 140 mg
Polvo liofilizado para concentrado para solución para infusión
Polatuzumab vedotina
Autorizado Bajo condiciones especiales
(Según Disposición ANMAT N° 5904/96 y circular 004/2013)

Lea toda la *Información para el Paciente* detenidamente antes de recibir esta medicación. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve esta *Información para el Paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta alguna reacción adversa, mencionada o no en esta *Información para el Paciente*.

Contenido de la *Información para el Paciente*

1. Qué es Polivy y para qué se utiliza
2. Qué información necesita saber antes de recibir Polivy
3. Cómo es el tratamiento con Polivy
4. Posibles reacciones adversas
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 polatuzumab vedotina.

Para qué se utiliza Polivy

Polivy se administra para tratar el “linfoma difuso de células B grandes” que ha vuelto a aparecer o que nunca ha respondido, al menos, a un tratamiento anterior y cuando usted no puede recibir un trasplante de células madres hematopoyéticas.

Revisión marzo 2020: FINAL.

1

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

Cómo funciona Polivy

El principio activo de Polivy está formado por un anticuerpo monoclonal unido a MMAE, una sustancia que puede matar las células cancerosas. 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 dos medicamentos contra el cáncer: rituximab y bendamustina.

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR POLIVY

No se le debe administrar Polivy si

- Es alérgico a polatuzumab vedotim o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento *mencionados en la Sección 6. Contenido del envase e información adicional.*

Si no está seguro, consulte con su médico antes de que le administren Polivy.

Precauciones y advertencias

Consulte con su médico 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;
- se le debe administrar una vacuna o sabe que puede necesitar una en el futuro cercano.

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

Preste atención a las siguientes reacciones adversas

Polivy puede causar algunas reacciones adversas graves que debe comunicar de inmediato a su médico. Estas incluyen:

Revisión marzo 2020: FINAL.

2

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 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 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.

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 si desarrolla síntomas de una infección, como:

- fiebre;
- tos;
- dolor en el 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.

Revisión marzo 2020: FINAL.

3

Informe de inmediato a su médico 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 le hará análisis de sangre para comprobar su estado.

Reacciones relacionadas con la infusión

Pueden ocurrir reacciones relacionadas con la infusión, reacciones alérgicas o anafilácticas (alergias más graves). Su médico comprobará las reacciones adversas durante la infusión 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 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 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.

Niños y adolescentes

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

Uso de otros medicamentos y Polivy

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos de venta libre y medicamentos a base de hierbas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

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 debe usar 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 ya que una pequeña cantidad de Polivy puede pasar a la leche materna.

Fertilidad

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

Conducción y uso de máquinas

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

La información sobre las reacciones adversas, se menciona en la *Sección 4*.

Polivy contiene sodio

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

La información sobre las reacciones adversas, se menciona en la *Sección 4*.

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON 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.

Revisión marzo 2020: FINAL.

5

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 a 1,4 mg por cada kilogramo de peso corporal.

Recibirá 6 ciclos de tratamiento de Polivy en combinación con otros dos medicamentos: rituximab y bendamustina.

Cada ciclo dura 21 días.

Si olvidó una dosis de Polivy

Si omite una visita, programe otra de inmediato. Para que el tratamiento sea totalmente eficaz, es muy importante no omitir 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 detener el efecto del medicamento.

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

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

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

Reacciones adversas graves

Informe de inmediato a su médico si nota alguna de las siguientes reacciones adversas graves, ya que podría necesitar tratamiento médico urgente. Estos pueden ser síntomas nuevos o un cambio en sus síntomas actuales:

- fiebre y escalofríos;
- erupción/urticaria;
- infecciones graves;
- neumonía (infección pulmonar);
- infección por herpes;
- infecciones virales;
- 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.

Revisión marzo 2020: FINAL.

6

Otras reacciones adversas

Informe a su médico si nota alguna de las siguientes reacciones adversas:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- fiebre o escalofríos;
- tos;
- vómitos;
- neumonía (infecciones pulmonares);
- diarrea o estreñimiento;
- malestar (náuseas)
- dolor abdominal (del vientre);
- cansancio (anemia);
- falta de apetito;
- picazón;
- pérdida de peso;
- reacciones relacionadas con la infusión;
- resfriado común;
- infección por herpes;
- mareos;
- sensaciones raras.

