



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-000659-22-6

VISTO el expediente 1-47-2002-000659-22-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI., solicita la autorización de nueva presentación, indicación, rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada POLIVY / POLATUZUMAB VEDOTINA, aprobada por Certificado N° 59.687.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que en relación a los cambios en las condiciones de conservación del producto intermedio del IFA para la presentación ya aprobada (140 mg/vial) y cambios menores de redacción del producto POLIVY®/ POLATUZUMAB VEDOTINA no se encuentran objeciones, no siendo estos datos característicos del producto incluidos en el certificado del producto pudiendo ser implementados a partir de su notificación.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI., la nueva presentación para la Especialidad Medicinal denominada POLIVY / POLATUZUMAB VEDOTINA, aprobada por Certificado N° 59.687, la que quedará redactada de la siguiente manera: “Nombre comercial: Polivy®, Forma Farmacéutica: polvo liofilizado para concentrado para solución para infusión, Fórmula Cualitativa-Cuantitativa: DCA - IFA: Polatuzumab Vedotina - 30 mg, Excipientes: Sacarosa 62 mg; Ácido succínico 1,77 mg; Hidróxido de sodio 0,82 mg; Polisorbato 20 1,8 mg., Vía de Administración: infusión intravenosa, Condición de Venta: Expendio bajo receta archivada, Envase: Vial, Contenido total por envase primario: Vial con 30 mg, Contenido total por envase secundario: Envase con 1 vial, Período de Vida Útil: 30 meses, Condiciones 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, Otras Condiciones de Conservación:

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), Plantas Elaborador del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA): Elaborador del anticuerpo polatuzumab: Genentech Inc., 1 DNA Way, CA 94080, South San Francisco, 94080, Estados Unidos; Elaborador del anticuerpo polatuzumab vedotina: Lonza Ltd., Lonzastrasse, Visp 3930, Suiza; Elaborador de Producto Terminado: Llenado y acondicionamiento primario, etiquetado y acondicionamiento secundario: F. Hoffman-La Roche Ltd., Wurmisweg, Kaiseraugst, CH-4303, Suiza; Control de calidad y Liberación de Producto Terminado Importado en Argentina: Productos Roche S.A.Q.e I., Rawson 3150, Ricardo Rojas, B1610BAL, Provincia de Buenos Aires, Argentina”; además de lo ya autorizado hasta la fecha de la presente Disposición.

ARTICULO 2°.- Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI., la nueva indicación para la Especialidad Medicinal denominada POLIVY / POLATUZUMAB VEDOTINA, aprobada por Certificado N° 59.687, la que quedará redactada de la siguiente manera: “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”.

ARTICULO 3°.- Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI., los nuevos rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada POLIVY / POLATUZUMAB VEDOTINA, aprobada por Certificado N° 59.687 que constan como IF-2023-70761322-APN-DECBR#ANMAT, IF-2023-70760886-APN-DECBR#ANMAT e IF-2023-70760587-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 59.687 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 5°.- Hágase saber al interesado que no se encuentran objeciones a la notificación de cambios en las condiciones de conservación del producto intermedio del IFA para la presentación ya aprobada (140 mg/vial) y cambios menores de redacción del producto POLIVY®/ POLATUZUMAB VEDOTINA y que, no siendo éste un dato característico del producto incluido en el certificado del producto, podrá ser implementado a partir de su

notificación.

ARTICULO 6º.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, rótulos, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000659-22-6

mdg

rp

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.07.18 17:27:17 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.18 17:27:21 -03:00

PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

Etiqueta del vial

Polivy®
Polatuzumab vedotina
Roche

Autorizado Bajo Condiciones Especiales

30 mg
Polvo liofilizado para concentrado para solución para infusión

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

Fecha de última revisión: Agosto 2022.

(RI+EMA [EMAHC004870 - II0012] - ANMAT [Nvo link RA]+NI+CDS: 3.0C).

Revisión marzo 2020: FINAL

PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

Polivy® 30 mg: Envase con 1 vial

Polivy®
Polatuzumab vedotina
Roche

Autorizado Bajo Condiciones Especiales

Industria Suiza
Expendio bajo receta archivada

30 mg
Polvo liofilizado para concentrado para solución para infusión

Polivy 30 mg

Cada vial de uso único contiene 30 mg de polatuzumab vedotina, en un excipiente compuesto por sacarosa 62 mg, ácido succínico 1,77 mg, hidróxido de sodio 0,82 mg y polisorbato 20: 1,8 mg.

Polivy 30 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: F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Kaiseraugst, Suiza

Importado por:

Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Lucas Marletta Fraile, Farmacéutico

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

Fecha de última revisión: Agosto 2022.

(RI+EMA [EMAHC004870 - II0012] - ANMAT [Nvo link RA]+NI+CDS: 3.0C).



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulos POLIVY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.21 13:57:38 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.21 13:57:38 -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
Origen Biotecnológico

Polvo liofilizado para concentrado para solución para infusión

Polivy 30: Industria Suiza
Polivy 140: Industria Italiana
Expendio bajo receta archivada

Composición

Polivy 30 mg

Cada vial de uso único contiene 30 mg de polatuzumab vedotina, en un excipiente compuesto por sacarosa 62 mg, ácido succínico 1,77 mg, hidróxido de sodio 0,82 mg y polisorbato 20: 1,8 mg.

Polivy 30 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.

Polivy 140 mg

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.

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).

Acción terapéutica

Agente antineoplásico. Anticuerpo monoclonal.

Indicaciones

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 (LDCGB) que no han recibido tratamiento previo.

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.

Posología

Linfoma difuso de células grandes B Pacientes no tratados previamente

La dosis recomendada de Polivy es de 1,8 mg/kg, administrada en forma de infusión 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 la sección Interacciones para mayor información acerca de los productos administrados en combinación con Polivy para pacientes con LDCGB 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 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)

Indicación	Gravedad de la NP el día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis
LDCGB no tratados previamente	Grado 2 ^a	<p>Neuropatía sensitiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Si con una dosis de 1,0 mg/kg presenta Grado 2, el Día 1 de ciclos posteriores, discontinuar la administración de Polivy.</p> <p>Neuropatía motora:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir la administración de Polivy hasta mejoría a Grado \leq1. • 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 \leq 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	<p>Neuropatía sensitiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir la administración de Polivy hasta mejoría a Grado \leq 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. <p>Neuropatía motora:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir la administración de Polivy hasta que mejore a Grado \leq 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 \leq 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. <p>Si las neuropatía sensitiva y motora son concurrentes, siga la recomendación más restrictiva de las anteriores.</p>
	Grado 4	Discontinuar la administración de Polivy.

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

Indicación	Gravedad de la NP el día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis
LDCGB R/R	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 permanentemente de 1,4 mg/kg. Si ha habido una reducción anterior de la dosis a 1,4 mg/kg, interrumpir la administración de Polivy. Si no se recupera a grado ≤ 1 el día 14 o antes, interrumpir la administración de Polivy.
	Grado 4	Discontinuar la administración de Polivy.

^a se puede continuar administrando R-CHP.

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

Indicación	Gravedad de la mielosupresión el día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis ¹
LDCGB 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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 %.

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

Indicación	Gravedad de la mielosupresión el día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis ¹
LDCGB R/R	Neutropenia grado 3-4 ¹	Interrumpir todo el tratamiento hasta que el RAN se recupere a > 1.000/ μ l. Si el RAN se recupera a > 1.000/ μ l el día 7 o antes, reanudar todo el tratamiento sin reducción de la dosis. Si el RAN se recupera a > 1.000/ μ l después del día 7: <ul style="list-style-type: none"> ● reiniciar todo el tratamiento con una reducción de la dosis de bendamustina de 90 mg/m² a 70 mg/m² o 70 mg/m² a 50 mg/m²
	Trombocitopenia grado 3-4 ¹	Interrumpir todo el tratamiento hasta que las plaquetas se recuperen a > 75.000/ μ l. Si las plaquetas se recuperan a > 75.000/ μ l el día 7 o antes, reanudar todo el tratamiento sin reducción de la dosis. Si las plaquetas se recuperan a > 75.000/ μ l después del día 7: <ul style="list-style-type: none"> ● reiniciar todo el tratamiento con una reducción de la dosis de bendamustina desde 90 mg/m² a 70 mg/m² o 70 mg/m² a 50 mg/m²; ● si ya ha habido una reducción de la dosis de bendamustina a 50 mg/m², interrumpir todo el tratamiento.