Frecuentes

- infecciones graves;
- infecciones virales;
- problemas para caminar;
- inflamación de los pulmones;
- enzimas del hígado elevadas;
- dolor en las articulaciones.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Polivy® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

**“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”**

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 del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase, después de “VEN”. Corresponde al último día del mes que se indica.
- Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C y 8°C. No congelar. Conservar los viales en su envase y estuche original para protegerlos de la luz.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Polivy

- El principio activo es polatuzumab vedotina. Cada vial contiene 140 mg de polatuzumab vedotina. Después de la reconstitución, cada mililitro (ml) contiene 20 mg de polatuzumab vedotina.
- Los demás componentes son: sacarosa, ácido succínico, hidróxido de sodio y polisorbato 20.

Aspecto del producto y contenido del envase

- Polivy polvo para concentrado para solución para infusión, es un polvo compacto liofilizado estéril, de color blanco a blanco grisáceo y sin conservantes, que se presenta en un vial de vidrio.
- Cada envase de Polivy contiene 1 vial.

Fecha de última revisión: marzo 2020.

IMA [2019-0040])+RI+EMA (EMEAHC0048700000)+ ANMAT (Nvo link RA)+CDS: 1.0C.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE POLIVY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.02.08 13:30:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.08 13:30:26 -03:00

PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

Etiqueta del vial

Polivy®
Polatuzumab vedotina
Roche

Autorizado Bajo condiciones especiales

140 mg
Polvo liofilizado para concentrado para solución para infusión

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

Fecha de última revisión: marzo 2020.

IMA [2019-0040])+RI+EMA (CHMP EMEAHC0048700000)+ANMAT (Nvo link RA)+ CDS: 1.0C.

Revisión marzo 2020: FINAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: ROTULOS 1 POLIVY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.02.08 13:25:59 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.08 13:25:59 -03:00

PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

Polivy® 140 mg: Envase con 1 vial

Polivy®
Polatuzumab vedotina
Roche

Autorizado Bajo condiciones especiales

Industria italiana
Expendio bajo receta archivada

140 mg
Polvo liofilizado para concentrado para solución para infusión

Cada vial de uso único contiene 140 mg de polatuzumab vedotina, en un excipiente compuesto por sacarosa 288 mg, ácido succínico 8,27 mg, hidróxido de sodio 3,80 mg y polisorbato 20: 8,4 mg.

Polivy 140 mg es un polvo liofilizado estéril para preparar una solución concentrada administrable en infusión de color blanco a blanco grisáceo y sin conservantes. Luego de la reconstitución con agua para inyectables, el concentrado reconstituido de Polivy contiene 20 mg/ml de polatuzumab vedotina.

Posología y formas de administración: véanse Prospecto Información para el Profesional e Información para el Paciente.

Vía de administración: infusión i.v.

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para concentrado para solución para infusión.

Conservar en heladera entre 2° C a 8° C. No congelar. Conservar los viales en su envase y estuche original para protegerlo de la luz.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

Fabricado para: F. Hoffmann-La Roche S. A.
Basilea, Suiza

Por: BSP Pharmaceuticals S.p.A.
Latina Scalo, Italia

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Revisión marzo 2020: FINAL

1

Servicio de Atención al Cliente (Argentina):
0800-77-ROCHE (76243)

Fecha de última revisión: marzo 2020.

IMA [2019-0040])+RI+EMA (CHMP EMEAHC0048700000)+ ANMAT (Nvo link RA)+CDS: 1.0C.

Revisión marzo 2020: FINAL

2



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: ROTULOS 2 POLIVY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.02.08 13:27:18 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.08 13:27:18 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL**
(Según Disposición ANMAT N° 5904/96 y circular 004/2013)

Polivy®
Polatuzumab vedotina
Roche
Autorizado Bajo condiciones especiales

Polvo liofilizado para concentrado para solución para infusión

Industria italiana
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada vial de uso único contiene 140 mg de polatuzumab vedotina, en un excipiente compuesto por sacarosa 288 mg, ácido succínico 8,27 mg, hidróxido de sodio 3,80 mg y polisorbato 20: 8,4 mg.

Polivy 140 mg es un polvo liofilizado estéril para preparar una solución concentrada administrable en infusión de color blanco a blanco grisáceo y sin conservantes. Luego de la reconstitución con agua para inyectables, el concentrado reconstituido de Polivy contiene 20 mg/ml de polatuzumab vedotina.

Acción terapéutica

Agente antineoplásico. Anticuerpo monoclonal.

Indicaciones

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

Posología y formas de administración

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

Revisión marzo 2020: FINAL.