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

*RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

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)

Indicación	Gravedad de RRI el día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis
LDCGB no tratados previamente y LDCGB R/R	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.</p> <p>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.</p> <p>Administrar tratamiento de soporte.</p> <p>Discontinuar Polivy permanentemente.</p>

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis de Polivy en pacientes de ≥ 65 años (véase *Características farmacológicas – Propiedades – Propiedades farmacocinéticas*).

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.

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 $1,5 \times$ 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 del 40% en la exposición de MMAE no conjugado, no se consideró clínicamente relevante.

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.

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. Se 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 (véase *Precauciones y advertencias*).

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.

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 (véase *Posología y formas de administración*).

Neuropatía periférica (NP)

Se han 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 (véase *Posología y formas de administración*).

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 (véase *Reacciones adversas*). 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 (véase *Interacciones*).

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 (véase *Reacciones adversas*). 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 (RRI)

Polivy puede causar RRI, incluidos los casos graves. Se han producido RRI 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 (véase *Posología y formas de administración*).

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 (*véase Datos preclínicos de seguridad*). 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 (*véase Fertilidad, embarazo y lactancia*). 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 (*véase Fertilidad, embarazo y lactancia*).

Fertilidad

En estudios preclínicos, polatuzumab vedotina ha mostrado toxicidad testicular y puede afectar a la función reproductiva y la fertilidad (*véase Datos preclínicos de seguridad*). 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 (*véase Fertilidad, embarazo y lactancia*).

Pacientes de edad avanzada

De los 435 pacientes con LDCGB no tratados previamente con Polivy en combinación con R-CHP en el estudio GO39942 (POLARIX), 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 LDCGB 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 tuvieron una incidencia similar de reacciones adversas graves (55 %) en comparación con los pacientes de < 65 años (56 %). 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 (*véase Reacciones adversas*). Si existe una enfermedad hepática anterior, la elevación del valor inicial de las enzimas hepáticas y la utilización de medicamentos concomitantes pueden aumentar el riesgo. Debe monitorizarse las concentraciones de enzimas hepáticas y de bilirrubina (*véase Posología y formas de administración*).

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 (*véase Reacciones adversas y Precauciones y advertencias*).

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 (*véase Datos preclínicos de seguridad*). 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 y durante al menos 3 meses desde la última dosis administrada.

Fertilidad

En estudios preclínicos, polatuzumab vedotina ha mostrado toxicidad testicular y puede afectar la función reproductiva y la fertilidad (*véase Datos preclínicos de seguridad*). 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.

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, bendamustina, ciclofosfamida y doxorubicina en combinación con polatuzumab vedotina

La farmacocinética 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 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. 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 ABC plasmático del acMMAE ni del MMAE no conjugado.

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 Reacciones adversas:

- Durante el tratamiento y seguimiento de pacientes con LDCGB no tratados previamente del ensayo clínico 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 M % de los pacientes que recibieron 6 ciclos de vincristina en el grupo de R-CHOP.

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

- Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) notificadas con mayor frecuencia (≥ 30 %) en pacientes tratados con Polivy más R-CHP para LDCGB 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 ≥ 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 Reacciones adversas:

- durante el tratamiento y el seguimiento en el ensayo clínico pivotal GO29365 de pacientes con LDCGB 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 LDCGB refractarios, tratados con Polivy más BR:

- Las RAMs (todos los grados) notificadas con mayor frecuencia (≥ 30 %) en pacientes tratados con Polivy más BR para LDCGB 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 ≥ 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 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.

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 del tracto respiratorio superior
Frecuentes	Sepsis, infección por herpes ^a , infección por citomegalovirus, infección del tracto urinario ^c
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Muy frecuentes	Neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia
Frecuentes	Linfopenia, pancitopenia
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
Muy frecuentes	Hipopotasemia, disminución del apetito
Frecuentes	Hipocalcemia, hipoalbuminemia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes	Neuropatía periférica
Frecuentes	Mareos
<i>Trastornos oculares</i>	
Poco frecuentes	Visión borrosa ^b
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Muy frecuentes	Tos
Frecuentes	Neumonitis, disnea ^c

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

<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes	Diarrea, náuseas, estreñimiento, vómitos, mucositis ^c dolor abdominal
<i>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</i>	
Muy frecuentes	Alopecia ^c
Frecuentes	Prurito, infecciones de la piel ^c , sarpullidoc, piel seca ^c
<i>Trastornos musculoesqueléticos</i>	
Frecuentes	Artralgia, mialgia ^c
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Muy frecuentes	Fatiga, fiebre, astenia
Frecuentes	Edema periférico ^c , escalofríos
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Muy frecuentes	Pérdida de peso
Frecuentes	Elevación de transaminasas, elevación de la lipasa ^b , hipofosfatemia
<i>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos</i>	
Muy frecuentes	Reacciones relacionadas con la infusión

^a RAM asociadas con desenlace mortal.

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

^c RAMs observadas solo en LDCGB no tratado previamente.

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

RAMs poco frecuentes, 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 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 7,9 % 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.

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

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 comunes 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.

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: L01FX14.

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

LDCGB 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 LDCGB 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 LDCGB (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.

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 LDCGB activado y el 52,7 % de los pacientes tenían LDCGB 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
Criterio de valoración principal		
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]
Variables secundarias		
Supervivencia libre de eventos (SLEeff) 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. no; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel .

1) evaluado por INV.

2) Evaluado por BICR .

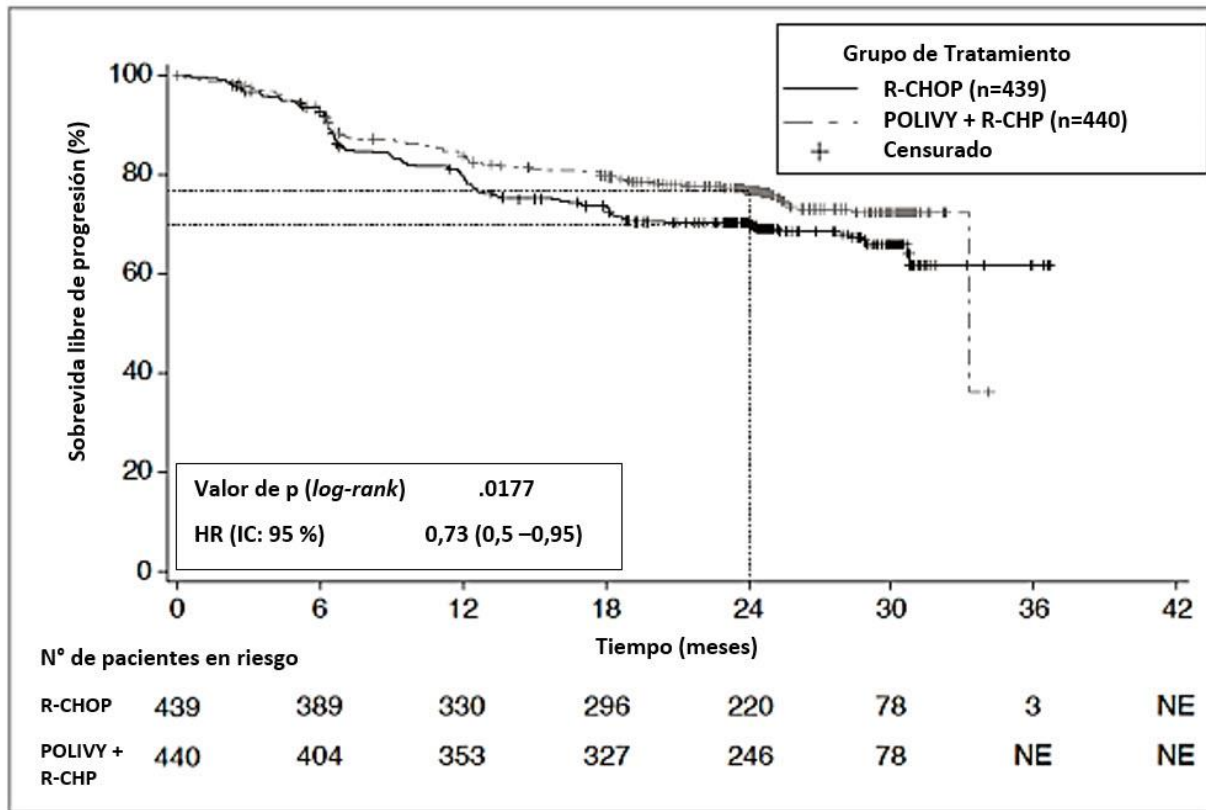
3) Texto de rango logarítmico, estratificado.