1

Posología

La dosis recomendada de Polivy es de 1,8 mg/kg, administrada en forma de infusión 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.

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 infusión de Polivy debe ralentizarse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la infusión. Se debe interrumpir de forma inmediata y definitiva la administración de Polivy si el paciente experimenta una reacción potencialmente mortal.

A continuación, en la Tabla 1 se presenta la modificación en caso de neuropatía periférica.

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

Gravedad de la NP el día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis
Grados 2-3	Interrumpir la administración de Polivy hasta mejoría a grado ≤ 1. Si se ha recuperado a grado ≤ 1 el día 14 o antes, reiniciar la administración de Polivy a una dosis reducida fija de 1,4 mg/kg. Si ha habido una reducción anterior de la dosis a 1,4 mg/kg, interrumpir la administración de Polivy. En caso de NO recuperar a grado ≤ 1 el día 14 o antes, interrumpir la administración de Polivy.
Grado 4	Interrumpir la administración de Polivy.

Las modificaciones de la dosis en caso de mielosupresión, se mencionan en la Tabla 2.

Tabla 2. Modificación de la dosis de Polivy, bendamustina y rituximab en caso de mielosupresión

Gravedad de la mielosupresión el día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis¹
Neutropenia grados 3-4	<p>Interrumpir todo el tratamiento hasta que el RAN se recupere a $> 1.000/\mu\text{l}$. Si el RAN se recupera a $> 1.000/\mu\text{l}$ el día 7 o antes, reanudar todo el tratamiento sin reducción de la dosis. Si el RAN se recupera a $> 1.000/\mu\text{l}$ después del día 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reiniciar todo el tratamiento con una reducción de la dosis de bendamustina de $90 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ o $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $50 \text{ mg}/\text{m}^2$; • si ya ha habido una reducción de la dosis de bendamustina a $50 \text{ mg}/\text{m}^2$, interrumpir todo el tratamiento.
Trombocitopenia grados 3-4	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reiniciar todo el tratamiento con una reducción de la dosis de bendamustina desde $90 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ o $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $50 \text{ mg}/\text{m}^2$; • si ya ha habido una reducción de la dosis de bendamustina a $50 \text{ mg}/\text{m}^2$, interrumpir todo el tratamiento.

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

La modificación de la dosis por reacciones relacionadas con la infusión, se menciona en la Tabla 3.

Tabla 3. Modificación de la dosis de Polivy, bendamustina y rituximab debido a reacciones relacionadas con la infusión (RRIs)

Gravedad de RRI el día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis
RRI grados 1-3	<p>Interrumpir la infusión 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.</p> <p>Tras la resolución completa de los síntomas, la infusión puede reanudarse al 50% de la velocidad alcanzada antes de la interrupción. En ausencia de síntomas relacionados con la infusión, la velocidad de infusión puede incrementarse en incrementos de 50 mg/hora cada 30 minutos.</p> <p>En el siguiente ciclo, infundir Polivy durante 90 minutos. Si no se produce una reacción relacionada con la infusión, se pueden administrar infusiones posteriores durante 30 minutos. Administrar premedicación para todos los ciclos.</p>
RRI grado 4	<p>Interrumpir la infusión de Polivy inmediatamente. Administrar tratamiento de soporte.</p> <p>Discontinuar Polivy permanentemente.</p>

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis de Polivy en pacientes de ≥ 65 años.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Revisión marzo 2020: FINAL.

4

Pacientes con insuficiencia hepática

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

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

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

Formas de administración

Polivy se administra por vía intravenosa.

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

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

Polivy debe ser reconstituido y diluido utilizando una técnica aséptica bajo la supervisión de un profesional sanitario. realizase debe administrar como una infusión 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 debe administrar en infusión rápida o en bolo intravenoso.

Las instrucciones sobre la reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, se mencionan en *Observaciones particulares*.

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 mencionado en *Observaciones particulares*.

Contraindicaciones

Polivy está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a polatuzumab vedotina o a cualquiera de sus excipientes. Infecciones graves activas.

Revisión marzo 2020: FINAL.

5

Precauciones y advertencias

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto administrado debe registrarse claramente (o mencionarse) en la historia clínica del paciente.

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

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 grados 3 o 4. Se debe 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 trombocitopenia de grados 3 o 4.

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.

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. 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. 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 administración concomitante con inhibidores de CYP3A.

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. 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 se sospecha 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 infusión (RRIs)

Polivy puede causar RRIs, incluidos los casos graves. Se han producido RRIs 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 infusión. Si se produce una RRI, se debe interrumpir la infusión y se debe iniciar un tratamiento médico adecuado.

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. 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. 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.

Revisión marzo 2020: FINAL.

7

Fertilidad

En estudios preclínicos, polatuzumab vedotina ha mostrado toxicidad testicular y puede afectar a la función reproductiva y la fertilidad. 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.

Pacientes de edad avanzada

De los 173 pacientes tratados con Polivy en el estudio GO29365, 95 pacientes (55%) tenían ≥ 65 años de edad. Los pacientes ≥ 65 años tuvieron una incidencia más alta de reacciones adversas graves (64%) en comparación con los pacientes de < 65 años (53%). Los estudios clínicos con Polivy no incluyeron un número suficiente de pacientes de ≥ 65 años como 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. Si existe una enfermedad hepática anterior, elevación del valor inicial de las enzimas hepáticas respecto y la utilización de medicamentos concomitantes pueden aumentar el riesgo. Debe monitorizarse las concentraciones de enzimas hepáticas y de bilirrubina.

Excipientes

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

La influencia de Polivy sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Pueden producirse RRIs, NP, fatiga y mareos durante el tratamiento con Polivy.

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 que 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. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. 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 excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo para lactantes. Las mujeres deben suspender la lactancia durante el tratamiento con Polivy.

Fertilidad

En estudio preclínicos, polatuzumab vedotina ha mostrado toxicidad testicular y puede afectar la función reproductiva y la fertilidad. 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.

Interacciones

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 CYP3A4 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 de CYP3A4 y P-gp (por ejemplo, ketoconazol) pueden aumentar el área bajo la curva (ABC) del MMAE no conjugado en un 48%. Se recomienda precaución en caso de tratamientos concomitantes (por ejemplo, boceprevir, claritromicina, cobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol) con inhibidores de CYP3A4. Los pacientes que reciben inhibidores potentes del CYP3A de forma concomitante deben ser monitorizados de manera más exhaustiva ante posibles signos de toxicidad.

Revisión marzo 2020: FINAL.

9

No se prevé que el MMAE no conjugado altere el ABC de los medicamentos concomitantes que son sustratos de CYP3A4 (por ejemplo, midazolam).

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

Interacciones farmacológicas de rituximab y bendamustina en combinación con polatuzumab vedotina

La farmacocinética de rituximab y bendamustina no se ve afectada por la administración concomitante de polatuzumab vedotina. La administración concomitante de rituximab asocia con el aumento del ABC plasmático de MMAE conjugado con anticuerpo (acMMAE) en un 24% y la disminución del ABC plasmático del MMAE no conjugado en un 37%, basándose en el análisis de la farmacocinética poblacional. No es necesario un ajuste de dosis.

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En el desarrollo clínico de Polivy, se calcula que un total de 588 pacientes han recibido Polivy. Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) que se describen en esta sección se identificaron durante el tratamiento y el seguimiento en el ensayo clínico pivotal GO29365 de pacientes con LDCGB tratados previamente. Esto incluye pacientes de la fase de preinclusión (n = 6) y pacientes aleatorizados (n = 39) que recibieron Polivy en combinación con bendamustina y rituximab (BR) en comparación con los pacientes aleatorizados (n = 39) que recibieron BR en monoterapia. Los pacientes aleatorizados en el grupo 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.

Las RAMs notificadas con mayor frecuencia ($\geq 30\%$) en pacientes tratados con Polivy en combinación con BR fueron anemia (46,7%), trombocitopenia (46,7%), neutropenia (46,7%), fatiga (40,0%), diarrea (37,8%), náuseas (33,3%) y fiebre (33,3%). Se notificaron reacciones adversas graves en el 27% de los pacientes tratados con Polivy más BR que incluyeron neutropenia febril (6,7%), fiebre (4,4%) y neumonía (4,4%).

Las RAMs que provocaron la interrupción de la pauta de tratamiento en $> 5\%$ de los pacientes fueron trombocitopenia (8,9%) y neutropenia (6,7%).

Tabla de RAMs notificadas en el ensayo clínico

A continuación, se presentan las RAM de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas (SOC) del 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 ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en el orden de disminución de gravedad.

Revisión marzo 2020: FINAL.