*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)



LDCGB 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 LDCGB 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) $> 2,5$ x LSN o bilirrubina total $\geq 1,5$ x LSN, creatinina $> 1,5$ x LSN (o CrCl < 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 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.

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 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 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 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 6. 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. 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 (*véase Posología y formas de administración*) para consultar información sobre el uso en población pediátrica.

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 19 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 = 394) y en pacientes \geq 65 años (n = 495) en base a los análisis de farmacocinética poblacional.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve (CLCr 60 - 89 ml/min, n = 361) o moderada (CLCr 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 (CLCr \geq 90 ml/min, n = 356), 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 = 4) 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 × LSN o bilirrubina total > 1,0 a 1,5 × LSN, n = 133], 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 = 737), 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 × LSN, n = 11) sobre la farmacocinética. Los datos disponibles de pacientes con insuficiencia hepática grave o un trasplante de hígado son limitados.

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 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 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

Polivy 30 mg

Vial de 6 ml (vidrio incoloro de tipo 1) cerrado con tapón (fluororesina laminada), con cierre de aluminio y tapa plástica a presión, que contiene 30 mg de polatuzumab vedotina.

Envase con 1 vial.

Polivy 140 mg

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. **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.
2. **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 con 20 mg/ml de polatuzumab vedotina. Debe dirigir el flujo hacia la pared del vial y no directamente sobre el polvo liofilizado.
3. Girar con suavidad el vial hasta que se disuelva por completo. No agitar.
4. 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 7 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 30 mg	envase con 1
Vial con 140 mg	envase con 1

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 59.687.

Polivy 30 mg:

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

Por: F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Kaiseraugst, Suiza

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

Polivy 140 mg:

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: Lucas Marletta Fraile, Farmacéutico

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

Fecha de última revisión: Agosto 2022.
(RI+EMA [EMAHC004870 - II0012] - ANMAT [Nvo link RA]+NI+CDS: 3.0C).



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto POLIVY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 36 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.21 13:57:07 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.21 13:57:07 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Polivy® 30 mg
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 o enfermero.
- 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 necesita saber antes de que le administren Polivy
3. Cómo se administra 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.

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 se administra para tratar el “linfoma difuso de células grandes B” que ha vuelto a aparecer o que nunca ha mejorado:

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

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 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 vedotim o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento *mencionados en la Sección 6. Contenido del envase e información adicional.*
- Si tiene una infección activa grave.

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

Precauciones y advertencias

Consulte con 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 (*véase Reacciones adversas*).
- 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:

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 tirita;
- 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.

Informe de inmediato a su médico o 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 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.

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

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 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

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

Con qué otros medicamentos se administran Polivy

Rituximab y bendamustina para el “linfoma difuso de células B grandes” que ha vuelto a aparecer 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 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 o enfermero 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.
- Reacciones relacionadas con la perfusión: su médico las comprobará durante 30-90 minutos después.
- 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 inferior.
- 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.

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)

- 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 infusión .
- 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 a más de 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.
- Cambios 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 bajo de calcio en sangre (hipocalcemia).
 - Nivel bajo de albúmina en la sangre (hipoalbuminemia).
 - Nivel alto de enzima lipasa en sangre).

Poco frecuentes (pueden afectar a más de 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 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

- La presentación de Polivy 30 mg contiene un vial con 30 mg de polatuzumab vedotina. Después de la reconstitución, cada mililitro (ml) contiene 20 mg de polatuzumab vedotina.
- La presentación de Polivy 140 mg contiene un vial con 30 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 (*véase “Polivy contiene sodio”*).

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: Agosto 2022

(RI +EMA [EMAHC004870 - II0012] +NI + ANMAT [Nvo link RA]+CDS: 3.0C).



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Info paciente POLIVY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.21 13:56:43 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.21 13:56:43 -03:00