10

Tabla 4 Resumen de las RAMs observadas en pacientes con LDCGB en recaída o refractarios con Polivy en combinación con BR

<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Muy frecuentes	Neumonía ^a , infección por herpes ^a , infección del tracto respiratorio superior
Frecuentes	Sepsis, infección por citomegalovirus
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Muy frecuentes	Neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, linfopenia
Frecuentes	Pancitopenia
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
Muy frecuentes	Hipopotasemia, hipocalcemia, hipoalbuminemia, disminución del apetito
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes	Neuropatía periférica, neuropatía periférica sensitiva, mareos
Frecuentes	Trastornos de la marcha, parestesia, hipoestesia

Tabla 4. Resumen de las RAMs observadas en pacientes con LDCGB en recaída o refractarios con Polivy en combinación con BR (continuación)

<i>Trastornos oculares</i>	
Frecuentes	Visión borrosa
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Muy frecuentes	Tos
Frecuentes	Neumonitis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes	Diarrea, náuseas, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal, dolor abdominal superior
<i>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</i>	
Muy frecuentes	Prurito
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Frecuentes	Artralgia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Muy frecuentes	Fatiga, fiebre, astenia y escalofríos
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Muy frecuentes	Pérdida de peso
Frecuentes	Elevación de transaminasas, elevación de la lipasa, hipofosfatemia
<i>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos</i>	
Muy frecuentes	Reacciones relacionadas con la infusión ^b

^a RAM asociadas con desenlace mortal.

^b Se definen como todas las reacciones adversas notificadas como relacionadas con el tratamiento del estudio en el plazo de 24 horas después de la infusión.

RAMs poco frecuentes, raras y muy raras: ninguna.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En el grupo Polivy más BR se notificó neutropenia de grado 3 o superior, trombocitopenia y anemia en el 40%, el 37,8% y 24,4% de los pacientes, respectivamente.

Mielosupresión

El 8,9% de los pacientes en el grupo 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 11,1% de los pacientes en el grupo 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.

Neuropatía periférica (NP)

En el grupo de Polivy más BR se notificaron NP de grados 1 y 2 en el 26,7% y el 13,3% de los pacientes, respectivamente. En el grupo de BR, se notificaron casos de NP de grados 1 y 2 en el 2,6% y el 5,1% de los pacientes, respectivamente. No se notificaron casos de NP de grados 3-5 ni en el grupo de Polivy más BR ni en el grupo de BR. El 2,2% de los pacientes interrumpió el tratamiento con Polivy debido a NP y el 4,4% 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 el grupo de Polivy más BR, la mediana de tiempo hasta la aparición del primer evento de NP fue de 1,8 meses y el 61,1% de los pacientes con acontecimientos de NP notificaron la resolución del acontecimiento.

Infecciones

Se informaron infecciones, que incluyen neumonía y otros tipos de infecciones, en el 53,3% de los pacientes en el grupo de Polivy más BR y en el 51,3% de los pacientes en el grupo de BR. En el grupo de Polivy más BR se notificaron infecciones graves en el 28,9% de los pacientes e infecciones mortales en el 8,9%. En el grupo de BR se notificaron infecciones graves en el 30,8% de los pacientes e infecciones mortales en el 10,3%. Un paciente (2,2%) en el grupo de Polivy más BR interrumpió el tratamiento debido a infección, en comparación con el 5,1% de los pacientes en el grupo de BR.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

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

Revisión marzo 2020: FINAL.

13

Toxicidad gastrointestinal

Se notificaron acontecimientos de toxicidad gastrointestinal en el 80,0% de los pacientes en el grupo de Polivy más BR, en comparación con el 64,1% de los pacientes en el grupo de BR. La mayoría de acontecimientos fueron de grados 1-2, y se notificaron acontecimientos de grados 3-4 en el 22,2% de los pacientes en el grupo de Polivy más BR, en comparación con el 12,8% de los pacientes en el grupo de BR. Los acontecimientos de toxicidad gastrointestinal más frecuentes fueron diarrea y náuseas.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Polivy® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

**“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”**

Sobredosificación

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 infusión 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 infusión y se les monitorizará estrechamente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01XC37.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos; otros agentes antineoplásicos; anticuerpos monoclonales.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Polatuzumab vedotina es un anticuerpo conjugado dirigido contra CD79b que suministra de forma preferente un agente antimitótico (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 las células B. La expresión de CD79b se limita a 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 de MMAE. El MMAE se une a los microtúbulos y destruye las células en división a través 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 (ECG) de dos estudios abiertos en pacientes con tumores malignos de células B tratados previamente con la dosis recomendada.

Eficacia y seguridad clínica

La eficacia de Polivy se evaluó en un estudio internacional, multicéntrico, abierto (GO29365) que incluyó una cohorte aleatorizada de 80 pacientes con LDCGB tratados previamente. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir Polivy más bendamustina y rituximab (BR) o BR sólo durante 6 ciclos de 21 días. Los pacientes fueron estratificados 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 un TCMH alogénico previo, linfoma del sistema nervioso central y linfoma indolente transformado, linfoma folicular (LF) de grado 3b, enfermedad cardiovascular o pulmonar significativa, infecciones activas, AST o alanina transferasa (ALT) $> 2,5 \times$ LSN o bilirrubina total $\geq 1,5 \times$ LSN, creatinina $> 1,5 \times$ LSN (o clearance de creatinina [CLCr] < 40 ml/min) a menos que sea debido a un linfoma subyacente.

Polivy se administró por vía intravenosa en dosis de 1,8 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/m² al día por vía intravenosa los días 2 y 3 del ciclo 1 y en los días 1 y 2 de los ciclos 2-6. Rituximab se administró en dosis de 375 mg/m² el día 1 de los ciclos 1-6.

Revisión marzo 2020: FINAL.

15

Entre los 80 pacientes que fueron aleatorizados para recibir Polivy más BR (n = 40) o BR solo (n = 40), la mayoría eran caucásicos (71%) y hombres (66%). La mediana de la edad fue de 69 años (rango: 30-86 años). Sesenta y cuatro 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 LDCGB no especificado (NOS). En general, el 48% de los pacientes presentaban LDCGB de linfocitos B activados (LBA) y el 40% presentaba LDCGB 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 dos tratamientos previos y el 46% (n = 37) recibieron tres o más tratamientos previos. Ningún paciente salvo uno en el grupo polatuzumab + BR de la fase II aleatorizada, había recibido previamente tratamiento con bendamustina. El 80% de los pacientes presentaron una enfermedad refractaria.

El criterio de valoración principal del estudio fue la tasa de respuesta completa (RC) al final del 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 5. Resumen de la eficacia en pacientes con LDCGB tratados previamente e incluidos en el estudio GO29365

	Polivy + bendamustina + rituximab n = 40	Bendamustina + rituximab 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 según el INV)		
Número de pacientes incluidos en el análisis	28	13
Número (%) de pacientes con eventos	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 de 95%]	0,44 [0,20; 0,95]	
Valor de p (prueba de rango logarítmico, estratificada***)	0,0321	

Tabla 5. Resumen de la eficacia en pacientes con LDCGB tratados previamente e incluidos en el estudio GO29365 (continuación)

	Polivy + bendamustina + rituximab n = 40	Bendamustina + rituximab n = 40
	Mediana del tiempo de observación de 22 meses	
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]
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]

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CRI: Comité de Revisión Independiente; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NE: no evaluable; RP: respuesta parcial; RC: respuesta completa.

*Según los criterios modificados de Lugano (2014): Se requiere confirmación en médula ósea de la RC por TE-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 vs. > 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 + BR fue de 12,4 meses (IC del 95%: 9,0; NE) frente a 4,7 meses (IC del 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, el HR se ajustó a 0,59. Las covariables incluyeron el 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 + BR fue de 7,6 meses (IC del 95%: 6,0; 17,0) frente a 2,0 meses (IC del 95%: 1,5; 3,7) en el grupo control. La estimación no ajustada para el HR de la 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. Entre todos los grupos del estudio GO29365, 8 de 134 pacientes (6,0%) dieron positivo para los anticuerpos anti-polatuzumab vedotina en uno o más puntos temporales posteriores al inicio. En siete estudios clínicos, 14 de 536 pacientes (2,6%) dieron positivo para los anticuerpos anti-polatuzumab vedotina en uno o más puntos temporales posteriores al inicio. 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.

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 (ABC_{inf}) fue de 1.860 (± 966) día•ng/ml. Según el análisis de farmacocinética poblacional, el ABC de acMMAE del ciclo 3 aumentó aproximadamente un 30% respecto al ABC del ciclo 1 y llegó a más del 90% del ABC del ciclo 6. La vida media terminal en el ciclo 6 fue de 12 días aproximadamente (IC del 95% de 8,1-19,5 días) para el acMMAE. Según el análisis de farmacocinética 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 del 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. 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 vida media terminal fue de 4 días aproximadamente. Las exposiciones plasmáticas al MMAE no conjugado son < 3% de las exposiciones a acMMAE. Según el análisis de farmacocinética poblacional, se produce un descenso de la exposición plasmática (ABC) al MMAE no conjugado después de la administración de dosis repetidas cada 3 semanas.

Según las simulaciones farmacocinéticas de la población, un análisis de sensibilidad predijo que la exposición a MMAE no conjugada para pacientes con peso corporal de más de 100 kg aumentaría en un 27%.

Absorción

Polivy se administra en forma de infusión 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 litros, 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*; la 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 del MMAE en el plasma humano.

Estudios *in vitro* indican que el 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 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni a CYP2D6.

Eliminación

Basándose en el análisis de farmacocinética poblacional, 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 radioactividad se excreta en las heces y una pequeña parte, en la orina.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

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

Pacientes de edad avanzada

La edad no afecta a la farmacocinética de acMMAE y del MMAE no conjugado, según el análisis de la farmacocinética poblacional en pacientes con edades comprendidas entre 20 y 89 años. No se observó una diferencia significativa en la farmacocinética de acMMAE y del MMAE no conjugado en pacientes de < 65 años (n = 187) y en pacientes ≥ 65 años (n = 273).

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve (CLCr 60 - 89 ml/min, n = 161) o moderada (CLCr 30 - 59 ml/min, n = 109), las exposiciones al acMMAE y al MMAE no conjugado son similares a las de los pacientes con función renal normal (CLCr ≥ 90 ml/min, n = 185), según un análisis de farmacocinética poblacional. No existen datos suficientes para evaluar el impacto de la insuficiencia renal grave (CLCr 15 - 29 ml/min, n = 3) sobre la farmacocinética. No hay datos disponibles de pacientes con enfermedad renal terminal y/o que están recibiendo diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve [AST o ALT $> 1,0$ a $2,5 \times$ LSN o bilirrubina total $> 1,0$ a $1,5 \times$ LSN, n = 54], las exposiciones al acMMAE son similares, mientras que el ABC del MMAE no conjugado es un 40% superior, en comparación con los pacientes que tienen una función hepática normal (n = 399), en base a un análisis de farmacocinética poblacional.

No existen datos suficientes para evaluar el impacto de la insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $> 1,5-3 \times$ LSN, n = 2) sobre la farmacocinética. No hay datos disponibles de pacientes con insuficiencia hepática grave o un trasplante de hígado.

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 del MMAE como un agente de alteración de microtúbulos.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad específicos con Polivy 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 período 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 agnatia). La exposición sistémica (ABC) en ratas con una dosis de 0,2 mg/kg de MMAE es de aproximadamente el 50% del ABC en pacientes que recibieron la dosis recomendada de 1,8 mg/kg de Polivy cada 21 días.

Observaciones particulares

Incompatibilidades

No debe mezclarse o diluirse este medicamento con otros medicamentos, con excepción de aquellos mencionados en *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

Período de vida útil

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 período 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 infusión 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 infusión para el tiempo que se muestra en la Tabla 6. La solución diluida de Polivy debe ser eliminada si el tiempo de almacenamiento supera los límites que se indican en la Tabla 6.

Tabla 6. Duraciones para las que se ha demostrado una estabilidad física y química de la solución preparada para infusión

Diluyente utilizado para preparar la solución para infusión	Condiciones de conservación de la solución para infusión¹
9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%)	Hasta 24 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.

Precauciones especiales de conservación

Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C y 8°C. No congelar. Conservar los viales en su envase y estuche original para protegerlos de la luz.

La información sobre las condiciones de conservación después de la reconstitución y la dilución del medicamento se menciona en *Período de vida útil*.

Naturaleza y contenido del envase

Vial de 20 ml (vidrio incoloro de tipo 1) cerrado con tapón (fluororesina laminada), con cierre de aluminio y tapa plástica a presión, que contiene 140 mg de polatuzumab vedotina.

Envase con 1 vial.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones generales

Polivy contiene un componente citotóxico. Debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes citotóxicos. Se deben utilizar procedimientos adecuados para la manipulación y eliminación 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 infusión intravenosa que contenga 9 mg/ml (0,9%) solución para infusión, 4,5 mg/ml (0,45%) solución para infusión o glucosa al 5% antes de la administración.

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

Instrucciones para la reconstitución

1. 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 con 20 mg/ml de polatuzumab vedotina. Debe dirigir el flujo hacia la pared del vial y no directamente sobre el polvo liofilizado.
2. Girar con suavidad el vial hasta que se disuelva por completo. No agitar.
3. Inspeccionar la solución reconstituida para detectar la presencia de partículas y cambios de color. La solución reconstituida deberá ser de incolora a ligeramente marrón, 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 infusión intravenosa, con un volumen mínimo de 50 ml, que contenga una 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 de 20 mg/ml requerido basándose en la dosis necesaria:

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

3. Extraer del vial de Polivy la cantidad apropiada de solución reconstituida utilizando una jeringa estéril y añadir a la bolsa de infusión 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.

Se debe evitar el transporte de la solución preparada para infusión, ya que el estrés por agitación puede provocar aglutinación. Si la infusión preparada se va a transportar, retire el aire de la bolsa de infusión 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 infusión con una punta ventilada para garantizar la administración exacta de la dosis durante la infusión. El almacenamiento total más los tiempos de transporte del producto diluido no debe exceder la duración de almacenamiento especificada en la Tabla 6 mencionada en *Período de vida útil*.

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

Polivy es compatible con las bolsas de infusión 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 infusión o de ayuda de la infusión 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 no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Vial con 140 mg envase con 1

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: ...

Fabricado para: F. Hoffmann-La Roche S. A.
Basilea, Suiza

Por: BSP Pharmaceuticals S.p.A.
Latina Scalo, Italia

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Servicio de Atención al Cliente (Argentina):
0800-77-ROCHE (76243)

Fecha de última revisión: marzo 2020.

IMA [2019-0040])+RI+EMA (EMEAHC0048700000)+ ANMAT (Nvo link RA)+CDS: 1.0C.

Revisión marzo 2020: FINAL.

27



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTOS POLIVY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 27 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.02.08 13:29:09 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.08 13:29:10 -03:00

Buenos Aires, 21 DE JUNIO DE 2022.-

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
DISPOSICIÓN N° 3106
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N°

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
CERTIFICADO N° 59687
(ANMAT), certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades
Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios
característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: PRODUCTOS ROCHE S. A. Q. E I

DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: POLIVY®

Nombre Genérico (IFA/s): POLATUZUMAB VEDOTINA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA INFUSIÓN

**Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o
porcentual:**

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central

Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina

Alsina 665/671, CABA

Sede INAME

Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL

Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos

Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza

Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba

Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres

Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas

Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé

Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Principio/s Activo/s Nombre Común	Contenido	Unidad de medida
POLATUZUMAB VEDOTINA	140	mg
Excipientes		Unidad de medida
Sacarosa	288	mg
Ácido succínico	8,27	mg
Hidróxido de sodio	3,80	mg
Polisorbato 20	8,4	mg

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s:

Biotechnológico

Envases/s primario/s: Vial de vidrio tipo I cerrado con un tapón de goma y sellado con un precinto de aluminio provisto de una cápsula con disco de plástico de color gris.

Presentaciones: 1 vial con 140 mg.

Contenido por unidad de venta: 1 vial

Período de vida útil: 30 meses

Forma de conservación: Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C y 8°C. No congelar. Conservar los viales en su envase y estuche original para protegerlos de la luz.

Condición de expendio: EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía de administración: INFUSIÓN I.V.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central

Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina

Alsina 665/671, CABA

Sede INAME

Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL

Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos

Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza

Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba

Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres

Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas

Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé

Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s: POLIVY® en combinación con BENDAMUSTINA Y RITUXIMAB está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) en recaída o refractario, que no sean candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas.

3. DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO

- .- Genentech, Inc. 1 DNA Way, CA 94080, South San Francisco, Cp: 94080, Estados Unidos (Estados Unidos de América): Elaborador del anticuerpo POLATUZUMAB:
- .-Lonza Ltd, Lonzastrasse, Visp, Cp: 3930, Suiza: Elaborador del anticuerpo POLATUZUMAB VEDOTINA.
- .- BSP Pharmaceuticals S.p.A., Via Appia Km 65.561, Latina Scalo (LT), Cp: 04013, Italia: Llenado y acondicionamiento primario.
- .- F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, Kaiseraugst, Cp CH-4303, Suiza: Etiquetado y acondicionamiento secundario.
- .- Productos Roche S.A.Q. e I., Rawson 3150, localidad Ricardo Rojas, provincia de Buenos Aires, Argentina: Control de calidad y Liberación de Producto Terminado Importado en Argentina.

Expediente N° 1-47-2002-000437-20-8

El presente certificado tendrá una validez de 1 (año) a partir de la fecha de la

Rossmarina Alejandra
CUIL 27171728539

Sedes y Deleg 

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA