Utilice esta guía para prepararse para su próxima visita al médico



PREGUNTAS PARA SU MÉDICO

Si le acaban de diagnosticar linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), es posible que tenga preguntas. Dentro de esta guía encontrará una lista de preguntas que puede usar cuando hable con su médico. Este apoyo puede ayudar a que comprenda el camino que tiene por delante, incluida la selección de un plan de tratamiento y la determinación de si POLIVY® puede ayudar.

¿Qué trata POLIVY?

POLIVY es un medicamento de venta con receta que se utiliza con otros medicamentos (un producto de rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona) como primer tratamiento para adultos que tienen linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDCBG) de riesgo moderado a alto, no especificado de otro modo (NOS) o linfoma de linfocitos B de alto grado (LBAG).

Información de seguridad importante

Los efectos secundarios graves a mortales del tratamiento con POLIVY incluyen problemas nerviosos en brazos y piernas, reacciones relacionadas con la infusión, recuentos bajos de células sanguíneas, infecciones, infecciones cerebrales raras y graves, síndrome de lisis tumoral, problemas hepáticos y posibles daños al feto.

Para obtener información adicional y recursos descargables sobre POLIVY y LDCBG, visite POLIVY.com.

POLIVY™
polatuzumab vedotin-piiq
INJECTION FOR INTRAVENOUS USE 30MG | 140MG

Consulte la Información de prescripción completa y adjunta, y la contraportada para obtener Información de seguridad importante adicional.

POLIVY® (polatuzumab vedotin-piiq) Guía de conversación con el médico

CÓMO ENTENDER MI DIAGNÓSTICO

- ☐ ¿En qué medida está avanzado el LDCBG, o en qué categoría de riesgo estoy, y qué significa?
- ☐ ¿Necesitaré otras pruebas antes de poder tomar una decisión sobre el tratamiento?

CÓMO ENTENDER MIS OPCIONES DE TRATAMIENTO

- ☐ ¿Cuál debería ser el objetivo de mi plan de tratamiento y por qué?
- ☐ ¿Cuáles son mis opciones de tratamiento y sus riesgos y beneficios?
- ☐ ¿Cuáles son mis opciones si un tratamiento deja de funcionar?
- ☐ ¿Con qué rapidez necesitamos tomar una decisión sobre el tratamiento?
- ☐ ¿Es POLIVY más R-CHP* la opción de tratamiento adecuada para mí?
- ☐ ¿En qué se diferencia POLIVY más R-CHP de la quimioinmunoterapia tradicional†?
- ☐ ¿Qué puedo esperar durante y después del tratamiento con POLIVY más R-CHP?
- ☐ ¿Qué efectos secundarios podría experimentar durante el tratamiento con POLIVY más R-CHP?

CÓMO DEBO PREPARARME PARA EL TRATAMIENTO CON POLIVY MÁS R-CHP

- ☐ ¿Cuánto durará una visita de tratamiento? ¿Dónde se llevará a cabo? ¿Cómo será?
- ☐ ¿Qué puedo o debo traer conmigo al tratamiento?
- ☐ ¿Debe haber alguna persona que me acompañe?
- ☐ ¿Debo cambiar mis hábitos alimenticios o la rutina de ejercicio durante el tratamiento?
- ☐ ¿Cómo va a monitorear usted mi respuesta al tratamiento?
- ☐ ¿Cómo puedo saber si el tratamiento está funcionando?
- ☐ ¿Qué puedo hacer para mejorar mi experiencia en general con el tratamiento y reducir los efectos secundarios?

NOTAS

*POLIVY forma parte de un régimen de tratamiento aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) para adultos con ciertos tipos de LDCBG de diagnóstico reciente. Además de POLIVY, este régimen contiene otros 4 medicamentos: un producto de rituximab (R); ciclofosfamida (C); doxorrubicina, también conocida como Adriamycin (H);y prednisona (P). El régimen de tratamiento completo normalmente se denomina POLIVY más R-CHP.

†La quimioinmunoterapia tradicional se refiere a R-CHOP que es un acrónimo de los siguientes medicamentos: un producto de rituximab (R); ciclofosfamida (C); doxorrubicina, también conocida como Adriamycin (H); vincristina, también conocida como Oncovin (O); y prednisona (P).

*Consulte la **Información de prescripción** completa y adjunta, y la contraportada para obtener Información de seguridad importante adicional.*

CÓMO DEBO PREPARARME PARA EL TRATAMIENTO CON POLIVY MÁS R-CHP (cont.)

- ☐ ¿Puedo interrumpir POLIVY más R-CHP en cualquier momento? ¿Hay algún efecto secundario que pueda requerir que interrumpa mi tratamiento? ¿Qué sucederá entonces?
- ☐ ¿Cuánto tiempo estaré en el tratamiento?
- ☐ ¿Cuánto durará mi visita de tratamiento?
- ☐ ¿Tendré que tomar precauciones especiales mientras estoy bajo tratamiento?

DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON POLIVY

- ☐ ¿Qué tipo de seguimiento necesitaré después del tratamiento y cuándo?
- ☐ ¿Qué puedo esperar después del tratamiento?
- ☐ ¿Cómo sabré si el cáncer ha reaparecido? ¿A qué debo estar atento?

OBTENER EL APOYO ADECUADO

¿A quién puedo llamar de mi equipo de atención médica para que me ayude con los siguientes temas? (marque todas las opciones que correspondan)

- ☐ Pagar el tratamiento o acceso a programas de apoyo financiero
- ☐ Mantenerme sano (nutrición y movimiento)
- ☐ Acceso a un profesional de la salud mental
- ☐ Conducir hasta y desde mi centro de tratamiento
- ☐ Encontrar un grupo de apoyo comunitario/local
- ☐ Otros (p. ej., sobre el LDCBG, sobre POLIVY, efectos secundarios)

NOTAS

Entendemos que tal vez se esté enfrentando a muchos desafíos durante este momento difícil. Creemos que obtener sus medicamentos de Genentech no debería ser uno de esos desafíos. Para saber cómo podemos ayudarlo, visite Genentech-Access.com/patient o llame al servicio de atención al paciente al **(877) 436-3683**, de 6 a. M. A 5 P. M. hora del Pacífico (PT), de lunes a viernes.

Consulte la Información de prescripción completa y adjunta, y la contraportada para obtener Información de seguridad importante adicional.

Indicación e información de seguridad importante

¿Qué trata POLIVY®?

POLIVY es un medicamento de venta con receta que se utiliza con otros medicamentos (un producto de rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona) como primer tratamiento para adultos que tienen linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDCBG) de riesgo moderado a alto, no especificado de otro modo (NOS) o linfoma de linfocitos B de alto grado (LBAG).

Posibles efectos secundarios graves

Cada persona reacciona de forma diferente al tratamiento con POLIVY, por esto, es importante saber cuáles son los efectos secundarios. **Algunas personas que han sido tratadas con POLIVY han experimentado efectos secundarios de graves a mortales.** Su médico puede interrumpir o ajustar su tratamiento si se produce algún efecto secundario grave. **Asegúrese de ponerse en contacto con su equipo de atención médica si hay algún signo de estos efectos secundarios.**

- **Problemas nerviosos en brazos y piernas:** Esto puede ocurrir tan temprano como después de su primera dosis y puede empeorar con cada dosis. El médico le supervisará para detectar signos y síntomas, como cambios en el sentido del tacto, entumecimiento u hormigueo en las manos o los pies, dolor nervioso, sensación de quemazón, debilidad muscular o cambios en su manera de caminar.
- **Reacciones asociadas a la infusión:** Puede experimentar fiebre, escalofríos, erupción cutánea, problemas respiratorios, tensión arterial baja o urticaria en las 24 horas siguientes a la infusión.
- **Recuentos bajos de células sanguíneas:** El tratamiento con POLIVY puede provocar recuentos bajos severos de células sanguíneas. Su médico controlará sus recuentos sanguíneos durante el tratamiento con POLIVY.
- **Infecciones:** Si tiene fiebre de 38 °C (100.4 °F) o superior, escalofríos, tos o dolor al orinar, póngase en contacto con su equipo de atención médica. Su médico también puede administrarle medicamentos antes de administrarle POLIVY, lo que puede prevenir algunas infecciones.
- **Infecciones cerebrales raras y graves:** Su médico vigilará estrechamente la aparición de signos y síntomas de este tipo de infecciones. Póngase en contacto con su médico si experimenta confusión, mareos o pérdida del equilibrio, problemas para hablar o caminar, o cambios en la visión.
- **Síndrome de lisis tumoral:** Causado por la rápida descomposición de las células cancerosas. Los signos incluyen náuseas, vómitos, diarrea y falta de energía.
- **Posible daño al hígado:** Algunos signos incluyen cansancio, pérdida de peso, dolor abdominal, orina oscura y coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos. Es posible que tenga un mayor riesgo si ya ha tenido problemas hepáticos o está tomando otros medicamentos.

Efectos secundarios observados con mayor frecuencia

Los efectos secundarios más frecuentes durante el tratamiento fueron:

- Problemas nerviosos en brazos y piernas.
- Náuseas.
- Cansancio o falta de energía.
- Diarrea.
- Estreñimiento.
- Pérdida de cabello.
- Enrojecimiento y llagas en el revestimiento de la boca, los labios, la garganta y el tubo digestivo.

POLIVY puede reducir los recuentos de glóbulos rojos o blancos y aumentar los niveles de ácido úrico.

POLIVY puede no ser para todas la personas. Hable con su médico si:

- **Esta embarazada o piensa que está embarazada:** Los datos han demostrado que POLIVY puede dañar al feto.
- **Planea quedar embarazada:** Las mujeres deben evitar quedar embarazadas mientras toman POLIVY. Las mujeres deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 3 meses después de su último tratamiento con POLIVY. Los hombres que tomen POLIVY deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 5 meses después de su último tratamiento con POLIVY.
- **Está amamantando:** Las mujeres no deben amamantar mientras toman POLIVY ni durante los 2 meses posteriores a la última dosis.

Es posible que estos no sean todos los efectos secundarios. Hable con su proveedor de atención médica para obtener más información sobre los beneficios y riesgos del tratamiento con POLIVY.

Puede informar los efectos secundarios a FDA llamando al (800) FDA-1088 o ingresando en www.fda.gov/medwatch. También puede informar los efectos secundarios a Genentech llamando al (888) 835-2555.

Consulte la Información de prescripción completa adjunta para obtener Información de seguridad importante adicional.

Genentech
A Member of the Roche Group

POLIVY™
polatuzumab vedotin-piiq
INJECTION FOR INTRAVENOUS USE 30MG | 140MG

© 2023 Genentech USA, Inc. Todos los derechos reservados. POLIVY® es una marca comercial registrada de Genentech, Inc. M-US-00021272(v1.0) 09/23

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar POLIVY de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de POLIVY.

POLIVY® (polatuzumab vedotin-piiq) para inyección, para uso intravenoso
Inicial en los EE. UU.: Aprobación 2019

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Indicaciones y uso (1.1, 1.2)	4/2023
Dosificación y administración (2.1. 2.2, 2.3, 2.4)	4/2023
Advertencias y precauciones (5.1, 5.2. 5.3, 5.4, 5.7)	4/2023

INDICACIONES Y USO

POLIVY es un conjugado de anticuerpo-fármaco dirigido al CD79b e inhibidor de microtúbulos indicado:

- en combinación con un producto de rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona (R-CHP) para el tratamiento de pacientes adultos que tengan linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) no especificado (NOS, por sus siglas en inglés) o linfoma de células B de alto grado no tratado previamente y que tengan una puntuación de Índice Pronóstico Internacional de 2 o más. (1.1)
- en combinación con bendamustina y un producto de rituximab para el tratamiento de pacientes adultos que tengan LDCBG no especificado recidivante o resistente al tratamiento después de al menos dos tratamientos previos. (1.2)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- La dosis recomendada de POLIVY es de 1.8 mg/kg en perfusión intravenosa cada 21 días durante 6 ciclos. (2)
- Administre la dosis inicial de POLIVY durante 90 minutos. Las infusiones subsecuentes se pueden administrar durante 30 minutos si se tolera la perfusión anterior. (2)
- Antes de tomar POLIVY, administre premedicación con un antihistamínico y un antipirético. (2)
- Consulte la información de prescripción completa para obtener instrucciones sobre la preparación y la administración. (2.4)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Para inyección: 30 mg o 140 mg de polatuzumab vedotin-piiq en forma de polvo liofilizado en un vial de dosis única. (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Neuropatía periférica: Vigile a los pacientes para detectar neuropatía periférica y modifique o suspenda la dosis según el caso. (5.1)
- Reacciones relacionadas con la perfusión: Administre premedicación con un antihistamínico y un antipirético. Vigile de cerca a los pacientes durante las infusiones. Interrumpa o interrumpa la perfusión en caso de reacciones. (5.2)
- Mielosupresión: Vigile las biometrías hemáticas completas. Gestione el tratamiento con retrasos o reducciones de dosis y el apoyo de factor de crecimiento. Vigile si hay signos de infección. (5.3)
- Infecciones graves y oportunistas: Vigile de cerca a los pacientes para detectar signos de infecciones bacterianas, fúngicas o virales. (5.4)
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP): Vigile a los pacientes para detectar cambios neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que empeoren, que sugieran la presencia de LEMP. (5.5)
- Síndrome de lisis tumoral: Vigile de cerca a los pacientes con una carga tumoral elevada o tumores de rápida proliferación. (5.6)
- Hepatotoxicidad: Vigile las enzimas hepáticas y la bilirrubina. (5.7)
- Toxicidad embriofetal: Puede causar daño fetal. Informe a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto y que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 3 meses después de la última dosis. (5.8)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) en pacientes con linfoma difuso de células B grandes tratados con POLIVY en combinación con R-CHP, excluidas las anormalidades de laboratorio, son neuropatía periférica, náusea, fatiga, diarrea, estreñimiento, alopecia y mucositis. Las anormalidades de laboratorio de Grado 3 a 4 (≥10%) son linfopenia, neutropenia, hiperuricemia y anemia. (6.1)

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) en los pacientes con LDCBG recidivante o resistente al tratamiento tratados con POLIVY en combinación con BR son neutropenia, trombocitopenia, anemia, neuropatía periférica, fatiga, diarrea, pirexia, disminución del apetito y neumonía. (6.1)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Genentech al 1-888-835-2555 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El uso concomitante de inhibidores o inductores potentes del CYP3A puede afectar a la exposición a la monometil auristatina E (MMAE) no conjugada. (7.1)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- La insuficiencia hepática tiene el potencial de aumentar la exposición a la MMAE. Vigile a los pacientes para detectar reacciones adversas. (8.6)
- Lactancia: Aconseje no amamantar. (8.2)

Vea la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE en el apartado 17.

Revisado: 4/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO
1.1 LDCBG no especificado o linfoma de células B de alto grado (HGBL) no tratados previamente
1.2 LDCBG no especificado recidivante o resistente al tratamiento
2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
2.1 Dosis recomendada
2.2 Tratamiento de las reacciones adversas
2.3 Medicamentos profilácticos recomendados
2.4 Instrucciones de preparación y administración
3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
4 CONTRAINDICACIONES
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1 Neuropatía periférica
5.2 Reacciones relacionadas con la perfusión
5.3 Mielosupresión
5.4 Infecciones graves y oportunistas
5.5 Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP)
5.6 Síndrome de lisis tumoral
5.7 Hepatotoxicidad
5.8 Toxicidad embriofetal
6 REACCIONES ADVERSAS
6.1 Experiencia en ensayos clínicos
7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
7.1 Efectos de otros fármacos sobre POLIVY
8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1 Embarazo
8.2 Lactancia
8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo
8.4 Uso pediátrico
8.5 Uso geriátrico
8.6 Insuficiencia hepática
11 DESCRIPCIÓN
12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1 Mecanismo de acción
12.2 Farmacodinámica
12.3 Farmacocinética
12.6 Inmunogenicidad
13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad
14 ESTUDIOS CLÍNICOS
14.1 LDCBG no especificado o linfoma de células B de alto grado (HGBL) no tratados previamente
14.2 LDCBG no especificado recidivante o resistente al tratamiento
15 REFERENCIAS
16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO
17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

* No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 LDCBG no especificado o linfoma de células B de alto grado (HGBL) no tratados previamente

POLIVY, en combinación con un producto de rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona (R-CHP), está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que tengan linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) no especificado (NOS) o linfoma de células B de alto grado (HGBL) no tratados previamente y que tengan una puntuación de Índice Pronóstico Internacional de 2 o más.

1.2 LDCBG no especificado recidivante o resistente al tratamiento

POLIVY, en combinación con bendamustina y un producto con rituximab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LDCBG no especificado recidivante o resistente al tratamiento, no especificado de otro modo, después de al menos dos tratamientos previos.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

Pacientes con LDCBG no especificado o linfoma de células B de alto grado (HGBL) no tratados previamente

La dosis recomendada de POLIVY es de 1.8 mg/kg administrados en perfusión intravenosa cada 21 días durante 6 ciclos en combinación con un producto de rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona *[consulte Estudios clínicos (14.1)]*. Administre POLIVY, ciclofosfamida, doxorrubicina y un producto con rituximab en cualquier orden el primer día después de la administración de prednisona. La prednisona se administra los días 1 a 5 de cada ciclo.

Pacientes con LDCBG no especificado recidivante o resistente al tratamiento

La dosis recomendada de POLIVY es de 1.8 mg/kg administrados en perfusión intravenosa cada 21 días durante 6 ciclos en combinación con bendamustina y un producto con rituximab. Administre POLIVY, bendamustina y un producto de rituximab en cualquier orden el primer día de cada ciclo. La dosis recomendada de bendamustina es de 90 mg/m^2/día los días 1 y 2, cuando se administra con POLIVY y un producto con rituximab. La dosis recomendada del producto con rituximab es de 375 mg/m^2 por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo.

Para todos los pacientes indicados

Si aún no se ha administrado premedicación, administre un antihistamínico y un antipirético al menos 30 minutos antes de administrar POLIVY.

Si se omite una dosis planificada de POLIVY, adminístrela lo antes posible. Ajuste el programa de administración para mantener un intervalo de 21 días entre las dosis.

2.2 Tratamiento de las reacciones adversas

LDCBG no especificado o linfoma de células B de alto grado (HGBL) no tratados previamente

La Tabla 1 proporciona las pautas de tratamiento para la neuropatía periférica en pacientes que reciben POLIVY más R-CHP *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.

Tabla 1 Tratamiento de la neuropatía periférica en pacientes que reciben POLIVY más R-CHP

Reacción adversa	Grado	Modificación de la dosis[a]
Neuropatía sensorial periférica	Grado 1	Ninguna
	Grado 2	Si se resuelve a Grado 1 o menor antes de la siguiente dosis programada, reanude al mismo nivel de dosis. Si persiste el Grado 2 en la siguiente dosis programada, reduzca la dosis un nivel.
	Grado 3	Suspenda hasta llegar a Grado 2 o menor y reduzca la dosis un nivel.
	Grado 4	Interrumpa el tratamiento de manera permanente.
Neuropatía motora periférica	Grado 1	Ninguna
	Grado 2 o 3	Suspenda hasta llegar a Grado 1 o menor y reduzca la dosis un nivel.
	Grado 4	Interrumpa el tratamiento de manera permanente.
Debe continuarse el tratamiento con R-CHP si se suspende el tratamiento con POLIVY. Si hay neuropatía sensorial y motora concurrentes, siga las instrucciones para la neuropatía más grave. Si el grado de la neuropatía sensorial y motora es el mismo, siga las instrucciones para la neuropatía motora.		

[a] La dosis inicial para POLIVY es de 1.8 mg/kg. El primer nivel de reducción de la dosis es a 1.4 mg/kg. El segundo nivel de reducción de la dosis es a 1 mg/kg. No se recomiendan reducciones mayores de la dosis a menos de 1 mg/kg. Si se requiere una reducción mayor, interrumpa el tratamiento con POLIVY.

La Tabla 2 proporciona las pautas de tratamiento para las reacciones relacionadas con la perfusión y la mielosupresión *[consulte Advertencias y precauciones (5.2 y 5.3)]*.

Tabla 2 Tratamiento de las reacciones relacionadas con la perfusión y la mielosupresión en pacientes que reciben POLIVY más R-CHP

Reacción adversa	Modificación de la dosis[a]
Reacción relacionada con la perfusión **Grados 1–3**	Interrumpa la perfusión de POLIVY y administre un tratamiento de apoyo. Para el primer caso de sibilancias de Grado 3, broncoespasmo o urticaria generalizada, interrumpa de forma permanente el tratamiento con POLIVY. En caso de sibilancias o urticaria recurrentes de Grado 2, o en caso de recurrencia de cualquier síntoma de Grado 3, interrumpa de forma permanente el tratamiento con POLIVY. De otro modo, tras la resolución completa de los síntomas, se puede reanudar la perfusión al 50% del índice alcanzado antes de la interrupción. En ausencia de síntomas relacionados con la perfusión, el índice de perfusión puede aumentarse en incrementos de 50 mg/hora cada 30 minutos. Para el siguiente ciclo, haga la perfusión de POLIVY durante 90 minutos. Si no se produce ninguna reacción relacionada con la perfusión, las perfusiones subsecuentes se pueden administrar durante 30 minutos. Administre la premedicación en todos los ciclos.

Reacción adversa	Modificación de la dosis[a]
Reacción relacionada con la perfusión **Grado 4**	Suspenda la perfusión de POLIVY inmediatamente. Administre un tratamiento de apoyo. Descontinúe permanentemente la administración de POLIVY.
Neutropenia[b,c] **Grados 3–4**	Suspenda todo el tratamiento hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) se recupera a más de o igual a 1000/microlitro. Considere la administración terapéutica de G-CSF si hay neutropenia después de la administración profiláctica de G-CSF. Si el RAN se recupera a más de o igual a 1000/microlitro el día 7 o antes, reanude todo el tratamiento sin ninguna reducción adicional de la dosis. Si el RAN se recupera a más de o igual a 1000/microlitro después del día 7: • reanude todo el tratamiento • realice la administración profiláctica de G-CSF en el siguiente ciclo. Si ya se administró el G-CSF, considere reducir la dosis de POLIVY.
Trombocitopenia[b,c] **Grados 3–4**	Suspenda todo el tratamiento hasta que las plaquetas se recuperen a más de o igual a 75000/microlitro. Si las plaquetas se recuperan a más de o igual a 75000/microlitro el día 7 o antes, reanude todo el tratamiento sin ninguna reducción de la dosis. Si las plaquetas se recuperan a más de o igual a 75000/microlitro después del día 7: • reanude todo el tratamiento y considere reducir la dosis de POLIVY.

TOXICIDAD graduada según la versión 4.0 de los Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés).

[a] La dosis inicial para POLIVY es de 1.8 mg/kg. El primer nivel de reducción de la dosis es a 1.4 mg/kg. El segundo nivel de reducción de la dosis es a 1 mg/kg. No se recomiendan reducciones mayores de la dosis a menos de 1 mg/kg. Si se requiere una reducción mayor, interrumpa el tratamiento con POLIVY.
[b] Gravedad el primer día de cualquier ciclo.
[c] Si la causa principal es un linfoma, es posible que no sea necesario retrasar o reducir la dosis.

LDCBG no especificado recidivante o resistente al tratamiento

La Tabla 3 proporciona las pautas de tratamiento para la neuropatía periférica, las reacciones relacionadas con la perfusión y la mielosupresión en pacientes que reciben POLIVY en combinación con bendamustina y un producto de rituximab *[consulte Advertencias y precautions (5.1, 5.2, 5.3)]*.

Tabla 3 Tratamiento de la neuropatía periférica, la reacción relacionada con la perfusión y la mielosupresión en pacientes que reciben POLIVY en combinación con bendamustina y un producto de rituximab

Reacción adversa	Modificación de la dosis[a]
Neuropatía periférica **Grados 2–3**	Suspenda la dosis de POLIVY hasta que se alcance el Grado 1 o menor. Si el día 14 o antes hubo recuperación a Grado 1 o menor, reinicie POLIVY con el siguiente ciclo a una dosis permanentemente reducida de 1.4 mg/kg. Si se ha producido una reducción previa de la dosis a 1.4 mg/kg, interrumpa el tratamiento con POLIVY. Si no hubo recuperación a Grado 1 o menor el día 14 o antes, interrumpa el tratamiento con POLIVY.
Neuropatía periférica **Grado 4**	Suspenda la administración de POLIVY.
Reacción relacionada con la perfusión **Grados 1–3**	Interrumpa la perfusión de POLIVY y administre un tratamiento de apoyo. Para el primer caso de sibilancias de Grado 3, broncoespasmo o urticaria generalizada, interrumpa de forma permanente el tratamiento con POLIVY. En caso de sibilancias o urticaria recurrentes de Grado 2, o en caso de recurrencia de cualquier síntoma de Grado 3, interrumpa de forma permanente el tratamiento con POLIVY. De lo contrario, tras la resolución completa de los síntomas, se puede reanudar la perfusión al 50% del índice alcanzado antes de la interrupción. En ausencia de síntomas relacionados con la perfusión, el índice de perfusión puede aumentarse en incrementos de 50 mg/hora cada 30 minutos. Para el siguiente ciclo, haga la perfusión de POLIVY durante 90 minutos. Si no se produce ninguna reacción relacionada con la perfusión, las perfusiones subsecuentes se pueden administrar durante 30 minutos. Administre la premedicación en todos los ciclos.
Reacción relacionada con la perfusión **Grado 4**	Suspenda la perfusión de POLIVY inmediatamente. Administre un tratamiento de apoyo. Descontinúe permanentemente la administración de POLIVY.
Neutropenia[b,c] **Grados 3–4**	Suspenda todo el tratamiento hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) recupere un valor superior a 1000/microlitro. Si el RAN se recupera a más de 1000/microlitro el día 7 o antes, reanude todo el tratamiento sin ninguna reducción adicional de la dosis. Considere la profilaxis con factores estimulantes de colonias de granulocitos para ciclos posteriores, si no se ha administrado previamente. Si el RAN se recupera a más de 1000/microlitro después del día 7: • reinicie todo el tratamiento. Considere la profilaxis con factores estimulantes de colonias de granulocitos para ciclos posteriores, si no se ha administrado previamente. Si se administró profilaxis, considere la reducción de la dosis de bendamustina. • si ya se ha reducido la dosis de bendamustina, considere la posibilidad de reducir la dosis de POLIVY a 1.4 mg/kg.

Reacción adversa	Modificación de la dosis[a]
Trombocitopenia[b,c] **Grados 3–4**	Suspenda todo el tratamiento hasta que las plaquetas se recuperen por encima de 75000/microlitro. Si las plaquetas se recuperan a más de 75000/microlitro el día 7 o antes, reanude todo el tratamiento sin ninguna reducción adicional de la dosis. Si las plaquetas se recuperan a más de 75000/microlitro después del día 7: • reinicie todo el tratamiento, con reducción de la dosis de bendamustina. • si ya se ha reducido la dosis de bendamustina, considere la posibilidad de reducir la dosis de POLIVY a 1.4 mg/kg.

TOXICIDAD graduada según la versión 4.0 de los CTCAE del NCI.

[a] La dosis inicial para POLIVY es de 1.8 mg/kg. El primer nivel de reducción de la dosis es a 1.4 mg/kg. El segundo nivel de reducción de la dosis es a 1 mg/kg. No se recomiendan reducciones mayores de la dosis a menos de 1 mg/kg. Si se requiere una reducción mayor, interrumpa el tratamiento con POLIVY.
[b] Gravedad el primer día de cualquier ciclo.
[c] Si la causa principal es un linfoma, es posible que no sea necesario retrasar o reducir la dosis.

2.3 Medicamentos profilácticos recomendados

Si aún no hay premedicación con un producto con rituximab, administre un antihistamínico y un antipirético al menos entre 30 y 60 minutos antes de administrar POLIVY para detectar posibles reacciones relacionadas con la perfusión *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*.

Durante el tratamiento con POLIVY administre profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y el herpesvirus.

Realice la administración terapéutica de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) para neutropenia en pacientes que reciban POLIVY más R-CHP. Considere la administración profiláctica de G-CSF para neutropenia en pacientes que reciban POLIVY más bendamustina y un producto de rituximab *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*.

Administre profilaxis para el síndrome de lisis tumoral a los pacientes con mayor riesgo de padecer el síndrome de lisis tumoral *[consulte Advertencias y precauciones (5.6)]*.

2.4 Instrucciones de preparación y administración

Reconstituya y diluya aún más POLIVY antes de la perfusión intravenosa.

POLIVY es un fármaco peligroso. Siga los procedimientos especiales de manejo y eliminación aplicables.[1]

Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Reconstitución

- Reconstituya inmediatamente antes de la dilución.
- Es posible que se necesite más de un vial para una dosis completa. Calcule la dosis, el volumen total requerido de solución de POLIVY reconstituida y el número de viales de POLIVY necesarios.
- Con una jeringa estéril, inyecte lentamente agua estéril para inyección (USP), en el volumen indicado en la Tabla 4, en el vial de POLIVY, dirigiendo el chorro hacia la pared interior del vial para obtener una concentración de 20 mg/ml de polatuzumab vedotin-piiq.

Tabla 4 Volúmenes de reconstitución

Concentración	**Volumen de agua estéril para inyección (USP) requerido para la reconstitución**
Vial de 30 mg	1.8 ml
Vial de 140 mg	7.2 ml

- Gire suavemente el vial en un movimiento de remolino hasta que el contenido se disuelva por completo. *No lo agite*.
- Inspeccione la solución reconstituida para verificar que no haya decoloración o partículas. La solución reconstituida debe tener un aspecto entre incoloro y ligeramente marrón, de transparente a ligeramente opalescente y sin partículas visibles. No use la solución reconstituida si está decolorada, turbia o contiene partículas visibles. *No la congele ni la exponga a la luz solar directa*.
- Si es necesario, guarde la solución reconstituida de POLIVY sin usar en refrigeración entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F) durante un máximo de 48 horas o a temperatura ambiente (de 9 °C a 25 °C, 47 °F a 77 °F) hasta un máximo de 8 horas antes de la dilución. Deseche el vial cuando el tiempo de almacenamiento acumulado antes de la dilución supere las 48 horas.

Dilución

- Diluya el polatuzumab vedotin-piiq hasta una concentración final de 0.72 a 2.7 mg/ml en una bolsa de perfusión intravenosa con un volumen mínimo de 50 ml que contenga solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9% (USP), solución inyectable de cloruro de sodio al 0.45% (USP) o solución inyectable de dextrosa al 5% (USP).
- Determine el volumen de 20 mg/ml de solución reconstituida necesario en función de la dosis requerida.
- Extraiga el volumen requerido de solución reconstituida del vial de POLIVY con una jeringa estéril y dilúyala en la bolsa de perfusión intravenosa. Deseche cualquier porción no utilizada que quede en el vial.
- Mezcle suavemente el contenido de la bolsa intravenosa invirtiéndola lentamente. *No la agite*.
- Inspeccione la bolsa intravenosa en busca de partículas y, si las hay, deséchela.
- Si no se utiliza inmediatamente, guarde la solución diluida de POLIVY como se especifica en la Tabla 5. Deséchela si el tiempo de almacenamiento supera estos límites. *No la congele ni la exponga a la luz solar directa.*

Tabla 5 Condiciones de almacenamiento de la solución diluida de POLIVY

Diluyente utilizado para preparar la solución para perfusión	Condiciones de almacenamiento de la solución diluida de POLIVY[a]
Solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9% (USP)	Hasta 36 horas entre 2 °C a 8 °C (de 36 °F a 46 °F) o hasta 4 horas a temperatura ambiente (de 9 a 25 °C, 47 a 77 °F)
Solución inyectable de cloruro de sodio al 0.45% (USP)	Hasta 18 horas entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F) o hasta 4 horas a temperatura ambiente (de 9 a 25 °C, 47 a 77 °F)
Solución inyectable de dextrosa al 5% (USP)	Hasta 36 horas entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F) o hasta 6 horas a temperatura ambiente (de 9 a 25 °C, 47 a 77 °F)

[a] Para garantizar la estabilidad del producto, no exceda los períodos de almacenamiento especificados.

- Limite el transporte a 30 minutos entre 9 °C y 25 °C o 24 horas entre 2 °C y 8 °C (consulte las instrucciones siguientes). Los tiempos totales de almacenamiento más transporte del producto diluido no deben exceder la duración de almacenamiento especificada en la Tabla 5.
- El estrés por agitación puede provocar la agregación. Limite la agitación del producto diluido durante la preparación y el transporte al sitio de administración. No transporte el producto diluido a través de un sistema automatizado (por ejemplo, un tubo neumático o un carro automático). Si la solución preparada se transportará a una instalación separada, extraiga el aire de la bolsa de perfusión para evitar la agregación. Si se extrae el aire, se requiere un equipo de perfusión con punzón con toma de aire para garantizar una dosificación precisa durante la perfusión.
- No se han observado incompatibilidades entre POLIVY y las bolsas de perfusión intravenosa de cloruro de polivinilo (PVC) o poliolefinas (PO) como el polietileno (PE) y el polipropileno (PP) en contacto con el producto. Además, no se han observado incompatibilidades con los equipos o los auxiliares de perfusión con materiales en contacto con el producto de PVC, PE, poliuretano (PUR), polibutadieno (PBD), acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS), policarbonato (PC), polieteruretano (PEU), etileno-propileno fluorado (FEP) o politetrafluoretileno (PTFE), ni con membranas de filtro de polietersulfona (PES) o polisulfona (PSU).

Administración

- Administre POLIVY únicamente como perfusión intravenosa.
- Administre la dosis inicial de POLIVY durante 90 minutos. Vigile a los pacientes para detectar reacciones relacionadas con la perfusión durante la misma y por un mínimo de 90 minutos después de completar la dosis inicial. Si la perfusión previa se toleró bien, la dosis subsecuente de POLIVY puede administrarse como perfusión de 30 minutos y se debe vigilar a los pacientes durante la perfusión y por lo menos durante 30 minutos después de completar de la perfusión.
- POLIVY debe administrarse mediante una línea de perfusión específica equipada con un filtro en línea o adicional estéril, no pirógeno y de baja unión a proteínas (diámetro de poro de 0.2 o 0.22 micras) y un catéter.
- No mezcle POLIVY ni lo administre como perfusión con otros fármacos.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Para inyección: vial de 30 mg o vial de 140 mg de polatuzumab vedotin-piiq en forma de polvo liofilizado de color blanco a blanco grisáceo en un vial de dosis única para su reconstitución y posterior dilución.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Neuropatía periférica

POLIVY puede provocar neuropatía periférica, incluso casos graves. La neuropatía periférica se puede presentar ya desde el primer ciclo de tratamiento y es un efecto acumulativo *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*. POLIVY puede exacerbar la neuropatía periférica preexistente.

En POLARIX, de los 435 pacientes tratados con POLIVY más R-CHP, el 53% informó de una neuropatía periférica nueva o un empeoramiento, con un tiempo promedio de aparición de 2.3 meses. La neuropatía periférica fue de Grado 1 en el 39% de los pacientes, de Grado 2 en el 12% y de Grado 3 en el 1.6%. La neuropatía periférica provocó una reducción de la dosis en el 4% de los pacientes tratados y la suspensión permanente del tratamiento en el 0.7%. Entre los pacientes con neuropatía periférica después de recibir POLIVY, el 58% informó de la resolución después de un tiempo promedio 4 meses.

En el estudio GO29365, de 173 pacientes tratados con POLIVY, el 40% informó de una neuropatía periférica nueva o un empeoramiento, con un tiempo promedio de aparición de 2.1 meses. La neuropatía periférica fue de Grado 1 en el 26% de los pacientes, de Grado 2 en el 12% y de Grado 3 en el 2.3%. La neuropatía periférica provocó una reducción de la dosis de POLIVY en el 2.9% de los pacientes tratados, un retraso en la dosis en el 1.2% y la suspensión permanente en el 2.9%. El 65% de los pacientes informó de una mejoría o la resolución de la neuropatía periférica después de un promedio de 1 mes y el 48% informó de una resolución completa.

La neuropatía periférica es predominantemente sensorial; sin embargo, también se presentan neuropatía periférica motora y sensitivomotora. Vigile los síntomas de la neuropatía periférica, como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, disestesia, dolor neuropático, sensación de ardor, debilidad o alteraciones de la marcha. Los pacientes que presenten una neuropatía periférica nueva o que empeore pueden requerir un retraso, una reducción de la dosis o la suspensión permanente del tratamiento con POLIVY *[consulte Dosificación y administración (2.2)]*.

5.2 Reacciones relacionadas con la perfusión

POLIVY puede provocar reacciones relacionadas con la perfusión, incluso casos graves. Se han producido reacciones relacionadas con la perfusión hasta 24 horas después de la administración de POLIVY.

Con la premedicación, el 13% de los pacientes (58/435) de POLARIX notificaron reacciones relacionadas con la perfusión tras la administración de POLIVY más R-CHP. Las reacciones fueron de Grado 1 en el 4.4% de los pacientes, de Grado 2 en el 8% y de Grado 3 en el 1.1%.

Con la premedicación, el 7% de los pacientes (12/173) del estudio GO29365 notificaron reacciones relacionadas con la perfusión tras la administración de POLIVY. Las reacciones fueron de Grado 1 en el 4.6% de los pacientes, de Grado 2 en el 1.7% y de Grado 3 en el 0.6%.

Los síntomas se presentaron en ≥1% de los pacientes e incluyeron escalofríos, disnea, pirexia, prurito, erupción cutánea y malestar en el pecho. Administre un antihistamínico y un antipirético antes de la administración de POLIVY y vigile de cerca a los pacientes durante la perfusión. Si

se produce una reacción relacionada con la perfusión, interrumpa la perfusión e instituya el tratamiento médico adecuado *[consulte Dosificación y administración (2.2)]*.

5.3 Mielosupresión

El tratamiento con POLIVY puede provocar una mielosupresión grave o severa, incluidas neutropenia, trombocitopenia y anemia.

En POLARIX, el 90% de los pacientes tratados con POLIVY más R-CHP recibieron profilaxis primaria con G-CSF. Las reacciones adversas hematológicas de Grados 3-4 incluyeron linfopenia (44%), neutropenia (39%), neutropenia febril (15%), anemia (14%) y trombocitopenia (8%) *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*.

En el estudio GO29365, en los pacientes tratados con POLIVY más BR (n = 45), el 42% recibió profilaxis primaria con G-CSF. Las reacciones adversas hematológicas de Grado 3 o superior incluyeron neutropenia (42%), trombocitopenia (40%), anemia (24%), linfopenia (13%) y neutropenia febril (11%) *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*. Las reacciones adversas hematológicas de Grado 4 incluyeron neutropenia (24%), trombocitopenia (16%), linfopenia (9%) y neutropenia febril (4.4%). Las citopenias fueron el motivo más frecuente de suspensión permanente del tratamiento (18% de todos los pacientes).

Vigile las biometrías hemáticas completas durante todo el tratamiento. Las citopenias pueden requerir un retraso, una reducción de la dosis o la suspensión permanente del tratamiento con POLIVY *[consulte Dosificación y administración (2.2)]*. Realice la administración profiláctica de G-CSF para neutropenia en pacientes que reciban POLIVY más R-CHP. Considere la administración profiláctica de G-CSF en pacientes que reciban POLIVY más bendamustina y un producto de rituximab.

5.4 Infecciones graves y oportunistas

En los pacientes tratados con POLIVY se han producido infecciones mortales o graves, incluidas infecciones oportunistas como la sepsis, la neumonía (incluida la *Pneumocystis jiroveci* y otras neumonías fúngicas), la infección por herpesvirus y la infección por citomegalovirus *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*.

En POLARIX, se produjeron infecciones de Grados 3 y 4 en el 14% (61/435) de los pacientes tratados con POLIVY más R-CHP y se notificaron muertes relacionadas con la infección en el 1.1% de los pacientes.

En el estudio GO29365, se produjeron infecciones de Grado 3 o superior en el 32% (55/173) de los pacientes tratados con POLIVY y se notificaron muertes relacionadas con la infección en el 2.9% de los pacientes dentro de los 90 días posteriores al último tratamiento.

Vigile de cerca a los pacientes durante el tratamiento para detectar signos de infección. Administre profilaxis para neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y herpesvirus. Realice la administración profiláctica de G-CSF para neutropenia según se recomiende *[consulte Dosificación y administración (2.3)]*.

5.5 Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP)

En el estudio GO29365, se notificaron casos de LEMP después del tratamiento con POLIVY más bendamustina y obinutuzumab (0.6%, 1/173). Vigile si hay cambios neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que estén empeorando. Suspenda POLIVY y cualquier quimioterapia concomitante si se sospecha de LEMP y descontinúe el tratamiento de forma permanente si se confirma el diagnóstico.

5.6 Síndrome de lisis tumoral

POLIVY puede provocar síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con una carga tumoral elevada y un tumor de rápida proliferación pueden tener un mayor riesgo de padecer el síndrome de lisis tumoral. Vigile de cerca y tome las medidas adecuadas, incluida la profilaxis de síndrome de lisis tumoral.

5.7 Hepatotoxicidad

En pacientes tratados con POLIVY se han producido casos graves de hepatotoxicidad que concordaron con lesión hepatocelular, incluidos aumentos de las transaminasas y/o la bilirrubina.

En pacientes que recibieron POLIVY más R-CHP, la elevación de ALT y AST a Grados 3-4 ocurrió en el 1.4% y el 0.7%, respectivamente.

En el Estudio GO29365, la elevación de transaminasa tanto a Grado 3 como a Grado 4 ocurrió en el 1.9% de pacientes en cada caso.

La enfermedad hepática preexistente, el aumento de las enzimas hepáticas basales y los medicamentos concomitantes pueden aumentar el riesgo de hepatotoxicidad. Controle las enzimas hepáticas y el nivel de bilirrubina.

5.8 Toxicidad embriofetal

Según el mecanismo de acción y los hallazgos de estudios en animales, POLIVY puede causar daño al feto cuando se administra a mujeres embarazadas. El componente molecular pequeño de POLIVY, la MMAE, administrado a ratas provocó resultados adversos en el desarrollo, incluida la mortalidad embriofetal y anomalías estructurales, a exposiciones inferiores a las que ocurren clínicamente con la dosis recomendada.

Advierta a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con POLIVY y durante 3 meses después de la última dosis. Aconseje a los pacientes varones con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con POLIVY y durante 5 meses después de la última dosis *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1 y 8.3) y Farmacología clínica (12.1)]*.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen con mayor detalle en otras secciones de la etiqueta:

- Neuropatía periférica *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*
- Reacciones relacionadas con la perfusión *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*
- Mielosupresión *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*
- Infecciones graves y oportunistas *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]*
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva *[consulte Advertencias y precauciones (5.5)]*
- Síndrome de lisis tumoral *[consulte Advertencias y precauciones (5.6)]*
- Hepatotoxicidad *[consulte Advertencias y precauciones (5.7)]*

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición a POLIVY con una dosis de 1.8mg /kg en 480 pacientes con linfoma de células B grandes (LCBG), incluidos aquellos con LCBG no tratados previamente (POLARIX) y con LDCBG recidivante o resistente al tratamiento (GO29365).

<u>LDCBG no especificado o linfoma de células B de alto grado (HGBL) no tratados previamente</u>

GO39942 (POLARIX)

La seguridad de POLIVY en combinación con la quimioinmunoterapia con R-CHP se evaluó en POLARIX, un estudio multicéntrico aleatorizado doble ciego, con control de placebo, de 873 pacientes con linfoma de células B grandes no tratado previamente, 435 de los cuales recibieron POLIVY más R-CHP *[consulte Estudios clínicos (14.1)]*.

Los pacientes se aleatorizaron en proporción 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. La profilaxis primaria con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) se requirió y se administró al 90% de los pacientes del grupo de POLIVY más R-CHP y al 93% de los pacientes del grupo de R-CHOP. POLIVY se administró por vía intravenosa a 1.8 mg/kg el día 1 de los ciclos 1 a 6. La R-CHOP o se administró a partir del día 1 de los ciclos 1 a 6. La monoterapia de rituximab se administró el día 1 de los ciclos 7 y 8 *[consulte Estudios clínicos (14.1)]*.

El ensayo requería un recuento absoluto de neutrófilos de ≥1000/µl, un recuento de plaquetas de ≥75000/µl, una depuración de creatinina (CLcr) de ≥40 ml/min, transaminasas hepáticas de ≤2.5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y bilirrubina de <1.5 veces el LSN, a menos que las anormalidades se debieran a la enfermedad subyacente. El ensayo excluyó a pacientes de más de 80 años de edad, con estado de desempeño en ECOG superior a 2, linfoma del sistema nervioso central (SNC) conocido y neuropatía periférica de Grado 2 o superior.

El promedio de edad fue de 65 años en general (rango: de 19 a 80 años); 54% de los pacientes eran hombre; 53% eran blancos, 19% eran asiáticos, 2% eran negros o afroamericanos y 5% eran hispanos o latinos.

En el grupo de POLIVY más R-CHP, el 92% de los pacientes recibió 6 ciclos de POLIVY y el 94% completó 6 cicles de terapia combinada.

En el 34% de quienes recibieron POLIVY más R-CHP ocurrieron reacciones adversas graves, incluidas neutropenia febril y neumonía en ≥5% de los pacientes. En el 3% de quienes recibieron POLIVY más R-CHP ocurrieron reacciones adversas fatales dentro de los 90 días posteriores al último tratamiento, principalmente por infección que incluía neumonía (0.9%) y sepsis (0.2%).

Las reacciones adversas llevaron a una reducción en la dosis de POLIVY en el 6% de los pacientes, principalmente por neuropatía periférica. Las reacciones adversas llevaron a la interrupción de la dosis de POLIVY en el 18% de los pacientes, principalmente por neumonía y neutropenia, y a la suspensión permanente del tratamiento con POLIVY en el 4.4% de los pacientes.

La Tabla 6 resume las reacciones adversas en POLARIX. En quienes recibieron POLIVY más R-CHP, las reacciones adversas en ≥20% de los pacientes, excluidas las anormalidades de laboratorio, fueron neuropatía periférica, náusea, fatiga, diarrea, estreñimiento, alopecia y mucositis. La aparición o el empeoramiento de anormalidades de laboratorio de Grados 3 a 4 en ≥10% de los pacientes fueron linfopenia, neutropenia, hiperuricemia y anemia.

Tabla 6 Reacciones adversas selectas ocurridas en 10% de los pacientes tratados con POLIVY más R-CHP en POLARIX

Reacciones adversas por sistema corporal	POLIVY + R-CHP n = 435		R-CHOP n = 438	
	Todos los grados, %	Grados 3–4, %	Todos los grados, %	Grados 3–4, %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático[1]				
Linfopenia	80	44	77	44
Anemia	68	14	67	11
Neutropenia	60	39	60	42
Trombocitopenia	32	8	33	6
Neutropenia febril[a]	15	15	9	9
Investigaciones[1]				
Aumento de creatinina	66	0.7	64	0.9
Aumento de aspartato aminotransferasa	26	0.7	23	1.1
Aumento de alanino aminotransferasa	25	1.4	27	0.5
Aumento de fosfatsa alcalina	23	0	22	0.5
Aumento de ácido úrico	19	18	17	16
Disminución de peso	13	0.9	12	0.2
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica[2,b]	53	1.6	54	1.1
Alteración del gusto	14	0	16	0
Dolor de cabeza	13	0.2	14	0.9
Trastornos gastrointestinales				
Náusea	42	1.1	37	0.5
Diarrea	31	3.9	20	1.8
Estreñimiento	29	1.1	29	0.2
Mucositis[c]	22	1.4	19	0.5
Dolor abdominal[d]	16	1.1	14	1.6
Vómito	15	1.1	14	0.7
Trastornos generales				
Fatiga	37	2.5	38	3.0
Pirexia	16	1.4	13	0
Edema[e]	14	0.5	11	0.2
Reacción relacionada con la perfusión[f]	13	1.1	16	1.6
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Alopecia	24	0	24	0.2
Erupción cutánea[g]	13	0.7	11	0
Trastornos musculoesqueléticos				

Reacciones adversas por sistema corporal	POLIVY + R-CHP n = 435		R-CHOP n = 438	
	Todos los grados, %	Grados 3–4, %	Todos los grados, %	Grados 3–4, %
Dolor musculoesquelético[h]	19	0.5	21	1.8
Infecciones				
Infección de las vías respiratorias superiores[i]	17	0.5	16	0.5
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	17	1.1	14	0.7
Trastornos respiratorios				
Tos	15	0	14	0
Disnea	13	0.9	10	0.9

La tabla incluye una combinación de términos agrupados y no agrupados. Los eventos e calificaron la versión 4.0 de los CTCAE del NCI.

[1] Los valores de laboratorio se basan en análisis de laboratorio y datos de reacciones adversas integrados. Las investigaciones reportadas excluyen los electrólitos.
[2] En la última evaluación, la neuropatía periférica no se resolvió en el 42% en el grupo de POLIVY + R-CHP y en el 33% en el grupo de R-CHOP.

[a] La neutropenia febril incluye neutropenia febril, aplasia febril de medula osea y sepsis neutropénica.
[b] Neuropatía periférica incluye todos los términos que contienen "neuropatía", neuralgia, disestesia, parestesia, hipoestesia, parálisis del nervio peroneo, hipotonía, hiporreflexia, neuromiopatía e hiperestesia.
[c] Mucositis incluye estomatitis, dolor orofaríngeo pain, inflamación de la mucosa, úlceras en la boca, dolor oral, malestar orofaríngea, úlceras aftosas, odinofagia, malestar oral, formación de ampollas en la lengua y úlceras en la lengua.
[d] Dolor abdominal pain incluye dolor abdominal, malestar abdominal, dolor gastrointestinal, malestar epigástrico y términos relacionados.
[e] Edema incluye edema, edema facial, hinchazón facil, edema periférico, sobrecarga hídrica, retención de líquidos, edema pulmonar, hinchazón periféric e hinchazón.
[f] La reacción relacionada con la perfusion es reflejo del regimen combinado debido a la administración el mismo día.
[g] Erupción cutánea incluye erupción cutánea, dermatitis y términos relacionados.
[h] Dolor musculoesquelético incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor de cuello, mialgia y dolor óseo.
[i] Infección de las vías respiratorias superiores incluye sinusitis, laringitis, faringitis, nasofaringitis, rinitis e infecciones específicas.

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes que se produjeron en <10% de quienes recibieron POLIVY más R-CHP fueron las siguientes:

- **Infecciones:** neumonia, infección por herpesvirus, sepsis, infección por citomegalovirus
- **Trastornos metabólicos:** síndrome de lisis tumoral
- **Trastornos renales:** insuficiencia renal
- **Trastornos respiratorios:** neumonitis

<u>LDCBG no especificado recidivante o resistente al tratamiento</u>

GO29365

Los datos descritos en esta sección reflejan la exposición a POLIVY en el estudio GO29365, un ensayo clínico multicéntrico en pacientes adultos con linfomas de células B recidivantes o resistentes al tratamiento *[consultar Estudios clínicos (14.2)]*. En pacientes con LDCBG recidivante o resistente al tratamiento, el ensayo incluyó una evaluación de la seguridad de POLIVY en un solo grupo en combinación con bendamustina y un producto de rituximab (BR) (n = 6), seguida de una asignación aleatoria abierta a POLIVY en combinación con BR frente a BR solo (n = 39 tratados por grupo).

Tras la premedicación con un antihistamínico y un antipirético, se administraron 1.8 mg/kg de POLIVY mediante perfusión intravenosa el día 2 del ciclo 1 y el día 1 de los ciclos 2 a 6, con una duración de ciclo de 21 días. Se administraron 90 mg/m^2 de bendamustina al día por vía intravenosa los días 2 y 3 del ciclo 1 y los días 1 y 2 de los ciclos 2 a 6. Se administró un producto de rituximab dosificado a 375 mg/m^2 por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo. La profilaxis primaria con factor estimulante de colonias de granulocitos fue opcional y se administró al 42% de los receptores de POLIVY plus BR.

En los pacientes tratados con POLIVY (n = 45), el promedio de edad fue de 67 años (rango de 33 a 86), el 58% tenía ≥65 años, el 69% eran hombres, el 69% eran blancos y el 87% tenía un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1. El ensayo requirió un recuento absoluto de neutrófilos ≥1500/µl, un recuento de plaquetas ≥75µl, una depuración de creatinina (CrCl) ≥40 ml/min, transaminasas hepáticas ≤2.5 veces el LSN y bilirrubina <1.5 veces el LSN, a menos que las anomalías se debieran a la enfermedad subyacente. Se excluyeron los pacientes con neuropatía periférica de Grado 2 o superior o con un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) previo.

Los pacientes tratados con POLIVY más BR recibieron un promedio de 5 ciclos y el 49% recibió 6 ciclos. Los pacientes tratados solo con BR recibieron un promedio de 3 ciclos y el 23% recibió 6 ciclos.

Se produjeron reacciones adversas fatales dentro de los 90 días posteriores al último tratamiento en el 7% de los pacientes que recibieron POLIVY más BR. Se produjeron reacciones adversas graves en el 64%, la mayoría de las veces a causa de una infección. Las reacciones adversas graves en ≥5% de los receptores de POLIVY más BR incluyeron neumonía (16%), neutropenia febril (11%), pirexia (9%) y septicemia (7%).

En los pacientes que recibieron POLIVY más BR, las reacciones adversas provocaron una reducción de la dosis en el 18%, la interrupción de la dosis en el 51% y la suspensión permanente de todo el tratamiento en el 31%. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la descontinuación del tratamiento fueron la trombocitopenia y/o la neutropenia.

En la Tabla 7 se resumen las reacciones adversas notificadas con frecuencia. En los receptores de POLIVY más BR, las reacciones adversas en ≥20% de los pacientes incluyeron neutropenia, trombocitopenia, anemia, neuropatía periférica, fatiga, diarrea, pirexia, disminución del apetito y neumonía.

Tabla 7 Reacciones adversas ocurridas en el 10% de los pacientes con LDCBG recidivante o resistente al tratamiento y en 5% más en el grupo de POLIVY más bendamustina y producto de rituximab en el estudio GO29365

Reacción adversa por sistema corporal	POLIVY + BR n = 45		BR n = 39	
	Todos los grados, %	Grado 3 o superior, %	Todos los grados, %	Grado 3 o superior, %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	49	42	44	36
Thrombocitopenia	49	40	33	26
Anemia	47	24	28	18
Linfopenia	13	13	8	8
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica	40	0	8	0
Mareo	13	0	8	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	38	4.4	28	5
Vómito	18	2.2	13	0
Trastornos generales				
Reacción relacionada con la perfusión	18	2.2	8	0
Pirexia	33	2.2	23	0
Disminución del apetito	27	2.2	21	0
Infecciones				
Neumonía	22	16[a]	15	2.6[b]
Infección de las vías respiratorias superiores	13	0	8	0
Investigaciones				
Disminución de peso	16	2.2	8	2.6
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Hipocalemia	16	9	10	2.6
Hipoalbuminemia	13	2.2	8	0
Hipocalcemia	11	2.2	5	0

La tabla incluye una combinación de términos agrupados y no agrupados. Los eventos se clasificaron utilizando la versión 4 del CTCAE del NCI.

[a] Incluye 2 eventos con desenlace fatal.

[b] Incluye 1 evento con desenlace fatal.

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes (<10% o con una diferencia <5%) en los receptores de POLIVY más BR fueron:

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** pancitopenia (7%)
- **Trastornos musculoesqueléticos:** artralgia (7%)
- **Investigaciones:** hipofosfatemia (9%), elevación de las transaminasas (7%), aumento de la lipasa (7%)
- **Trastornos respiratorios:** neumonitis (4.4%)

Las anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento seleccionadas se resumen en la Tabla 8. En los pacientes que recibieron POLIVY más BR, >20% de los pacientes desarrollaron neutropenia, leucopenia o trombocitopenia de Grados 3 o 4 y >10% desarrollaron neutropenia de Grado 4 (13%) o trombocitopenia de Grado 4 (11%).

Tabla 8 Anomalías de laboratorio seleccionadas que empeoraron con respecto al valor basal en pacientes con LDCBG recidivante o resistente al tratamiento y 5% más en el grupo de POLIVY más bendamustina y producto de rituximab

Parámetro de laboratorio[a]	POLIVY + BR n = 45		BR n = 39	
	Todos los grados, (%)	Grados 3–4, (%)	Todos los grados, (%)	Grados 3–4, (%)
Hematológico				
Disminución del recuento de linfocitos	87	87	90	82
Disminución del recuento de neutrófilos	78	61	56	33
Disminución de la hemoglobina	78	18	62	10
Disminución del recuento de plaquetas	76	31	64	26
Química				
Aumento de la creatinina	87	4.4	77	5
Disminución del calcio	44	9	26	0
Aumento de SGPT/ALT	38	0	8	2.6
Aumento de SGOT/AST	36	0	26	2.6
Aumento de la lipasa	36	9	13	5
Disminución del fósforo	33	7	28	8
Aumento de la amilasa	24	0	18	2.6
Disminución del potasio	24	11	28	5

[a] Incluye las anomalías de laboratorio que son nuevas o que están empeorando o con un empeoramiento desconocido con respecto al valor basal.

También se evaluó la seguridad en 173 pacientes adultos con linfoma recidivante o resistente al tratamiento que recibieron POLIVY, bendamustina y un producto de rituximab u obinutuzumab en el estudio GO29365, incluidos los 45 pacientes con LDCBG descritos anteriormente. En la población de seguridad ampliada, el promedio de edad fue de 66 años (rango de 27 a 86 años), el 57% eran hombres, el 91% tenía un estado funcional del ECOG de 0 a 1 y el 32% tenía antecedentes de neuropatía periférica al inicio del estudio.

Se produjeron reacciones adversas fatales dentro de los 90 días posteriores al último tratamiento en el 4.6% de los receptores de POLIVY, siendo la infección la causa principal. Se produjeron reacciones adversas graves en el 60%, la mayoría de las veces por infección.

En la Tabla 9 se resumen las reacciones adversas más frecuentes en la población de seguridad ampliada. El perfil de seguridad general fue similar al descrito anteriormente. Las reacciones adversas en ≥20% de los pacientes fueron diarrea, neutropenia, neuropatía periférica, fatiga, trombocitopenia, pirexia, disminución del apetito, anemia y vómito. Las reacciones adversas relacionadas con la infección en >10% de los pacientes incluyeron infecciones de las vías respiratorias superiores, neutropenia febril, neumonía e infección por herpesvirus.

Tabla 9 Reacciones adversas más frecuentes (20% de cualquier grado o 5% de Grado 3 o superior) en pacientes tratados con POLIVY y quimioinmunoterapia para linfoma recidivante o resistente al tratamiento

Reacción adversa por sistema corporal	POLIVY + bendamustina + producto de rituximab u obinutuzumab n = 173	
	Todos los grades, %	Grado 3 o superior, %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	44	39
Trombocitopenia	31	23
Anemia	28	14
Neutropenia febril[a]	13	13
Leucopenia	13	8
Linfopenia	12	12
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía periférica	40	2.3
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	45	8
Vómito	27	2.9
Trastornos generales		
Fatiga	40	5
Pirexia	30	2.9
Disminución del apetito	29	1.7
Infecciones		
Neumonía	13	10[b]
Septicemia	6	6[c]
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hipocalemia	18	6

La tabla incluye una combinación de términos agrupados y no agrupados.

[a] Se administró profilaxis primaria con factor estimulante de colonias de granulocitos al 46% de todos los pacientes.
[b] Incluye 5 eventos con desenlace fatal.
[c] Incluye 4 eventos con desenlace fatal.

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes (<20% en cualquier grado) fueron las siguientes:

- **Trastornos generales:** reacción relacionada con la perfusión (7%)
- **Infección:** infección de las vías respiratorias superiores (16%), infección de las vías respiratorias inferiores (10%), infección por herpesvirus (12%), infección por citomegalovirus (1.2%)
- **Respiratorio:** disnea (19%), neumonitis (1.7%)
- **Trastornos del sistema nervioso:** mareo (10%)
- **Investigaciones:** disminución de peso (10%), elevación de las transaminasas (8%), aumento de la lipasa (3.5%)
- **Trastornos musculoesqueléticos:** artralgia (7%)
- **Trastornos oculares:** visión borrosa (1.2%)

6.2 Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede estar influida por varios factores, incluidos la metodología de ensayo, el manejo de las muestras, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra polatuzumab vedotin-piiq en los estudios descritos anteriormente con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos puede puede ser engañosa.

En los estudios POLARIX y GO29365, el 1.4% (6/427) y el 6% (8/134) de los pacientes dieron positivo en las pruebas de detección de anticuerpos contra polatuzumab vedotin-piiq, respectivamente, de los cuales ninguno dio positivo en la detección de anticuerpos neutralizantes. Debido al número limitado de pacientes con anticuerpos contra polatuzumab vedotin-piiq, no se pueden sacar conclusiones sobre el posible efecto de la inmunogenicidad sobre la eficacia o la seguridad.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efectos de otros fármacos sobre POLIVY

Inhibidores potentes del CYP3A

El uso concomitante con un inhibidor potente del CYP3A4 puede aumentar el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) de la MMAE no conjugada *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*, lo que puede aumentar las toxicidades de POLIVY. Vigile a los pacientes para detectar signos de toxicidad.

Inductores potentes del CYP3A

El uso concomitante con un inductor potente del CYP3A4 puede disminuir el área bajo la curva (AUC) de la MMAE no conjugada *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

Según los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción *[consulte Farmacología clínica (12.1)]*, POLIVY puede causar daño fetal. No hay datos disponibles en mujeres embarazadas que informen sobre el riesgo asociado al fármaco. En estudios de reproducción animal, la administración del componente molecular pequeño de POLIVY, la MMAE, a ratas preñadas durante la organogénesis con exposiciones inferiores a la exposición clínica a la dosis recomendada de 1.8 mg/kg de POLIVY cada 21 días provocó mortalidad embriofetal y anomalías estructurales *(consulte Datos)*. Informe a las mujeres embarazadas sobre los posibles riesgos para el feto.

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

No se han realizado estudios de desarrollo embriofetal en animales con polatuzumab vedotin-piiq. En un estudio sobre el desarrollo embriofetal en ratas preñadas, la administración de dos dosis intravenosas de MMAE, el componente molecular pequeño de POLIVY, los días 6 y 13 de gestación provocó mortalidad embriofetal y anomalías estructurales, como protuberancia de la lengua, desalineación de las extremidades, gastrosquisis y agnatia, en comparación con los controles a una dosis de 0.2 mg/kg (aproximadamente 0.5 veces el área bajo la curva [AUC] humana a la dosis recomendada).

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No se dispone de información relativa a la presencia de mosunetuzumab-axgb en la leche humana, el efecto sobre el bebé lactante o la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en bebés lactantes, aconseje a las mujeres no amamantar durante el tratamiento con POLIVY y durante 2 meses después de la última dosis.

8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

POLIVY puede causar daño embriofetal cuando se administra a mujeres embarazadas *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

Pruebas de embarazo

Verifique el estado de embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con POLIVY *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

Anticoncepción

Mujeres

Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con POLIVY y durante 3 meses después de la última dosis *[consulte Toxicología no clínica (13.1)]*.

Hombres

Basándose en los hallazgos de genotoxicidad, aconseje a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con POLIVY y durante 5 meses después de la dosis final *[consulte Toxicidad no clínica (13.1)]*.

Infertilidad

Mujeres

Según los hallazgos de estudios en animales con anticuerpos conjugados a fármacos que contienen MMAE (ACF), POLIVY puede afectar la fertilidad femenina. El efecto en la fertilidad es reversible *[consulte Toxicología no clínica (13.1)]*.

Hombres

Según los hallazgos de estudios en animales, POLIVY puede afectar la fertilidad masculina. Se desconoce la reversibilidad de este efecto *[consulte Toxicología no clínica (13.1)]*.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de POLIVY en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

De los 435 pacientes tratados con POLIVY más R-CHP en POLARIX, 227 (52.2%) eran de ≥65 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes de ≥65 años y los pacientes más jóvenes.

De los 173 pacientes tratados con POLIVY más BR en el estudio GO29365, 95 (55%) eran de ≥65 años. Los pacientes de ≥65 años tuvieron una incidencia numéricamente mayor de reacciones adversas graves (64%) que los pacientes de <65 años (53%). Este estudio no incluyó un número de pacientes suficiente para determinar si la eficacia era diferente en pacientes de ≥65 años y en pacientes más jóvenes.

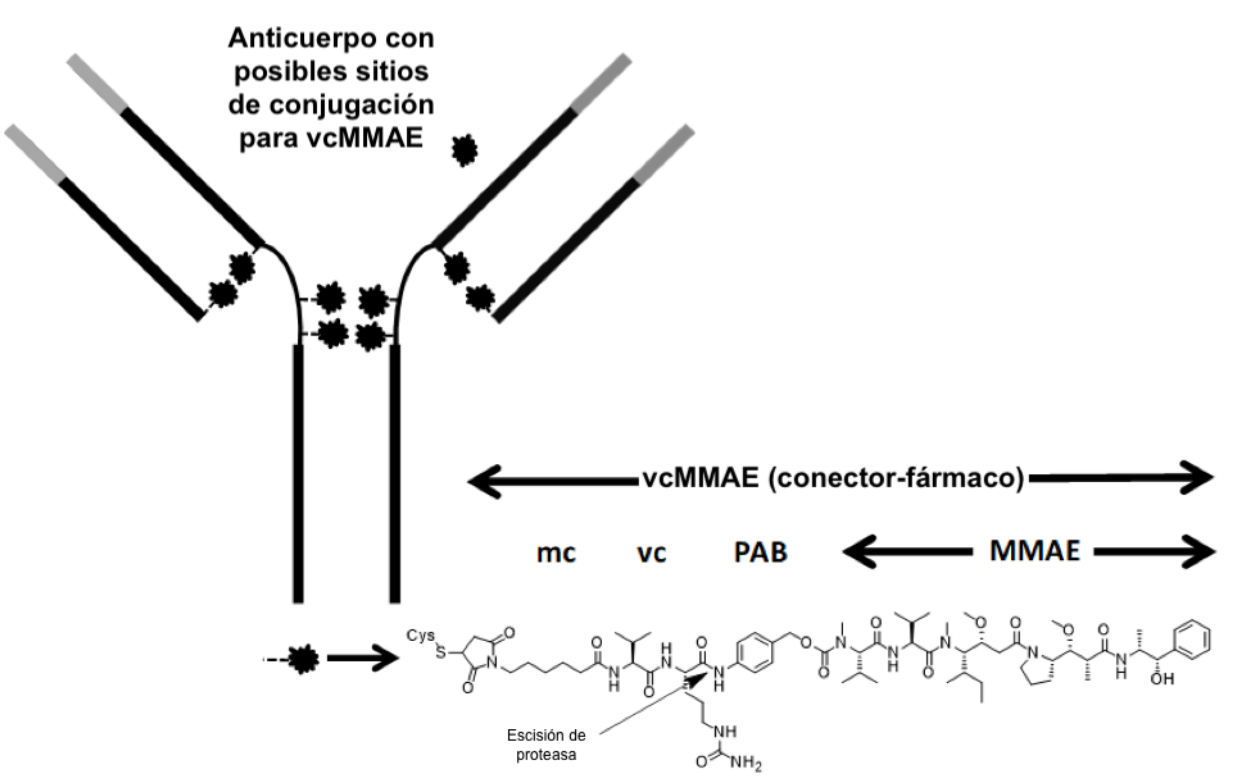
8.6 Insuficiencia hepática

Evite la administración de POLIVY en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (bilirrubina total superior a 1.5 × LSN). Es probable que los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave tengan una mayor exposición a la MMAE, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas. No se ha estudiado el uso de POLIVY en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave *[consulte Farmacología clínica (12.3) y Advertencias y precauciones (5.7)]*.

No es necesario ajustar la dosis inicial cuando se administre POLIVY a pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total 1 a 1.5 × LSN o AST superior al LSN).

11 DESCRIPCIÓN

El polatuzumab vedotina-piiq es un anticuerpo conjugado a fármaco (ACF) dirigido al CD79b e inhibidor de microtúbulos que consta de tres componentes: 1) el anticuerpo monoclonal humanizado de la inmunoglobulina G1 (IgG1) específico para el CD79b humano; 2) el agente antimitótico de molécula pequeña MMAE; y 3) un conector escindible por proteasa, maleimidocapropil-valina-citrulina-p-aminobenciloxicarbonilo (mc-vc-PAB) que une de manera covalente la MMAE al anticuerpo polatuzumab.



El polatuzumab vedotin-piiq tiene un peso molecular aproximado de 150 kDa. En promedio, se unen de 3.5 moléculas de MMAE a cada molécula de anticuerpo. El polatuzumab vedotin-piiq se produce mediante la conjugación química del anticuerpo y los componentes de molécula pequeña. El anticuerpo es producido por células de mamíferos (ovario de hámster chino) y los componentes de molécula pequeña se producen mediante síntesis química.

POLIVY (polatuzumab vedotin-piiq) para inyección se suministra en forma de polvo liofilizado estéril de color blanco a blanco grisáceo, sin conservantes, que tiene un aspecto similar a un pastel, para perfusión intravenosa tras su reconstitución y dilución.

Cada vial de POLIVY de 30 mg de dosis única suministra 30 mg de polatuzumab vedotin-piiq, polisorbato 20 (1.8 mg), hidróxido de sodio (0.82 mg), ácido succínico (1.77 mg) y sacarosa (62 mg). Tras la reconstitución con 1.8 ml de agua estéril para inyección (USP), la concentración final es de 20 mg/ml con un pH de aproximadamente 5.3.

Cada vial de POLIVY de 140 mg de dosis única suministra 140 mg de polatuzumab vedotin-piiq, polisorbato 20 (8.4 mg), hidróxido de sodio (3.80 mg), ácido succínico (8.7 mg) y sacarosa (288 mg). Tras la reconstitución con 7.2 ml de agua estéril para inyección (USP0, la concentración final es de 20 mg/ml con un pH de aproximadamente 5.3.

Los tapones de los viales POLIVY no están fabricados con látex de caucho natural.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El polatuzumab vedotina-piiq es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido al CD79b con actividad contra las células B en división. La molécula pequeña MMAE, es un agente antimitótico unido de manera covalente al anticuerpo mediante un conector escindible. El anticuerpo monoclonal se une al CD79b, una proteína de superficie específica de las células B, que es un componente del receptor de las células B. Tras unirse al CD79b, el polatuzumab vedotin-piiq se internaliza y las proteasas lisosomales escinden el conector para permitir la administración intracelular de la MMAE. La MMAE se une a los microtúbulos y destruye las células en división al inhibir la división celular e inducir la apoptosis.

12.2 Farmacodinámica

En comparación con las dosis de polatuzumab vedotin-piiq de 0.1 a 2.4 mg/kg (entre 0.06 y 1.33 veces la dosis recomendada aprobada), las mayores exposiciones (AUC y $C_{máx}$) de la MMAE conjugada con anticuerpos (acMMAE) y la MMAE no conjugada se asociaron con una mayor incidencia de algunas reacciones adversas (incluidas la trombocitopenia ≥Grado 3 y la anemia ≥Grado 3). La mayor exposición (AUC y $C_{máx}$) de la MMAE no conjugada se asoció con una mayor incidencia de neuropatía periférica ≥Grado 2. La menor exposición de acMMAE (AUC) se asoció con una menor eficacia en pacientes con LDCBG recidivante o resistente al tratamiento.

Electrofisiología cardíaca

El polatuzumab vedotin-piiq no prolongó el intervalo QTc medio en ningún grado clínicamente relevante, según los datos de ECG de dos estudios abiertos en pacientes con tumores malignos de células B previamente tratados con la dosis recomendada.

12.3 Farmacocinética

Los parámetros de exposición de la acMMAE y la MMAE no conjugada (el componente citotóxico del polatuzumab vedotin-piiq) se resumen en la Tabla 10. La exposición plasmática a la ACMMAE y a la MMAE no conjugada aumentó proporcionalmente en un intervalo de dosis de polatuzumab vedotin-piiq de 0.1 a 2.4 mg/kg (de 0.06 a 1.33 veces la dosis recomendada aprobada). Se predijo que el AUC de la acMMAE del ciclo 3 aumentaría aproximadamente en 30% con respecto al AUC del ciclo 1 y alcanzaría más del 90% del AUC del ciclo 6. Las exposiciones plasmáticas de MMAE no conjugadas fueron de <3% de las exposiciones a la acMMAE y se predijo que el AUC y la $C_{máx}$ disminuirían después de repetir la administración cada 3 semanas.

Tabla 10 Parámetros de exposición de la acMMAE y la MMAE no conjugada[a,b]

	LDCBG no especificado recidivante o resistente al tratamiento		LDCBG no especificado o linfoma de células B de alto grado (HGBL) no tratados previamente	
	acMMAE	MMAE no conjugada	acMMAE	MMAE no conjugada
$C_{máx}$ (ng/ml)	688 (15%)	3.19 (57%)	587 (15%)	2.45 (46%)
AUC (día*ng/ml)	2040 (35%)	31.0 (56%)	1690 (22%)	20.8 (50%)

[a] Después de la primera dosis de polatuzumab vedotin-piiq de 1.8 mg/kg.
[b] Las exposiciones del Ciclo 1 se reportan como Media Geométrica (% de Coeficiente de Variación Geométrica).
$C_{máx}$=concentración máxima, AUC = área bajo la curva concentración-tiempo desde cero hasta el día 21.

Distribución

El volumen central de distribución de acMMAE es de 3.15 l. En los seres humanos, la unión a proteínas plasmáticas de la MMAE es del 71 al 77% y la relación sangre/plasma es de 0.79 a 0.98, in vitro.

Eliminación

Al final del Ciclo 6, el promedio (mín, máx) de la semivida terminal de la acMMAE fue de 12.2 días (4.5 a 36.7 días) y la depuración fue de 0.9 l/día en pacients neolasias de células B-. El promedio (mín, máx) de la semivida terminal de la MMAE no conjugada fue de 3.74 días (1.58 a 10.1 días) después de la primera dosis de polatuzumab vedotin-piiq.

Metabolismo

El catabolismo vedotina-piiq del polatuzumab no se ha estudiado en humanos; sin embargo, se espera que en el proceso catabólico resulte en péptidos pequeños, aminoácidos, MMAE no conjugada y catabolitos relacionados con la MMAE no conjugados. El MMAE es un sustrato del CYP3A4.

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la acMMAE o la MMAE no conjugada según la edad (19 a 89 años), el sexo (hombre vs. mujeres) o la raza (blancos 69%, asiáticos 11%) o insuficiencia renal de leve a moderada (CrCl de 30 a 89 ml/min).

Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave (CrCl de 15 a 29 ml/min) o la enfermedad renal en fase terminal, con o sin diálisis, en la farmacocinética de la acMMAE o de la MMAE no conjugada.

Pacientes con insuficiencia hepática

En comparación con los paciente con función hepática normal, la exposición media geométrica de la MMAE fue 11% mayor en pacientes con LDCBG no tratado previamente e insuficiencia hepática leve (bilirrubina total de 1 a 1.5 x LSN o cualquier AST superior al LSN) y 40% mayor en paciente con LDCBG recidivante o resistente al tratamiento e insuficiencia hepática leve. No se espera que el efecto de la insuficiencia hepática leve en la exposición de MMAE tenga un impacto clínicamente significativo.

La insuficiencia hepática leve no se asoció con una diferencia significativa en la exposición de acMMAE.

Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática de moderada a grave (bilirrubina total mayor de 1.5 x LSN y cualquier AST) o trasplante de hígado en la farmacocinética de la acMMAE o de la MMAE no conjugada.

Estudios de interacciones farmacológicas

No se han realizado estudios clínicos específicos sobre interacciones farmacológicas con POLIVY en humanos.

Predicciones de modelado farmacocinético de base fisiológica (PBPK, por sus siglas en inglés):

Inhibidor potente del CYP3A: Se prevé que el uso concomitante de polatuzumab vedotin-piiq con ketoconazol (inhibidor potente del CYP3A) aumente el AUC de la MMAE no conjugada en 45%.

Inductor potente de CYP3A: Se prevé que el uso concomitante de polatuzumab vedotin-piiq con rifampicina (un potente inductor del CYP3A) disminuirá el AUC de la MMAE no conjugada en 63%.

Sustrato sensible del CYP3A: Se prevé que el uso concomitante de polatuzumab vedotin-piiq no afectará a la exposición al midazolam (sustrato sensible al CYP3A).

Predicciones de modelado farmacocinético poblacional (PopPK, por sus siglas en inglés):

Bendamustina o rituximab: No hay predicción de ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética de la acMMAE o la MMAE no conjugada cuando el polatuzumab vedotin-piiq se usa de manera concomitante con bendamustina o rituximab.

Rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina o prednisona (R-CHP): No hay predicción de ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética de la acMMAE o la MMAE no conjugada cuando se usa polatuzumab vedotin-piiq de forma concomitante con R-CHP.

Estudios in vitro en los que no se evaluó clínicamente el potencial de interacción farmacológica con más detalle:

Enzimas del citocromo P450 (CYP): La MMAE no inhibe el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni el CYP2D6. El MMAE no induce las principales enzimas del CYP.

Sistemas de transporte: La MMAE no inhibe la P-gp. El MMAE es un sustrato de la P-gp.

12.6 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antifármaco depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de los ensayos impiden las comparaciones significativas de la incidencia de los anticuerpos antifármaco en los estudios descritos más adelantes con la incidencia de los anticuerpos antifármaco en otros estudios, incluidos los de POLIVY y otros productos de polatuzumab.

En los estudis POLARIX y GO29365, el 1.4% (6/427) y el 6% (8/134) de los pacientes tuvieron resultados positivos para anticuerpos contra polatuzumab y vedotin-piiq, respectivamente, de los cuales ninguno fue positive para anticuerpos neutralizantes. Debido a la baja ocurrencia de anticuerpos antifármaco, se desconoce el efecto de estos anticuerpos en la farmacocinética, la farmacodinámica, la seguridad o la eficacia de los productos de polatuzumab.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad en animales con polatuzumab, vedotin-piiq ni con MMAE.

La MMAE dio positivo en cuanto a genotoxicidad en el estudio in vivo del micronúcleo de médula ósea de rata mediante un mecanismo aneugénico. La MMAE no fue mutagénica en el ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames) ni en el ensayo L5178Y de mutación directa del linfoma de ratón.

No se han realizado estudios de fertilidad en animales con polatuzumab, vedotin-piiq ni con MMAE. Sin embargo, los resultados de la toxicidad con dosis repetidas indican la posibilidad de que el polatuzumab vedotin-piiq perjudique la fertilidad femenina y masculina. En el estudio de toxicidad con dosis repetidas de 4 semanas en ratas con dosis semanales de 2, 6 y 10 mg/kg, se observó una degeneración de los túbulos seminíferos testiculares dependiente de la dosis con un contenido anormal de lumen en el epidídimo. Los hallazgos en los testículos y el epidídimo no se revirtieron y se correlacionaron con la disminución del peso de los testículos y los hallazgos macroscópicos de testículos pequeños o blandos en la necropsia de recuperación en ejemplares machos que recibieron dosis de ≥2 mg/kg (por debajo de la exposición a la dosis recomendada según el AUC de la MMAE no conjugada).

Los ACF que contienen MMAE se han asociado con efectos adversos en los ovarios al administrarse a animales sexualmente inmaduros. Entre los efectos adversos se incluyen reducción de o ausencia de folículos ováricos secundarios o terciarios después de la administración semanal a monos cynomolgus en estudios con duración de 4 semanas. Estos efectos mostraron una tendencia hacia la recuperación 6 semanas después de terminar la dosis; no se observaron cambios en los folículos primordiales.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 LDCBG no especificado o linfoma de células B de alto grado (HGBL) no tratados previamente

GO39942 (POLARIX)

La eficacia de POLIVY se evaluó en POLARIX (NCT03274492), un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico en pacientes con linfoma de células grandes B no tratado previamente. Los pacientes elegibles tenían entre 18 y 80 años, tenían una puntuación de Índice Pronóstico Internacional (IPI) de 2 a 5 y un estado funcional del ECOG de 0 a 2. El estudio excluyó a pacientes con linfoma transformado, linfoma de células B grandes primario de mediastino, linfoma del SNC conocido o nueorapatía periférica de Grado 2 o superior.

Los pacientes se aleatorizaron en proporción 1:1 para recibir POLIVY más R-CHP o para recibir R-CHP durante seis ciclos de 12 días seguidos de dos ciclos adicionales de rituximab solo en ambos grupos. La aleatorización se estratificó según la puntuación de IPI 2 vs. 3-5), presencia o ausencia de enfermedad con masa voluminosa (lesión ≥7.5 cm) y región geográfica. La dosificación para cada grupo de tratamiento fue la siguiente:

- Grupo de POLIVY + R-CHP: POLIVY 1.8 mg/kg intravenoso, rituximab 375 mg/m² intravenoso, ciclofosfamida 750 mg/m² intravenosa y doxorrubicina 50 mg/m² intravenosa el día 1y prednisona 100 mg por vía oral una vez al día, los días 1 a 5 durante 6 ciclos. Se administraron 375 mg/m^2 de rituximab por vía intravenosa el día 1 de los ciclos 7 y 8.
- Grupo de R-CHOP: rituximab 375 mg/m² intravenoso, ciclofosfamida 750 mg/m² intravenosa, doxorrubicina 50 mg/m² intravenosa y vincristina 1.4 mg/m² intravenosa el día y prednisona 100 mg por vía oral una vez al día los días 1 a 5 durante 6 ciclos. Se administraron 375 mg/m^2 de rituximab por vía intravenosa el día 1 de los ciclos 7 y 8.

Se ordenó la profilaxis con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) para ambos grupos. La dosificación ambos grupos de tratamiento fue precedida por premedicación.

De los 879 pacientes aleatorizados (440 para POLIVY más R-CHP, 439 para R-CHOP), la edad promedio fue de 65 años (rango de 19 a 80 años), 54% eran hombres, 54% eran blancos, 19% eran asiáticos, 1.8% eran negros o afroamericanos y 6% eran hispanos o latinos. En total, 38% tenían una puntuación de IPI de 2, 62% tenían una puntuación de IPI de 3–5, 89% enfermedad en Etapa 3 o 4 y 44% tenían enfermedad con masa voluminosa. La mayoría de los pacientes tenían LDCBG no especificado (84%; n = 740), 11% (n = 93) tenía HGBL con *MYC* y *BCL2* o reacomodos de *BCL6* o HGBL no especificado y 5% tenían otros linfomas de células B grandes.

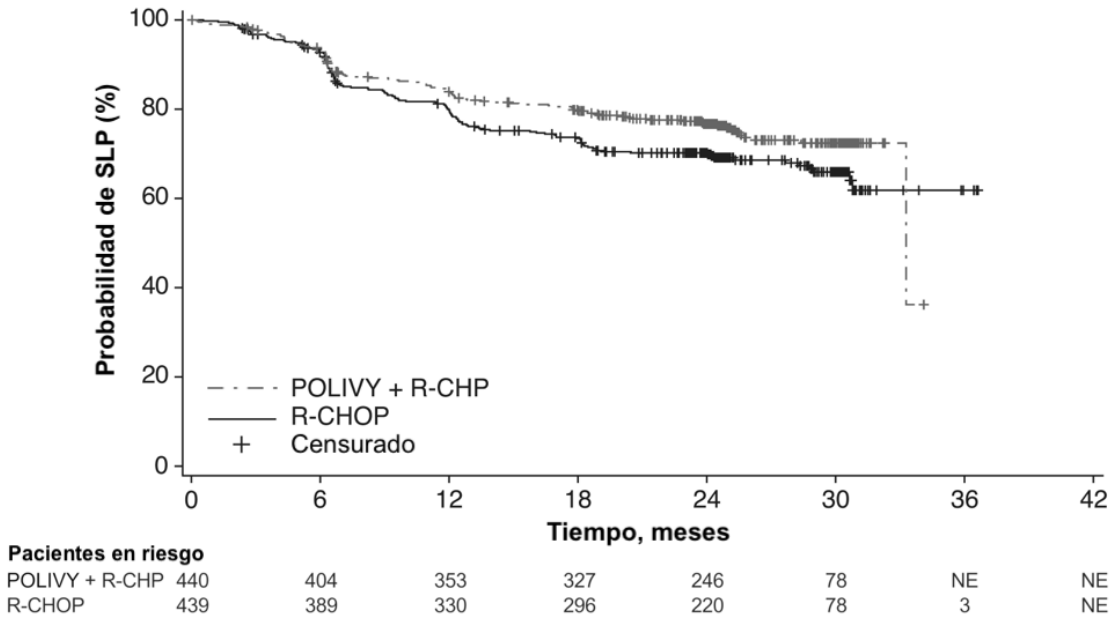
La eficacia se basó en la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluadas por el investigador. Entre otras mediciones de la eficacia se incluyó la superficie libre de eventos modificada. Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 11 y en la Figura 1.

Tabla 11 Resumen de la eficacia en POLARIX con LDCBG análisis de intención de tratarse

Resultados	**POLIVY + R-CHP n = 440**	**R-CHOP n = 439**
Supervivencia libre de progresión según el investigador[a]		
Número (%) de pacientes con eventos	107 (24)	134 (31)
Progresión	88	114
Muerte	19	20
Cociente de riesgos (CR) [IC del 95%]	0.73 (0.57, 0.95)	
valor-p[b]	0.0177	
Supervivencia libre de eventos (SLE) modificada según el investigador[c]		
Número (%) de pacientes con eventos	112 (26)	138 (31)
Cociente de riesgos (CR) [IC del 95%]	0.75 (0.58, 0.96)	
valor-p[b]	0.0244	
Respuesta objetiva al final del tratamiento[d]		
Tasa de respuesta objetiva, % [IC del 95]	86 (82, 89)	84 (80, 87)
Tasa de RC, %	78 (74, 82)	74 (70, 78)
Diferencia en la tasa de RC, % [IC del 95%]	3.9 (–1.9, 9.7)	
valor-p[e]	0.1557	

[a] El seguimiento del promedio estimado para SLP fue de 24.7 meses en ambos grupos combinados.
[b] Prueba de rango logarítmico estratificada, con un límite de significación de dos lados de 0.05. El orden de prueba jerárquico fue SLP, SLE modificada, luego tasa de RC y supervivencia general.
[c] La SLE modificada se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera ocurrencia de progresión de la enfermedad o recaída, muerte, un hallazgo de eficacia que condujera a un tratamiento del linfoma no especificado por el protocolo o una biopsia positiva para enfermedad residual.
[d] Por revisión central ciega independiente, según los criterios de respuesta de Lugano 2014.
[e] Prueba se chi cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel con un límite de significación de dos lados de 0.01.
IC = índice de confianza; CR = respuesta completa; SLE = supervivencia libre de eventos; CI = cociente de riesgo; SLP = supervivencia libre de progresión.

Figura 1 Curva de Kaplan Meier de supervivencia libre de progresión evaluada por el INV en POLARIX



En un análisis descriptivo preespecificado del grupo de linfoma de mayor tamaño, LDCBG, no especificado, el CR de SLP fue de 0.75 (IC del 95%: 0.57, 0.99). En pacientes con linfoma de células B grandes (HGBL), el CR de SLP fue de 0.48 (IC del 95%: 0.21, 1.08). No hubo datos suficientes para evaluar la eficacia en otros linfoma de células B grandes.

Con un seguimiento del promedio estimado de 3.3 años, el análisis final preespecificado de supervivencia general (SG) no mostró una diferencia estadísticamente significativa, con un CR HR de 0.94 (IC del 95%: 0.67, 1.33). En un análisis descriptivo, el CR de SG en pacientes con LDCBG no especificado fue de 1.02 (IC del 95%: 0.70, 1.49). El CR de SG en pacientes con HGBL fue de 0.42 (IC del 95%: 0.15, 1.19).

14.2 LDCBG no especificado recidivante o resistente al tratamiento

GO29365

La eficacia de POLIVY se evaluó en el estudio GO29365 (NCT02257567), un ensayo clínico multicéntrico y abierto que incluyó una cohorte de 80 pacientes con LDCBG recidivante o resistente al tratamiento tras al menos un régimen previo. Los pacientes se aleatorizaron en proporción 1:1 para recibir POLIVY en combinación con bendamustina y un producto de rituximab (BR) o BR solo durante seis ciclos de 21 días. La aleatorización se estratificó según la duración de la respuesta (DR) a la última terapia. Los pacientes que reunían los requisitos no eran candidatos para recibir un TCMH autólogo al ingresar al estudio. El estudio excluyó a los pacientes con neuropatía periférica de Grado 2 o superior, un TCMH alogénico previo, un linfoma activo del sistema nervioso central o un linfoma transformado.

Tras la premedicación con un antihistamínico y un antipirético, POLIVY se administró mediante perfusión intravenosa a una dosis de 1.8 mg/kg el día 2 del ciclo 1 y el día 1 de los ciclos 2 a 6. La bendamustina se administró en dosis de 90 mg/m^2 al día por vía intravenosa los días 2 y 3 del ciclo 1 y los días 1 y 2 de los ciclos 2 a 6. Se administró un producto de rituximab a una dosis de 375 mg/m^2 por vía intravenosa el día 1 de los ciclos 1 a 6. La duración del ciclo fue de 21 días.

De los 80 pacientes aleatorizados para recibir POLIVY más BR (n = 40) o BR solo (n = 40), el promedio de edad fue de 69 años (rango: 30 a 86 años), el 66% eran hombres y el 71% eran blancos. La mayoría de los pacientes (98%) tenían LDCBG no especificado (NOS). Los principales motivos por los que los pacientes no fueron candidatos para el TCMH fueron la edad (40%), respuesta insuficiente al tratamiento de salvamento (26%) y el fracaso previo del trasplante (20%). El número promedio de tratamientos previos fue de 2 (rango: 1 a 7), el 29% recibió un tratamiento previo, el 25% recibió 2 tratamientos previos y el 46% recibió 3 o más tratamientos previos. El 80% de los pacientes tenían una enfermedad resistente al tratamiento hasta la última terapia.

En el grupo de POLIVY más BR, los pacientes recibieron un promedio de 5 ciclos y el 49% recibió 6 ciclos. En el grupo BR, los pacientes recibieron un promedio de 3 ciclos y el 23% recibió 6 ciclos.

La eficacia se basó en la tasa de respuesta completa (RC) al final del tratamiento y en la DR, según lo determinado por un comité de revisión independiente (CRI). Otras medidas de eficacia incluyeron la mejor respuesta global evaluada por el CRI.

Las tasas de respuesta se resumen en la Tabla 12.

Tabla 12 Tasas de respuesta en pacientes con LDCBG recidivante o resistente al tratamiento

Respuesta por CRI, n (%)[a]	**POLIVY + BR n = 40**	**BR n = 40**
Respuesta objetiva al final del tratamiento[b] (IC del 95%)	18 (45) (29, 62)	7 (18) (7, 33)
RC (IC del 95%)	16 (40) (25, 57)	7 (18) (7, 33)
Diferencia en las tasas de RC, % (IC del 95%)[c]	22 (3, 41)	
Mejor respuesta global de RC o RP[d] (IC del 95%)	25 (63) (46, 77)	10 (25) (13, 41)
Mejor respuesta de RC (IC del 95%)	20 (50) (34, 66)	9 (23) (11, 38)

[a] Respuesta basada en la tomografía por emisión de positrones (TEP)-tomografía computarizada (TC) según los criterios modificados de Lugano 2014. Se requirió la confirmación de la RC por TEP-TC en la médula ósea. La RC por TEP-TC requería cumplir tanto los criterios de TEP como los criterios de TC para la RP.

[b] El final del tratamiento se definió como entre 6 y 8 semanas después del primer día del ciclo 6 o del último tratamiento del estudio.

[c] Método Miettinen-Nurminen.

[d] Se priorizaron los resultados de la TEP-TC sobre los resultados de la TC.

RC = respuesta completa RP = remisión parcial.

En el grupo de POLIVY más BR, de los 25 pacientes que lograron una respuesta parcial o completa, 16 (64%) tuvieron una DR de al menos 6 meses y 12 (48%) tuvieron una DR de al menos 12 meses. En el grupo de BR, de los 10 pacientes que lograron una respuesta parcial o completa, 3 (30%) tuvieron una DR que duró al menos 6 meses y 2 (20%) tuvieron una DR que duró al menos 12 meses.

15 REFERENCIAS

1. «Medicamentos peligrosos de la OSHA». *OSHA*. http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 Presentación

POLIVY (polatuzumab vedotin-piiq) para inyección es un polvo liofilizado sin conservantes, de color blanco a blanco grisáceo, que tiene un aspecto similar a un pastel. POLIVY se suministra como:

Contenido de la caja	Código Nacional del Medicamento (NDC, por sus siglas en inglés)
Un vial monodosis de 30 mg	NDC 50242-103-01
Un vial monodosis de 140 mg	NDC 50242-105-01

16.2 Almacenamiento y manejo

Conserve en refrigeración entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F) en el envase original para protegerlo de la luz. No lo use después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. No lo congele. No lo agite.

POLIVY es un fármaco peligroso. Siga los procedimientos especiales de manejo y eliminación aplicables.[1]

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Neuropatía periférica

Informe a los pacientes de que POLIVY puede causar neuropatía periférica. Aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica sobre cualquier adormecimiento u hormigueo en las manos o los pies o cualquier debilidad muscular *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica si presentan signos y síntomas de reacciones a la perfusión, como fiebre, escalofrío, erupción cutánea o problemas respiratorios, dentro de las 24 horas posteriores a la perfusión *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*.

Mielosupresión

Aconseje a los pacientes que notifiquen inmediatamente los signos o síntomas de hemorragia o infección. Informe a los pacientes sobre la necesidad de realizar una vigilancia periódica de la biometría hemática *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*.

Infecciones

Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica si presentan fiebre de 38 °C (100.4 °F) o más u otros indicios de una posible infección, como escalofrío, tos o dolor al orinar. Informe a los pacientes sobre la necesidad de realizar una vigilancia periódica de la biometría hemática *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]*.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata en caso de síntomas neurológicos nuevos o cambios en ellos, como confusión, mareo o pérdida del equilibrio, dificultad para hablar o caminar o cambios en la visión *[consulte Advertencias y precauciones (5.5)]*.

Síndrome de lisis tumoral

Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata si presentan síntomas del síndrome de lisis tumoral, como náusea, vómito, diarrea y letargo *[consulte Advertencias y precauciones (5.6)]*.

Hepatotoxicidad

Aconseje a los pacientes que notifiquen los síntomas que puedan indicar una lesión hepática, como fatiga, anorexia, malestar en la parte superior derecha del abdomen, orina oscura o ictericia *[consulte Advertencias y precauciones (5.7)]*.

Toxicidad embriofetal

Informe a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres que consulten con su proveedor de atención médica si quedan embarazadas o si se sospecha que están embarazadas durante el tratamiento con POLIVY *[consulte Advertencias y precauciones (5.8)* y *Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo y a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con POLIVY y durante 3 meses y 5 meses después de la última dosis, respectivamente *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)]*.

Lactancia

Aconseje a las mujeres que no amamanten mientras estén recibiendo POLIVY y durante 2 meses después de la última dosis *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)]*.

POLIVY® [polatuzumab vedotin-piiq]

Fabricado por:
Genentech, Inc.
Miembro del Grupo Roche
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990

EE. UU. Licencia Nº 1048

POLIVY es una marca comercial registrada de Genentech, Inc.
© 2023 Genentech, Inc.

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar POLIVY de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de POLIVY.

POLIVY® (polatuzumab vedotin-piiq) para inyección, para uso intravenoso
Inicial en los EE. UU.: Aprobación 2019

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Indicaciones y uso (1.1, 1.2)	4/2023
Dosificación y administración (2.1. 2.2, 2.3, 2.4)	4/2023
Advertencias y precauciones (5.1, 5.2. 5.3, 5.4, 5.7)	4/2023

INDICACIONES Y USO

POLIVY es un conjugado de anticuerpo-fármaco dirigido al CD79b e inhibidor de microtúbulos indicado:

- en combinación con un producto de rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona (R-CHP) para el tratamiento de pacientes adultos que tengan linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) no especificado (NOS, por sus siglas en inglés) o linfoma de células B de alto grado no tratado previamente y que tengan una puntuación de Índice Pronóstico Internacional de 2 o más. (1.1)
- en combinación con bendamustina y un producto de rituximab para el tratamiento de pacientes adultos que tengan LDCBG no especificado recidivante o resistente al tratamiento después de al menos dos tratamientos previos. (1.2)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- La dosis recomendada de POLIVY es de 1.8 mg/kg en perfusión intravenosa cada 21 días durante 6 ciclos. (2)
- Administre la dosis inicial de POLIVY durante 90 minutos. Las infusiones subsecuentes se pueden administrar durante 30 minutos si se tolera la perfusión anterior. (2)
- Antes de tomar POLIVY, administre premedicación con un antihistamínico y un antipirético. (2)
- Consulte la información de prescripción completa para obtener instrucciones sobre la preparación y la administración. (2.4)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Para inyección: 30 mg o 140 mg de polatuzumab vedotin-piiq en forma de polvo liofilizado en un vial de dosis única. (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Neuropatía periférica: Vigile a los pacientes para detectar neuropatía periférica y modifique o suspenda la dosis según el caso. (5.1)
- Reacciones relacionadas con la perfusión: Administre premedicación con un antihistamínico y un antipirético. Vigile de cerca a los pacientes durante las infusiones. Interrumpa o interrumpa la perfusión en caso de reacciones. (5.2)
- Mielosupresión: Vigile las biometrías hemáticas completas. Gestione el tratamiento con retrasos o reducciones de dosis y el apoyo de factor de crecimiento. Vigile si hay signos de infección. (5.3)
- Infecciones graves y oportunistas: Vigile de cerca a los pacientes para detectar signos de infecciones bacterianas, fúngicas o virales. (5.4)
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP): Vigile a los pacientes para detectar cambios neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que empeoren, que sugieran la presencia de LEMP. (5.5)
- Síndrome de lisis tumoral: Vigile de cerca a los pacientes con una carga tumoral elevada o tumores de rápida proliferación. (5.6)
- Hepatotoxicidad: Vigile las enzimas hepáticas y la bilirrubina. (5.7)
- Toxicidad embriofetal: Puede causar daño fetal. Informe a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto y que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 3 meses después de la última dosis. (5.8)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) en pacientes con linfoma difuso de células B grandes tratados con POLIVY en combinación con R-CHP, excluidas las anormalidades de laboratorio, son neuropatía periférica, náusea, fatiga, diarrea, estreñimiento, alopecia y mucositis. Las anormalidades de laboratorio de Grado 3 a 4 (≥10%) son linfopenia, neutropenia, hiperuricemia y anemia. (6.1)

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) en los pacientes con LDCBG recidivante o resistente al tratamiento tratados con POLIVY en combinación con BR son neutropenia, trombocitopenia, anemia, neuropatía periférica, fatiga, diarrea, pirexia, disminución del apetito y neumonía. (6.1)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Genentech al 1-888-835-2555 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El uso concomitante de inhibidores o inductores potentes del CYP3A puede afectar a la exposición a la monometil auristatina E (MMAE) no conjugada. (7.1)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- La insuficiencia hepática tiene el potencial de aumentar la exposición a la MMAE. Vigile a los pacientes para detectar reacciones adversas. (8.6)
- Lactancia: Aconseje no amamantar. (8.2)

Vea la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE en el apartado 17.

Revisado: 4/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO
1.1 LDCBG no especificado o linfoma de células B de alto grado (HGBL) no tratados previamente
1.2 LDCBG no especificado recidivante o resistente al tratamiento
2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
2.1 Dosis recomendada
2.2 Tratamiento de las reacciones adversas
2.3 Medicamentos profilácticos recomendados
2.4 Instrucciones de preparación y administración
3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
4 CONTRAINDICACIONES
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1 Neuropatía periférica
5.2 Reacciones relacionadas con la perfusión
5.3 Mielosupresión
5.4 Infecciones graves y oportunistas
5.5 Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP)
5.6 Síndrome de lisis tumoral
5.7 Hepatotoxicidad
5.8 Toxicidad embriofetal
6 REACCIONES ADVERSAS
6.1 Experiencia en ensayos clínicos
7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
7.1 Efectos de otros fármacos sobre POLIVY
8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1 Embarazo
8.2 Lactancia
8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo
8.4 Uso pediátrico
8.5 Uso geriátrico
8.6 Insuficiencia hepática
11 DESCRIPCIÓN
12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1 Mecanismo de acción
12.2 Farmacodinámica
12.3 Farmacocinética
12.6 Inmunogenicidad
13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad
14 ESTUDIOS CLÍNICOS
14.1 LDCBG no especificado o linfoma de células B de alto grado (HGBL) no tratados previamente
14.2 LDCBG no especificado recidivante o resistente al tratamiento
15 REFERENCIAS
16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO
17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

* No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 LDCBG no especificado o linfoma de células B de alto grado (HGBL) no tratados previamente

POLIVY, en combinación con un producto de rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona (R-CHP), está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que tengan linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) no especificado (NOS) o linfoma de células B de alto grado (HGBL) no tratados previamente y que tengan una puntuación de Índice Pronóstico Internacional de 2 o más.

1.2 LDCBG no especificado recidivante o resistente al tratamiento

POLIVY, en combinación con bendamustina y un producto con rituximab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LDCBG no especificado recidivante o resistente al tratamiento, no especificado de otro modo, después de al menos dos tratamientos previos.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

Pacientes con LDCBG no especificado o linfoma de células B de alto grado (HGBL) no tratados previamente

La dosis recomendada de POLIVY es de 1.8 mg/kg administrados en perfusión intravenosa cada 21 días durante 6 ciclos en combinación con un producto de rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona *[consulte Estudios clínicos (14.1)]*. Administre POLIVY, ciclofosfamida, doxorrubicina y un producto con rituximab en cualquier orden el primer día después de la administración de prednisona. La prednisona se administra los días 1 a 5 de cada ciclo.

Pacientes con LDCBG no especificado recidivante o resistente al tratamiento

La dosis recomendada de POLIVY es de 1.8 mg/kg administrados en perfusión intravenosa cada 21 días durante 6 ciclos en combinación con bendamustina y un producto con rituximab. Administre POLIVY, bendamustina y un producto de rituximab en cualquier orden el primer día de cada ciclo. La dosis recomendada de bendamustina es de 90 mg/m^2/día los días 1 y 2, cuando se administra con POLIVY y un producto con rituximab. La dosis recomendada del producto con rituximab es de 375 mg/m^2 por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo.

Para todos los pacientes indicados

Si aún no se ha administrado premedicación, administre un antihistamínico y un antipirético al menos 30 minutos antes de administrar POLIVY.

Si se omite una dosis planificada de POLIVY, adminístrela lo antes posible. Ajuste el programa de administración para mantener un intervalo de 21 días entre las dosis.

2.2 Tratamiento de las reacciones adversas

LDCBG no especificado o linfoma de células B de alto grado (HGBL) no tratados previamente

La Tabla 1 proporciona las pautas de tratamiento para la neuropatía periférica en pacientes que reciben POLIVY más R-CHP *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.

Tabla 1 Tratamiento de la neuropatía periférica en pacientes que reciben POLIVY más R-CHP

Reacción adversa	Grado	Modificación de la dosis[a]
Neuropatía sensorial periférica	Grado 1	Ninguna
	Grado 2	Si se resuelve a Grado 1 o menor antes de la siguiente dosis programada, reanude al mismo nivel de dosis. Si persiste el Grado 2 en la siguiente dosis programada, reduzca la dosis un nivel.
	Grado 3	Suspenda hasta llegar a Grado 2 o menor y reduzca la dosis un nivel.
	Grado 4	Interrumpa el tratamiento de manera permanente.
Neuropatía motora periférica	Grado 1	Ninguna
	Grado 2 o 3	Suspenda hasta llegar a Grado 1 o menor y reduzca la dosis un nivel.
	Grado 4	Interrumpa el tratamiento de manera permanente.
Debe continuarse el tratamiento con R-CHP si se suspende el tratamiento con POLIVY. Si hay neuropatía sensorial y motora concurrentes, siga las instrucciones para la neuropatía más grave. Si el grado de la neuropatía sensorial y motora es el mismo, siga las instrucciones para la neuropatía motora.		

[a] La dosis inicial para POLIVY es de 1.8 mg/kg. El primer nivel de reducción de la dosis es a 1.4 mg/kg. El segundo nivel de reducción de la dosis es a 1 mg/kg. No se recomiendan reducciones mayores de la dosis a menos de 1 mg/kg. Si se requiere una reducción mayor, interrumpa el tratamiento con POLIVY.

La Tabla 2 proporciona las pautas de tratamiento para las reacciones relacionadas con la perfusión y la mielosupresión *[consulte Advertencias y precauciones (5.2 y 5.3)]*.

Tabla 2 Tratamiento de las reacciones relacionadas con la perfusión y la mielosupresión en pacientes que reciben POLIVY más R-CHP

Reacción adversa	Modificación de la dosis[a]
Reacción relacionada con la perfusión **Grados 1–3**	Interrumpa la perfusión de POLIVY y administre un tratamiento de apoyo. Para el primer caso de sibilancias de Grado 3, broncoespasmo o urticaria generalizada, interrumpa de forma permanente el tratamiento con POLIVY. En caso de sibilancias o urticaria recurrentes de Grado 2, o en caso de recurrencia de cualquier síntoma de Grado 3, interrumpa de forma permanente el tratamiento con POLIVY. De otro modo, tras la resolución completa de los síntomas, se puede reanudar la perfusión al 50% del índice alcanzado antes de la interrupción. En ausencia de síntomas relacionados con la perfusión, el índice de perfusión puede aumentarse en incrementos de 50 mg/hora cada 30 minutos. Para el siguiente ciclo, haga la perfusión de POLIVY durante 90 minutos. Si no se produce ninguna reacción relacionada con la perfusión, las perfusiones subsecuentes se pueden administrar durante 30 minutos. Administre la premedicación en todos los ciclos.

Reacción adversa	Modificación de la dosis[a]
Reacción relacionada con la perfusión **Grado 4**	Suspenda la perfusión de POLIVY inmediatamente. Administre un tratamiento de apoyo. Descontinúe permanentemente la administración de POLIVY.
Neutropenia[b,c] **Grados 3–4**	Suspenda todo el tratamiento hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) se recupera a más de o igual a 1000/microlitro. Considere la administración terapéutica de G-CSF si hay neutropenia después de la administración profiláctica de G-CSF. Si el RAN se recupera a más de o igual a 1000/microlitro el día 7 o antes, reanude todo el tratamiento sin ninguna reducción adicional de la dosis. Si el RAN se recupera a más de o igual a 1000/microlitro después del día 7: • reanude todo el tratamiento • realice la administración profiláctica de G-CSF en el siguiente ciclo. Si ya se administró el G-CSF, considere reducir la dosis de POLIVY.
Trombocitopenia[b,c] **Grados 3–4**	Suspenda todo el tratamiento hasta que las plaquetas se recuperen a más de o igual a 75000/microlitro. Si las plaquetas se recuperan a más de o igual a 75000/microlitro el día 7 o antes, reanude todo el tratamiento sin ninguna reducción de la dosis. Si las plaquetas se recuperan a más de o igual a 75000/microlitro después del día 7: • reanude todo el tratamiento y considere reducir la dosis de POLIVY.

TOXICIDAD graduada según la versión 4.0 de los Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés).

[a] La dosis inicial para POLIVY es de 1.8 mg/kg. El primer nivel de reducción de la dosis es a 1.4 mg/kg. El segundo nivel de reducción de la dosis es a 1 mg/kg. No se recomiendan reducciones mayores de la dosis a menos de 1 mg/kg. Si se requiere una reducción mayor, interrumpa el tratamiento con POLIVY.
[b] Gravedad el primer día de cualquier ciclo.
[c] Si la causa principal es un linfoma, es posible que no sea necesario retrasar o reducir la dosis.

LDCBG no especificado recidivante o resistente al tratamiento

La Tabla 3 proporciona las pautas de tratamiento para la neuropatía periférica, las reacciones relacionadas con la perfusión y la mielosupresión en pacientes que reciben POLIVY en combinación con bendamustina y un producto de rituximab *[consulte Advertencias y precautions (5.1, 5.2, 5.3)]*.

Tabla 3 Tratamiento de la neuropatía periférica, la reacción relacionada con la perfusión y la mielosupresión en pacientes que reciben POLIVY en combinación con bendamustina y un producto de rituximab

Reacción adversa	Modificación de la dosis[a]
Neuropatía periférica **Grados 2–3**	Suspenda la dosis de POLIVY hasta que se alcance el Grado 1 o menor. Si el día 14 o antes hubo recuperación a Grado 1 o menor, reinicie POLIVY con el siguiente ciclo a una dosis permanentemente reducida de 1.4 mg/kg. Si se ha producido una reducción previa de la dosis a 1.4 mg/kg, interrumpa el tratamiento con POLIVY. Si no hubo recuperación a Grado 1 o menor el día 14 o antes, interrumpa el tratamiento con POLIVY.
Neuropatía periférica **Grado 4**	Suspenda la administración de POLIVY.
Reacción relacionada con la perfusión **Grados 1–3**	Interrumpa la perfusión de POLIVY y administre un tratamiento de apoyo. Para el primer caso de sibilancias de Grado 3, broncoespasmo o urticaria generalizada, interrumpa de forma permanente el tratamiento con POLIVY. En caso de sibilancias o urticaria recurrentes de Grado 2, o en caso de recurrencia de cualquier síntoma de Grado 3, interrumpa de forma permanente el tratamiento con POLIVY. De lo contrario, tras la resolución completa de los síntomas, se puede reanudar la perfusión al 50% del índice alcanzado antes de la interrupción. En ausencia de síntomas relacionados con la perfusión, el índice de perfusión puede aumentarse en incrementos de 50 mg/hora cada 30 minutos. Para el siguiente ciclo, haga la perfusión de POLIVY durante 90 minutos. Si no se produce ninguna reacción relacionada con la perfusión, las perfusiones subsecuentes se pueden administrar durante 30 minutos. Administre la premedicación en todos los ciclos.
Reacción relacionada con la perfusión **Grado 4**	Suspenda la perfusión de POLIVY inmediatamente. Administre un tratamiento de apoyo. Descontinúe permanentemente la administración de POLIVY.
Neutropenia[b,c] **Grados 3–4**	Suspenda todo el tratamiento hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) recupere un valor superior a 1000/microlitro. Si el RAN se recupera a más de 1000/microlitro el día 7 o antes, reanude todo el tratamiento sin ninguna reducción adicional de la dosis. Considere la profilaxis con factores estimulantes de colonias de granulocitos para ciclos posteriores, si no se ha administrado previamente. Si el RAN se recupera a más de 1000/microlitro después del día 7: • reinicie todo el tratamiento. Considere la profilaxis con factores estimulantes de colonias de granulocitos para ciclos posteriores, si no se ha administrado previamente. Si se administró profilaxis, considere la reducción de la dosis de bendamustina. • si ya se ha reducido la dosis de bendamustina, considere la posibilidad de reducir la dosis de POLIVY a 1.4 mg/kg.

Reacción adversa	Modificación de la dosis[a]
Trombocitopenia[b,c] **Grados 3–4**	Suspenda todo el tratamiento hasta que las plaquetas se recuperen por encima de 75000/microlitro. Si las plaquetas se recuperan a más de 75000/microlitro el día 7 o antes, reanude todo el tratamiento sin ninguna reducción adicional de la dosis. Si las plaquetas se recuperan a más de 75000/microlitro después del día 7: • reinicie todo el tratamiento, con reducción de la dosis de bendamustina. • si ya se ha reducido la dosis de bendamustina, considere la posibilidad de reducir la dosis de POLIVY a 1.4 mg/kg.

TOXICIDAD graduada según la versión 4.0 de los CTCAE del NCI.

[a] La dosis inicial para POLIVY es de 1.8 mg/kg. El primer nivel de reducción de la dosis es a 1.4 mg/kg. El segundo nivel de reducción de la dosis es a 1 mg/kg. No se recomiendan reducciones mayores de la dosis a menos de 1 mg/kg. Si se requiere una reducción mayor, interrumpa el tratamiento con POLIVY.
[b] Gravedad el primer día de cualquier ciclo.
[c] Si la causa principal es un linfoma, es posible que no sea necesario retrasar o reducir la dosis.

2.3 Medicamentos profilácticos recomendados

Si aún no hay premedicación con un producto con rituximab, administre un antihistamínico y un antipirético al menos entre 30 y 60 minutos antes de administrar POLIVY para detectar posibles reacciones relacionadas con la perfusión *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*.

Durante el tratamiento con POLIVY administre profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y el herpesvirus.

Realice la administración terapéutica de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) para neutropenia en pacientes que reciban POLIVY más R-CHP. Considere la administración profiláctica de G-CSF para neutropenia en pacientes que reciban POLIVY más bendamustina y un producto de rituximab *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*.

Administre profilaxis para el síndrome de lisis tumoral a los pacientes con mayor riesgo de padecer el síndrome de lisis tumoral *[consulte Advertencias y precauciones (5.6)]*.

2.4 Instrucciones de preparación y administración

Reconstituya y diluya aún más POLIVY antes de la perfusión intravenosa.

POLIVY es un fármaco peligroso. Siga los procedimientos especiales de manejo y eliminación aplicables.[1]

Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Reconstitución

- Reconstituya inmediatamente antes de la dilución.
- Es posible que se necesite más de un vial para una dosis completa. Calcule la dosis, el volumen total requerido de solución de POLIVY reconstituida y el número de viales de POLIVY necesarios.
- Con una jeringa estéril, inyecte lentamente agua estéril para inyección (USP), en el volumen indicado en la Tabla 4, en el vial de POLIVY, dirigiendo el chorro hacia la pared interior del vial para obtener una concentración de 20 mg/ml de polatuzumab vedotin-piiq.

Tabla 4 Volúmenes de reconstitución

Concentración	**Volumen de agua estéril para inyección (USP) requerido para la reconstitución**
Vial de 30 mg	1.8 ml
Vial de 140 mg	7.2 ml

- Gire suavemente el vial en un movimiento de remolino hasta que el contenido se disuelva por completo. *No lo agite*.
- Inspeccione la solución reconstituida para verificar que no haya decoloración o partículas. La solución reconstituida debe tener un aspecto entre incoloro y ligeramente marrón, de transparente a ligeramente opalescente y sin partículas visibles. No use la solución reconstituida si está decolorada, turbia o contiene partículas visibles. *No la congele ni la exponga a la luz solar directa*.
- Si es necesario, guarde la solución reconstituida de POLIVY sin usar en refrigeración entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F) durante un máximo de 48 horas o a temperatura ambiente (de 9 °C a 25 °C, 47 °F a 77 °F) hasta un máximo de 8 horas antes de la dilución. Deseche el vial cuando el tiempo de almacenamiento acumulado antes de la dilución supere las 48 horas.

Dilución

- Diluya el polatuzumab vedotin-piiq hasta una concentración final de 0.72 a 2.7 mg/ml en una bolsa de perfusión intravenosa con un volumen mínimo de 50 ml que contenga solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9% (USP), solución inyectable de cloruro de sodio al 0.45% (USP) o solución inyectable de dextrosa al 5% (USP).
- Determine el volumen de 20 mg/ml de solución reconstituida necesario en función de la dosis requerida.
- Extraiga el volumen requerido de solución reconstituida del vial de POLIVY con una jeringa estéril y dilúyala en la bolsa de perfusión intravenosa. Deseche cualquier porción no utilizada que quede en el vial.
- Mezcle suavemente el contenido de la bolsa intravenosa invirtiéndola lentamente. *No la agite*.
- Inspeccione la bolsa intravenosa en busca de partículas y, si las hay, deséchela.
- Si no se utiliza inmediatamente, guarde la solución diluida de POLIVY como se especifica en la Tabla 5. Deséchela si el tiempo de almacenamiento supera estos límites. *No la congele ni la exponga a la luz solar directa.*

Tabla 5 Condiciones de almacenamiento de la solución diluida de POLIVY

Diluyente utilizado para preparar la solución para perfusión	Condiciones de almacenamiento de la solución diluida de POLIVY[a]
Solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9% (USP)	Hasta 36 horas entre 2 °C a 8 °C (de 36 °F a 46 °F) o hasta 4 horas a temperatura ambiente (de 9 a 25 °C, 47 a 77 °F)
Solución inyectable de cloruro de sodio al 0.45% (USP)	Hasta 18 horas entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F) o hasta 4 horas a temperatura ambiente (de 9 a 25 °C, 47 a 77 °F)
Solución inyectable de dextrosa al 5% (USP)	Hasta 36 horas entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F) o hasta 6 horas a temperatura ambiente (de 9 a 25 °C, 47 a 77 °F)

[a] Para garantizar la estabilidad del producto, no exceda los períodos de almacenamiento especificados.

- Limite el transporte a 30 minutos entre 9 °C y 25 °C o 24 horas entre 2 °C y 8 °C (consulte las instrucciones siguientes). Los tiempos totales de almacenamiento más transporte del producto diluido no deben exceder la duración de almacenamiento especificada en la Tabla 5.
- El estrés por agitación puede provocar la agregación. Limite la agitación del producto diluido durante la preparación y el transporte al sitio de administración. No transporte el producto diluido a través de un sistema automatizado (por ejemplo, un tubo neumático o un carro automático). Si la solución preparada se transportará a una instalación separada, extraiga el aire de la bolsa de perfusión para evitar la agregación. Si se extrae el aire, se requiere un equipo de perfusión con punzón con toma de aire para garantizar una dosificación precisa durante la perfusión.
- No se han observado incompatibilidades entre POLIVY y las bolsas de perfusión intravenosa de cloruro de polivinilo (PVC) o poliolefinas (PO) como el polietileno (PE) y el polipropileno (PP) en contacto con el producto. Además, no se han observado incompatibilidades con los equipos o los auxiliares de perfusión con materiales en contacto con el producto de PVC, PE, poliuretano (PUR), polibutadieno (PBD), acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS), policarbonato (PC), polieteruretano (PEU), etileno-propileno fluorado (FEP) o politetrafluoretileno (PTFE), ni con membranas de filtro de polietersulfona (PES) o polisulfona (PSU).

Administración

- Administre POLIVY únicamente como perfusión intravenosa.
- Administre la dosis inicial de POLIVY durante 90 minutos. Vigile a los pacientes para detectar reacciones relacionadas con la perfusión durante la misma y por un mínimo de 90 minutos después de completar la dosis inicial. Si la perfusión previa se toleró bien, la dosis subsecuente de POLIVY puede administrarse como perfusión de 30 minutos y se debe vigilar a los pacientes durante la perfusión y por lo menos durante 30 minutos después de completar de la perfusión.
- POLIVY debe administrarse mediante una línea de perfusión específica equipada con un filtro en línea o adicional estéril, no pirógeno y de baja unión a proteínas (diámetro de poro de 0.2 o 0.22 micras) y un catéter.
- No mezcle POLIVY ni lo administre como perfusión con otros fármacos.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Para inyección: vial de 30 mg o vial de 140 mg de polatuzumab vedotin-piiq en forma de polvo liofilizado de color blanco a blanco grisáceo en un vial de dosis única para su reconstitución y posterior dilución.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Neuropatía periférica

POLIVY puede provocar neuropatía periférica, incluso casos graves. La neuropatía periférica se puede presentar ya desde el primer ciclo de tratamiento y es un efecto acumulativo *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*. POLIVY puede exacerbar la neuropatía periférica preexistente.

En POLARIX, de los 435 pacientes tratados con POLIVY más R-CHP, el 53% informó de una neuropatía periférica nueva o un empeoramiento, con un tiempo promedio de aparición de 2.3 meses. La neuropatía periférica fue de Grado 1 en el 39% de los pacientes, de Grado 2 en el 12% y de Grado 3 en el 1.6%. La neuropatía periférica provocó una reducción de la dosis en el 4% de los pacientes tratados y la suspensión permanente del tratamiento en el 0.7%. Entre los pacientes con neuropatía periférica después de recibir POLIVY, el 58% informó de la resolución después de un tiempo promedio 4 meses.

En el estudio GO29365, de 173 pacientes tratados con POLIVY, el 40% informó de una neuropatía periférica nueva o un empeoramiento, con un tiempo promedio de aparición de 2.1 meses. La neuropatía periférica fue de Grado 1 en el 26% de los pacientes, de Grado 2 en el 12% y de Grado 3 en el 2.3%. La neuropatía periférica provocó una reducción de la dosis de POLIVY en el 2.9% de los pacientes tratados, un retraso en la dosis en el 1.2% y la suspensión permanente en el 2.9%. El 65% de los pacientes informó de una mejoría o la resolución de la neuropatía periférica después de un promedio de 1 mes y el 48% informó de una resolución completa.

La neuropatía periférica es predominantemente sensorial; sin embargo, también se presentan neuropatía periférica motora y sensitivomotora. Vigile los síntomas de la neuropatía periférica, como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, disestesia, dolor neuropático, sensación de ardor, debilidad o alteraciones de la marcha. Los pacientes que presenten una neuropatía periférica nueva o que empeore pueden requerir un retraso, una reducción de la dosis o la suspensión permanente del tratamiento con POLIVY *[consulte Dosificación y administración (2.2)]*.

5.2 Reacciones relacionadas con la perfusión

POLIVY puede provocar reacciones relacionadas con la perfusión, incluso casos graves. Se han producido reacciones relacionadas con la perfusión hasta 24 horas después de la administración de POLIVY.

Con la premedicación, el 13% de los pacientes (58/435) de POLARIX notificaron reacciones relacionadas con la perfusión tras la administración de POLIVY más R-CHP. Las reacciones fueron de Grado 1 en el 4.4% de los pacientes, de Grado 2 en el 8% y de Grado 3 en el 1.1%.

Con la premedicación, el 7% de los pacientes (12/173) del estudio GO29365 notificaron reacciones relacionadas con la perfusión tras la administración de POLIVY. Las reacciones fueron de Grado 1 en el 4.6% de los pacientes, de Grado 2 en el 1.7% y de Grado 3 en el 0.6%.

Los síntomas se presentaron en ≥1% de los pacientes e incluyeron escalofríos, disnea, pirexia, prurito, erupción cutánea y malestar en el pecho. Administre un antihistamínico y un antipirético antes de la administración de POLIVY y vigile de cerca a los pacientes durante la perfusión. Si

se produce una reacción relacionada con la perfusión, interrumpa la perfusión e instituya el tratamiento médico adecuado *[consulte Dosificación y administración (2.2)]*.

5.3 Mielosupresión

El tratamiento con POLIVY puede provocar una mielosupresión grave o severa, incluidas neutropenia, trombocitopenia y anemia.

En POLARIX, el 90% de los pacientes tratados con POLIVY más R-CHP recibieron profilaxis primaria con G-CSF. Las reacciones adversas hematológicas de Grados 3-4 incluyeron linfopenia (44%), neutropenia (39%), neutropenia febril (15%), anemia (14%) y trombocitopenia (8%) *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*.

En el estudio GO29365, en los pacientes tratados con POLIVY más BR (n = 45), el 42% recibió profilaxis primaria con G-CSF. Las reacciones adversas hematológicas de Grado 3 o superior incluyeron neutropenia (42%), trombocitopenia (40%), anemia (24%), linfopenia (13%) y neutropenia febril (11%) *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*. Las reacciones adversas hematológicas de Grado 4 incluyeron neutropenia (24%), trombocitopenia (16%), linfopenia (9%) y neutropenia febril (4.4%). Las citopenias fueron el motivo más frecuente de suspensión permanente del tratamiento (18% de todos los pacientes).

Vigile las biometrías hemáticas completas durante todo el tratamiento. Las citopenias pueden requerir un retraso, una reducción de la dosis o la suspensión permanente del tratamiento con POLIVY *[consulte Dosificación y administración (2.2)]*. Realice la administración profiláctica de G-CSF para neutropenia en pacientes que reciban POLIVY más R-CHP. Considere la administración profiláctica de G-CSF en pacientes que reciban POLIVY más bendamustina y un producto de rituximab.

5.4 Infecciones graves y oportunistas

En los pacientes tratados con POLIVY se han producido infecciones mortales o graves, incluidas infecciones oportunistas como la sepsis, la neumonía (incluida la *Pneumocystis jiroveci* y otras neumonías fúngicas), la infección por herpesvirus y la infección por citomegalovirus *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*.

En POLARIX, se produjeron infecciones de Grados 3 y 4 en el 14% (61/435) de los pacientes tratados con POLIVY más R-CHP y se notificaron muertes relacionadas con la infección en el 1.1% de los pacientes.

En el estudio GO29365, se produjeron infecciones de Grado 3 o superior en el 32% (55/173) de los pacientes tratados con POLIVY y se notificaron muertes relacionadas con la infección en el 2.9% de los pacientes dentro de los 90 días posteriores al último tratamiento.

Vigile de cerca a los pacientes durante el tratamiento para detectar signos de infección. Administre profilaxis para neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y herpesvirus. Realice la administración profiláctica de G-CSF para neutropenia según se recomiende *[consulte Dosificación y administración (2.3)]*.

5.5 Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP)

En el estudio GO29365, se notificaron casos de LEMP después del tratamiento con POLIVY más bendamustina y obinutuzumab (0.6%, 1/173). Vigile si hay cambios neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que estén empeorando. Suspenda POLIVY y cualquier quimioterapia concomitante si se sospecha de LEMP y descontinúe el tratamiento de forma permanente si se confirma el diagnóstico.

5.6 Síndrome de lisis tumoral

POLIVY puede provocar síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con una carga tumoral elevada y un tumor de rápida proliferación pueden tener un mayor riesgo de padecer el síndrome de lisis tumoral. Vigile de cerca y tome las medidas adecuadas, incluida la profilaxis de síndrome de lisis tumoral.

5.7 Hepatotoxicidad

En pacientes tratados con POLIVY se han producido casos graves de hepatotoxicidad que concordaron con lesión hepatocelular, incluidos aumentos de las transaminasas y/o la bilirrubina.

En pacientes que recibieron POLIVY más R-CHP, la elevación de ALT y AST a Grados 3-4 ocurrió en el 1.4% y el 0.7%, respectivamente.

En el Estudio GO29365, la elevación de transaminasa tanto a Grado 3 como a Grado 4 ocurrió en el 1.9% de pacientes en cada caso.

La enfermedad hepática preexistente, el aumento de las enzimas hepáticas basales y los medicamentos concomitantes pueden aumentar el riesgo de hepatotoxicidad. Controle las enzimas hepáticas y el nivel de bilirrubina.

5.8 Toxicidad embriofetal

Según el mecanismo de acción y los hallazgos de estudios en animales, POLIVY puede causar daño al feto cuando se administra a mujeres embarazadas. El componente molecular pequeño de POLIVY, la MMAE, administrado a ratas provocó resultados adversos en el desarrollo, incluida la mortalidad embriofetal y anomalías estructurales, a exposiciones inferiores a las que ocurren clínicamente con la dosis recomendada.

Advierta a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con POLIVY y durante 3 meses después de la última dosis. Aconseje a los pacientes varones con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con POLIVY y durante 5 meses después de la última dosis *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1 y 8.3) y Farmacología clínica (12.1)]*.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen con mayor detalle en otras secciones de la etiqueta:

- Neuropatía periférica *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*
- Reacciones relacionadas con la perfusión *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*
- Mielosupresión *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*
- Infecciones graves y oportunistas *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]*
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva *[consulte Advertencias y precauciones (5.5)]*
- Síndrome de lisis tumoral *[consulte Advertencias y precauciones (5.6)]*
- Hepatotoxicidad *[consulte Advertencias y precauciones (5.7)]*

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición a POLIVY con una dosis de 1.8mg /kg en 480 pacientes con linfoma de células B grandes (LCBG), incluidos aquellos con LCBG no tratados previamente (POLARIX) y con LDCBG recidivante o resistente al tratamiento (GO29365).

<u>LDCBG no especificado o linfoma de células B de alto grado (HGBL) no tratados previamente</u>

GO39942 (POLARIX)

La seguridad de POLIVY en combinación con la quimioinmunoterapia con R-CHP se evaluó en POLARIX, un estudio multicéntrico aleatorizado doble ciego, con control de placebo, de 873 pacientes con linfoma de células B grandes no tratado previamente, 435 de los cuales recibieron POLIVY más R-CHP *[consulte Estudios clínicos (14.1)]*.

Los pacientes se aleatorizaron en proporción 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. La profilaxis primaria con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) se requirió y se administró al 90% de los pacientes del grupo de POLIVY más R-CHP y al 93% de los pacientes del grupo de R-CHOP. POLIVY se administró por vía intravenosa a 1.8 mg/kg el día 1 de los ciclos 1 a 6. La R-CHOP o se administró a partir del día 1 de los ciclos 1 a 6. La monoterapia de rituximab se administró el día 1 de los ciclos 7 y 8 *[consulte Estudios clínicos (14.1)]*.

El ensayo requería un recuento absoluto de neutrófilos de ≥1000/µl, un recuento de plaquetas de ≥75000/µl, una depuración de creatinina (CLcr) de ≥40 ml/min, transaminasas hepáticas de ≤2.5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y bilirrubina de <1.5 veces el LSN, a menos que las anormalidades se debieran a la enfermedad subyacente. El ensayo excluyó a pacientes de más de 80 años de edad, con estado de desempeño en ECOG superior a 2, linfoma del sistema nervioso central (SNC) conocido y neuropatía periférica de Grado 2 o superior.

El promedio de edad fue de 65 años en general (rango: de 19 a 80 años); 54% de los pacientes eran hombre; 53% eran blancos, 19% eran asiáticos, 2% eran negros o afroamericanos y 5% eran hispanos o latinos.

En el grupo de POLIVY más R-CHP, el 92% de los pacientes recibió 6 ciclos de POLIVY y el 94% completó 6 cicles de terapia combinada.

En el 34% de quienes recibieron POLIVY más R-CHP ocurrieron reacciones adversas graves, incluidas neutropenia febril y neumonía en ≥5% de los pacientes. En el 3% de quienes recibieron POLIVY más R-CHP ocurrieron reacciones adversas fatales dentro de los 90 días posteriores al último tratamiento, principalmente por infección que incluía neumonía (0.9%) y sepsis (0.2%).

Las reacciones adversas llevaron a una reducción en la dosis de POLIVY en el 6% de los pacientes, principalmente por neuropatía periférica. Las reacciones adversas llevaron a la interrupción de la dosis de POLIVY en el 18% de los pacientes, principalmente por neumonía y neutropenia, y a la suspensión permanente del tratamiento con POLIVY en el 4.4% de los pacientes.

La Tabla 6 resume las reacciones adversas en POLARIX. En quienes recibieron POLIVY más R-CHP, las reacciones adversas en ≥20% de los pacientes, excluidas las anormalidades de laboratorio, fueron neuropatía periférica, náusea, fatiga, diarrea, estreñimiento, alopecia y mucositis. La aparición o el empeoramiento de anormalidades de laboratorio de Grados 3 a 4 en ≥10% de los pacientes fueron linfopenia, neutropenia, hiperuricemia y anemia.

Tabla 6 Reacciones adversas selectas ocurridas en 10% de los pacientes tratados con POLIVY más R-CHP en POLARIX

Reacciones adversas por sistema corporal	POLIVY + R-CHP n = 435		R-CHOP n = 438	
	Todos los grados, %	Grados 3–4, %	Todos los grados, %	Grados 3–4, %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático[1]				
Linfopenia	80	44	77	44
Anemia	68	14	67	11
Neutropenia	60	39	60	42
Trombocitopenia	32	8	33	6
Neutropenia febril[a]	15	15	9	9
Investigaciones[1]				
Aumento de creatinina	66	0.7	64	0.9
Aumento de aspartato aminotransferasa	26	0.7	23	1.1
Aumento de alanino aminotransferasa	25	1.4	27	0.5
Aumento de fosfatsa alcalina	23	0	22	0.5
Aumento de ácido úrico	19	18	17	16
Disminución de peso	13	0.9	12	0.2
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica[2,b]	53	1.6	54	1.1
Alteración del gusto	14	0	16	0
Dolor de cabeza	13	0.2	14	0.9
Trastornos gastrointestinales				
Náusea	42	1.1	37	0.5
Diarrea	31	3.9	20	1.8
Estreñimiento	29	1.1	29	0.2
Mucositis[c]	22	1.4	19	0.5
Dolor abdominal[d]	16	1.1	14	1.6
Vómito	15	1.1	14	0.7
Trastornos generales				
Fatiga	37	2.5	38	3.0
Pirexia	16	1.4	13	0
Edema[e]	14	0.5	11	0.2
Reacción relacionada con la perfusión[f]	13	1.1	16	1.6
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Alopecia	24	0	24	0.2
Erupción cutánea[g]	13	0.7	11	0
Trastornos musculoesqueléticos				

Reacciones adversas por sistema corporal	POLIVY + R-CHP n = 435		R-CHOP n = 438	
	Todos los grados, %	Grados 3–4, %	Todos los grados, %	Grados 3–4, %
Dolor musculoesquelético[h]	19	0.5	21	1.8
Infecciones				
Infección de las vías respiratorias superiores[i]	17	0.5	16	0.5
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	17	1.1	14	0.7
Trastornos respiratorios				
Tos	15	0	14	0
Disnea	13	0.9	10	0.9

La tabla incluye una combinación de términos agrupados y no agrupados. Los eventos e calificaron la versión 4.0 de los CTCAE del NCI.

[1] Los valores de laboratorio se basan en análisis de laboratorio y datos de reacciones adversas integrados. Las investigaciones reportadas excluyen los electrólitos.
[2] En la última evaluación, la neuropatía periférica no se resolvió en el 42% en el grupo de POLIVY + R-CHP y en el 33% en el grupo de R-CHOP.

[a] La neutropenia febril incluye neutropenia febril, aplasia febril de medula osea y sepsis neutropénica.
[b] Neuropatía periférica incluye todos los términos que contienen "neuropatía", neuralgia, disestesia, parestesia, hipoestesia, parálisis del nervio peroneo, hipotonía, hiporreflexia, neuromiopatía e hiperestesia.
[c] Mucositis incluye estomatitis, dolor orofaríngeo pain, inflamación de la mucosa, úlceras en la boca, dolor oral, malestar orofaríngea, úlceras aftosas, odinofagia, malestar oral, formación de ampollas en la lengua y úlceras en la lengua.
[d] Dolor abdominal pain incluye dolor abdominal, malestar abdominal, dolor gastrointestinal, malestar epigástrico y términos relacionados.
[e] Edema incluye edema, edema facial, hinchazón facil, edema periférico, sobrecarga hídrica, retención de líquidos, edema pulmonar, hinchazón periféric e hinchazón.
[f] La reacción relacionada con la perfusion es reflejo del regimen combinado debido a la administración el mismo día.
[g] Erupción cutánea incluye erupción cutánea, dermatitis y términos relacionados.
[h] Dolor musculoesquelético incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor de cuello, mialgia y dolor óseo.
[i] Infección de las vías respiratorias superiores incluye sinusitis, laringitis, faringitis, nasofaringitis, rinitis e infecciones específicas.

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes que se produjeron en <10% de quienes recibieron POLIVY más R-CHP fueron las siguientes:

- **Infecciones:** neumonia, infección por herpesvirus, sepsis, infección por citomegalovirus
- **Trastornos metabólicos:** síndrome de lisis tumoral
- **Trastornos renales:** insuficiencia renal
- **Trastornos respiratorios:** neumonitis

<u>LDCBG no especificado recidivante o resistente al tratamiento</u>

GO29365

Los datos descritos en esta sección reflejan la exposición a POLIVY en el estudio GO29365, un ensayo clínico multicéntrico en pacientes adultos con linfomas de células B recidivantes o resistentes al tratamiento *[consultar Estudios clínicos (14.2)]*. En pacientes con LDCBG recidivante o resistente al tratamiento, el ensayo incluyó una evaluación de la seguridad de POLIVY en un solo grupo en combinación con bendamustina y un producto de rituximab (BR) (n = 6), seguida de una asignación aleatoria abierta a POLIVY en combinación con BR frente a BR solo (n = 39 tratados por grupo).

Tras la premedicación con un antihistamínico y un antipirético, se administraron 1.8 mg/kg de POLIVY mediante perfusión intravenosa el día 2 del ciclo 1 y el día 1 de los ciclos 2 a 6, con una duración de ciclo de 21 días. Se administraron 90 mg/m^2 de bendamustina al día por vía intravenosa los días 2 y 3 del ciclo 1 y los días 1 y 2 de los ciclos 2 a 6. Se administró un producto de rituximab dosificado a 375 mg/m^2 por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo. La profilaxis primaria con factor estimulante de colonias de granulocitos fue opcional y se administró al 42% de los receptores de POLIVY plus BR.

En los pacientes tratados con POLIVY (n = 45), el promedio de edad fue de 67 años (rango de 33 a 86), el 58% tenía ≥65 años, el 69% eran hombres, el 69% eran blancos y el 87% tenía un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1. El ensayo requirió un recuento absoluto de neutrófilos ≥1500/µl, un recuento de plaquetas ≥75µl, una depuración de creatinina (CrCl) ≥40 ml/min, transaminasas hepáticas ≤2.5 veces el LSN y bilirrubina <1.5 veces el LSN, a menos que las anomalías se debieran a la enfermedad subyacente. Se excluyeron los pacientes con neuropatía periférica de Grado 2 o superior o con un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) previo.

Los pacientes tratados con POLIVY más BR recibieron un promedio de 5 ciclos y el 49% recibió 6 ciclos. Los pacientes tratados solo con BR recibieron un promedio de 3 ciclos y el 23% recibió 6 ciclos.

Se produjeron reacciones adversas fatales dentro de los 90 días posteriores al último tratamiento en el 7% de los pacientes que recibieron POLIVY más BR. Se produjeron reacciones adversas graves en el 64%, la mayoría de las veces a causa de una infección. Las reacciones adversas graves en ≥5% de los receptores de POLIVY más BR incluyeron neumonía (16%), neutropenia febril (11%), pirexia (9%) y septicemia (7%).

En los pacientes que recibieron POLIVY más BR, las reacciones adversas provocaron una reducción de la dosis en el 18%, la interrupción de la dosis en el 51% y la suspensión permanente de todo el tratamiento en el 31%. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la descontinuación del tratamiento fueron la trombocitopenia y/o la neutropenia.

En la Tabla 7 se resumen las reacciones adversas notificadas con frecuencia. En los receptores de POLIVY más BR, las reacciones adversas en ≥20% de los pacientes incluyeron neutropenia, trombocitopenia, anemia, neuropatía periférica, fatiga, diarrea, pirexia, disminución del apetito y neumonía.

Tabla 7 Reacciones adversas ocurridas en el 10% de los pacientes con LDCBG recidivante o resistente al tratamiento y en 5% más en el grupo de POLIVY más bendamustina y producto de rituximab en el estudio GO29365

Reacción adversa por sistema corporal	POLIVY + BR n = 45		BR n = 39	
	Todos los grados, %	Grado 3 o superior, %	Todos los grados, %	Grado 3 o superior, %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	49	42	44	36
Thrombocitopenia	49	40	33	26
Anemia	47	24	28	18
Linfopenia	13	13	8	8
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica	40	0	8	0
Mareo	13	0	8	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	38	4.4	28	5
Vómito	18	2.2	13	0
Trastornos generales				
Reacción relacionada con la perfusión	18	2.2	8	0
Pirexia	33	2.2	23	0
Disminución del apetito	27	2.2	21	0
Infecciones				
Neumonía	22	16[a]	15	2.6[b]
Infección de las vías respiratorias superiores	13	0	8	0
Investigaciones				
Disminución de peso	16	2.2	8	2.6
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Hipocalemia	16	9	10	2.6
Hipoalbuminemia	13	2.2	8	0
Hipocalcemia	11	2.2	5	0

La tabla incluye una combinación de términos agrupados y no agrupados. Los eventos se clasificaron utilizando la versión 4 del CTCAE del NCI.

[a] Incluye 2 eventos con desenlace fatal.

[b] Incluye 1 evento con desenlace fatal.

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes (<10% o con una diferencia <5%) en los receptores de POLIVY más BR fueron:

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** pancitopenia (7%)
- **Trastornos musculoesqueléticos:** artralgia (7%)
- **Investigaciones:** hipofosfatemia (9%), elevación de las transaminasas (7%), aumento de la lipasa (7%)
- **Trastornos respiratorios:** neumonitis (4.4%)

Las anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento seleccionadas se resumen en la Tabla 8. En los pacientes que recibieron POLIVY más BR, >20% de los pacientes desarrollaron neutropenia, leucopenia o trombocitopenia de Grados 3 o 4 y >10% desarrollaron neutropenia de Grado 4 (13%) o trombocitopenia de Grado 4 (11%).

Tabla 8 Anomalías de laboratorio seleccionadas que empeoraron con respecto al valor basal en pacientes con LDCBG recidivante o resistente al tratamiento y 5% más en el grupo de POLIVY más bendamustina y producto de rituximab

Parámetro de laboratorio[a]	POLIVY + BR n = 45		BR n = 39	
	Todos los grados, (%)	Grados 3–4, (%)	Todos los grados, (%)	Grados 3–4, (%)
Hematológico				
Disminución del recuento de linfocitos	87	87	90	82
Disminución del recuento de neutrófilos	78	61	56	33
Disminución de la hemoglobina	78	18	62	10
Disminución del recuento de plaquetas	76	31	64	26
Química				
Aumento de la creatinina	87	4.4	77	5
Disminución del calcio	44	9	26	0
Aumento de SGPT/ALT	38	0	8	2.6
Aumento de SGOT/AST	36	0	26	2.6
Aumento de la lipasa	36	9	13	5
Disminución del fósforo	33	7	28	8
Aumento de la amilasa	24	0	18	2.6
Disminución del potasio	24	11	28	5

[a] Incluye las anomalías de laboratorio que son nuevas o que están empeorando o con un empeoramiento desconocido con respecto al valor basal.

También se evaluó la seguridad en 173 pacientes adultos con linfoma recidivante o resistente al tratamiento que recibieron POLIVY, bendamustina y un producto de rituximab u obinutuzumab en el estudio GO29365, incluidos los 45 pacientes con LDCBG descritos anteriormente. En la población de seguridad ampliada, el promedio de edad fue de 66 años (rango de 27 a 86 años), el 57% eran hombres, el 91% tenía un estado funcional del ECOG de 0 a 1 y el 32% tenía antecedentes de neuropatía periférica al inicio del estudio.

Se produjeron reacciones adversas fatales dentro de los 90 días posteriores al último tratamiento en el 4.6% de los receptores de POLIVY, siendo la infección la causa principal. Se produjeron reacciones adversas graves en el 60%, la mayoría de las veces por infección.

En la Tabla 9 se resumen las reacciones adversas más frecuentes en la población de seguridad ampliada. El perfil de seguridad general fue similar al descrito anteriormente. Las reacciones adversas en ≥20% de los pacientes fueron diarrea, neutropenia, neuropatía periférica, fatiga, trombocitopenia, pirexia, disminución del apetito, anemia y vómito. Las reacciones adversas relacionadas con la infección en >10% de los pacientes incluyeron infecciones de las vías respiratorias superiores, neutropenia febril, neumonía e infección por herpesvirus.

Tabla 9 Reacciones adversas más frecuentes (20% de cualquier grado o 5% de Grado 3 o superior) en pacientes tratados con POLIVY y quimioinmunoterapia para linfoma recidivante o resistente al tratamiento

Reacción adversa por sistema corporal	POLIVY + bendamustina + producto de rituximab u obinutuzumab n = 173	
	Todos los grades, %	Grado 3 o superior, %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	44	39
Trombocitopenia	31	23
Anemia	28	14
Neutropenia febril[a]	13	13
Leucopenia	13	8
Linfopenia	12	12
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía periférica	40	2.3
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	45	8
Vómito	27	2.9
Trastornos generales		
Fatiga	40	5
Pirexia	30	2.9
Disminución del apetito	29	1.7
Infecciones		
Neumonía	13	10[b]
Septicemia	6	6[c]
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hipocalemia	18	6

La tabla incluye una combinación de términos agrupados y no agrupados.

[a] Se administró profilaxis primaria con factor estimulante de colonias de granulocitos al 46% de todos los pacientes.
[b] Incluye 5 eventos con desenlace fatal.
[c] Incluye 4 eventos con desenlace fatal.

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes (<20% en cualquier grado) fueron las siguientes:

- **Trastornos generales:** reacción relacionada con la perfusión (7%)
- **Infección:** infección de las vías respiratorias superiores (16%), infección de las vías respiratorias inferiores (10%), infección por herpesvirus (12%), infección por citomegalovirus (1.2%)
- **Respiratorio:** disnea (19%), neumonitis (1.7%)
- **Trastornos del sistema nervioso:** mareo (10%)
- **Investigaciones:** disminución de peso (10%), elevación de las transaminasas (8%), aumento de la lipasa (3.5%)
- **Trastornos musculoesqueléticos:** artralgia (7%)
- **Trastornos oculares:** visión borrosa (1.2%)

6.2 Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede estar influida por varios factores, incluidos la metodología de ensayo, el manejo de las muestras, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra polatuzumab vedotin-piiq en los estudios descritos anteriormente con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos puede puede ser engañosa.

En los estudios POLARIX y GO29365, el 1.4% (6/427) y el 6% (8/134) de los pacientes dieron positivo en las pruebas de detección de anticuerpos contra polatuzumab vedotin-piiq, respectivamente, de los cuales ninguno dio positivo en la detección de anticuerpos neutralizantes. Debido al número limitado de pacientes con anticuerpos contra polatuzumab vedotin-piiq, no se pueden sacar conclusiones sobre el posible efecto de la inmunogenicidad sobre la eficacia o la seguridad.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efectos de otros fármacos sobre POLIVY

Inhibidores potentes del CYP3A

El uso concomitante con un inhibidor potente del CYP3A4 puede aumentar el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) de la MMAE no conjugada *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*, lo que puede aumentar las toxicidades de POLIVY. Vigile a los pacientes para detectar signos de toxicidad.

Inductores potentes del CYP3A

El uso concomitante con un inductor potente del CYP3A4 puede disminuir el área bajo la curva (AUC) de la MMAE no conjugada *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

Según los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción *[consulte Farmacología clínica (12.1)]*, POLIVY puede causar daño fetal. No hay datos disponibles en mujeres embarazadas que informen sobre el riesgo asociado al fármaco. En estudios de reproducción animal, la administración del componente molecular pequeño de POLIVY, la MMAE, a ratas preñadas durante la organogénesis con exposiciones inferiores a la exposición clínica a la dosis recomendada de 1.8 mg/kg de POLIVY cada 21 días provocó mortalidad embriofetal y anomalías estructurales *(consulte Datos)*. Informe a las mujeres embarazadas sobre los posibles riesgos para el feto.

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

No se han realizado estudios de desarrollo embriofetal en animales con polatuzumab vedotin-piiq. En un estudio sobre el desarrollo embriofetal en ratas preñadas, la administración de dos dosis intravenosas de MMAE, el componente molecular pequeño de POLIVY, los días 6 y 13 de gestación provocó mortalidad embriofetal y anomalías estructurales, como protuberancia de la lengua, desalineación de las extremidades, gastrosquisis y agnatia, en comparación con los controles a una dosis de 0.2 mg/kg (aproximadamente 0.5 veces el área bajo la curva [AUC] humana a la dosis recomendada).

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No se dispone de información relativa a la presencia de mosunetuzumab-axgb en la leche humana, el efecto sobre el bebé lactante o la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en bebés lactantes, aconseje a las mujeres no amamantar durante el tratamiento con POLIVY y durante 2 meses después de la última dosis.

8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

POLIVY puede causar daño embriofetal cuando se administra a mujeres embarazadas *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

Pruebas de embarazo

Verifique el estado de embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con POLIVY *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

Anticoncepción

Mujeres

Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con POLIVY y durante 3 meses después de la última dosis *[consulte Toxicología no clínica (13.1)]*.

Hombres

Basándose en los hallazgos de genotoxicidad, aconseje a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con POLIVY y durante 5 meses después de la dosis final *[consulte Toxicidad no clínica (13.1)]*.

Infertilidad

Mujeres

Según los hallazgos de estudios en animales con anticuerpos conjugados a fármacos que contienen MMAE (ACF), POLIVY puede afectar la fertilidad femenina. El efecto en la fertilidad es reversible *[consulte Toxicología no clínica (13.1)]*.

Hombres

Según los hallazgos de estudios en animales, POLIVY puede afectar la fertilidad masculina. Se desconoce la reversibilidad de este efecto *[consulte Toxicología no clínica (13.1)]*.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de POLIVY en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

De los 435 pacientes tratados con POLIVY más R-CHP en POLARIX, 227 (52.2%) eran de ≥65 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes de ≥65 años y los pacientes más jóvenes.

De los 173 pacientes tratados con POLIVY más BR en el estudio GO29365, 95 (55%) eran de ≥65 años. Los pacientes de ≥65 años tuvieron una incidencia numéricamente mayor de reacciones adversas graves (64%) que los pacientes de <65 años (53%). Este estudio no incluyó un número de pacientes suficiente para determinar si la eficacia era diferente en pacientes de ≥65 años y en pacientes más jóvenes.

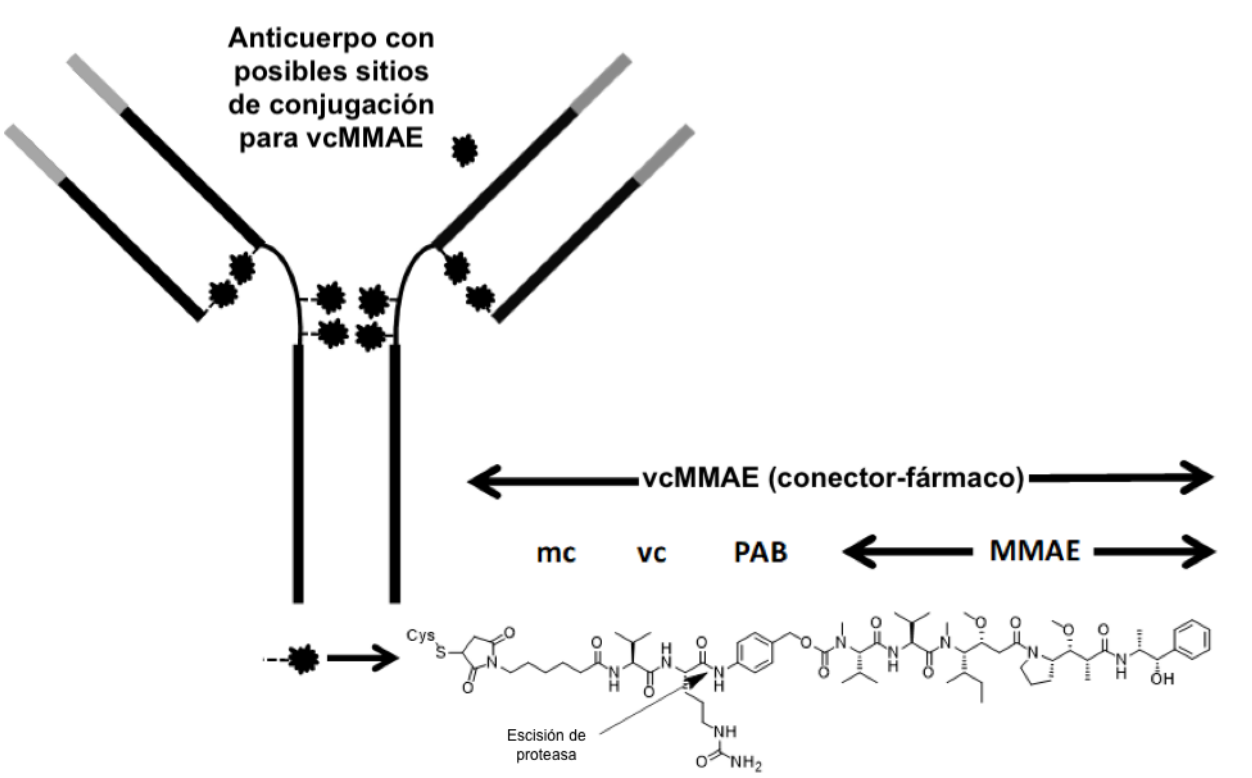
8.6 Insuficiencia hepática

Evite la administración de POLIVY en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (bilirrubina total superior a 1.5 × LSN). Es probable que los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave tengan una mayor exposición a la MMAE, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas. No se ha estudiado el uso de POLIVY en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave *[consulte Farmacología clínica (12.3) y Advertencias y precauciones (5.7)]*.

No es necesario ajustar la dosis inicial cuando se administre POLIVY a pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total 1 a 1.5 × LSN o AST superior al LSN).

11 DESCRIPCIÓN

El polatuzumab vedotina-piiq es un anticuerpo conjugado a fármaco (ACF) dirigido al CD79b e inhibidor de microtúbulos que consta de tres componentes: 1) el anticuerpo monoclonal humanizado de la inmunoglobulina G1 (IgG1) específico para el CD79b humano; 2) el agente antimitótico de molécula pequeña MMAE; y 3) un conector escindible por proteasa, maleimidocapropil-valina-citrulina-p-aminobenciloxicarbonilo (mc-vc-PAB) que une de manera covalente la MMAE al anticuerpo polatuzumab.



El polatuzumab vedotin-piiq tiene un peso molecular aproximado de 150 kDa. En promedio, se unen de 3.5 moléculas de MMAE a cada molécula de anticuerpo. El polatuzumab vedotin-piiq se produce mediante la conjugación química del anticuerpo y los componentes de molécula pequeña. El anticuerpo es producido por células de mamíferos (ovario de hámster chino) y los componentes de molécula pequeña se producen mediante síntesis química.

POLIVY (polatuzumab vedotin-piiq) para inyección se suministra en forma de polvo liofilizado estéril de color blanco a blanco grisáceo, sin conservantes, que tiene un aspecto similar a un pastel, para perfusión intravenosa tras su reconstitución y dilución.

Cada vial de POLIVY de 30 mg de dosis única suministra 30 mg de polatuzumab vedotin-piiq, polisorbato 20 (1.8 mg), hidróxido de sodio (0.82 mg), ácido succínico (1.77 mg) y sacarosa (62 mg). Tras la reconstitución con 1.8 ml de agua estéril para inyección (USP), la concentración final es de 20 mg/ml con un pH de aproximadamente 5.3.

Cada vial de POLIVY de 140 mg de dosis única suministra 140 mg de polatuzumab vedotin-piiq, polisorbato 20 (8.4 mg), hidróxido de sodio (3.80 mg), ácido succínico (8.7 mg) y sacarosa (288 mg). Tras la reconstitución con 7.2 ml de agua estéril para inyección (USP0, la concentración final es de 20 mg/ml con un pH de aproximadamente 5.3.

Los tapones de los viales POLIVY no están fabricados con látex de caucho natural.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El polatuzumab vedotina-piiq es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido al CD79b con actividad contra las células B en división. La molécula pequeña MMAE, es un agente antimitótico unido de manera covalente al anticuerpo mediante un conector escindible. El anticuerpo monoclonal se une al CD79b, una proteína de superficie específica de las células B, que es un componente del receptor de las células B. Tras unirse al CD79b, el polatuzumab vedotin-piiq se internaliza y las proteasas lisosomales escinden el conector para permitir la administración intracelular de la MMAE. La MMAE se une a los microtúbulos y destruye las células en división al inhibir la división celular e inducir la apoptosis.

12.2 Farmacodinámica

En comparación con las dosis de polatuzumab vedotin-piiq de 0.1 a 2.4 mg/kg (entre 0.06 y 1.33 veces la dosis recomendada aprobada), las mayores exposiciones (AUC y $C_{máx}$) de la MMAE conjugada con anticuerpos (acMMAE) y la MMAE no conjugada se asociaron con una mayor incidencia de algunas reacciones adversas (incluidas la trombocitopenia ≥Grado 3 y la anemia ≥Grado 3). La mayor exposición (AUC y $C_{máx}$) de la MMAE no conjugada se asoció con una mayor incidencia de neuropatía periférica ≥Grado 2. La menor exposición de acMMAE (AUC) se asoció con una menor eficacia en pacientes con LDCBG recidivante o resistente al tratamiento.

Electrofisiología cardíaca

El polatuzumab vedotin-piiq no prolongó el intervalo QTc medio en ningún grado clínicamente relevante, según los datos de ECG de dos estudios abiertos en pacientes con tumores malignos de células B previamente tratados con la dosis recomendada.

12.3 Farmacocinética

Los parámetros de exposición de la acMMAE y la MMAE no conjugada (el componente citotóxico del polatuzumab vedotin-piiq) se resumen en la Tabla 10. La exposición plasmática a la ACMMAE y a la MMAE no conjugada aumentó proporcionalmente en un intervalo de dosis de polatuzumab vedotin-piiq de 0.1 a 2.4 mg/kg (de 0.06 a 1.33 veces la dosis recomendada aprobada). Se predijo que el AUC de la acMMAE del ciclo 3 aumentaría aproximadamente en 30% con respecto al AUC del ciclo 1 y alcanzaría más del 90% del AUC del ciclo 6. Las exposiciones plasmáticas de MMAE no conjugadas fueron de <3% de las exposiciones a la acMMAE y se predijo que el AUC y la $C_{máx}$ disminuirían después de repetir la administración cada 3 semanas.

Tabla 10 Parámetros de exposición de la acMMAE y la MMAE no conjugada[a,b]

	LDCBG no especificado recidivante o resistente al tratamiento		LDCBG no especificado o linfoma de células B de alto grado (HGBL) no tratados previamente	
	acMMAE	MMAE no conjugada	acMMAE	MMAE no conjugada
$C_{máx}$ (ng/ml)	688 (15%)	3.19 (57%)	587 (15%)	2.45 (46%)
AUC (día*ng/ml)	2040 (35%)	31.0 (56%)	1690 (22%)	20.8 (50%)

[a] Después de la primera dosis de polatuzumab vedotin-piiq de 1.8 mg/kg.
[b] Las exposiciones del Ciclo 1 se reportan como Media Geométrica (% de Coeficiente de Variación Geométrica).
$C_{máx}$=concentración máxima, AUC = área bajo la curva concentración-tiempo desde cero hasta el día 21.

Distribución

El volumen central de distribución de acMMAE es de 3.15 l. En los seres humanos, la unión a proteínas plasmáticas de la MMAE es del 71 al 77% y la relación sangre/plasma es de 0.79 a 0.98, in vitro.

Eliminación

Al final del Ciclo 6, el promedio (mín, máx) de la semivida terminal de la acMMAE fue de 12.2 días (4.5 a 36.7 días) y la depuración fue de 0.9 l/día en pacients neolasias de células B-. El promedio (mín, máx) de la semivida terminal de la MMAE no conjugada fue de 3.74 días (1.58 a 10.1 días) después de la primera dosis de polatuzumab vedotin-piiq.

Metabolismo

El catabolismo vedotina-piiq del polatuzumab no se ha estudiado en humanos; sin embargo, se espera que en el proceso catabólico resulte en péptidos pequeños, aminoácidos, MMAE no conjugada y catabolitos relacionados con la MMAE no conjugados. El MMAE es un sustrato del CYP3A4.

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la acMMAE o la MMAE no conjugada según la edad (19 a 89 años), el sexo (hombre vs. mujeres) o la raza (blancos 69%, asiáticos 11%) o insuficiencia renal de leve a moderada (CrCl de 30 a 89 ml/min).

Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave (CrCl de 15 a 29 ml/min) o la enfermedad renal en fase terminal, con o sin diálisis, en la farmacocinética de la acMMAE o de la MMAE no conjugada.

Pacientes con insuficiencia hepática

En comparación con los paciente con función hepática normal, la exposición media geométrica de la MMAE fue 11% mayor en pacientes con LDCBG no tratado previamente e insuficiencia hepática leve (bilirrubina total de 1 a 1.5 x LSN o cualquier AST superior al LSN) y 40% mayor en paciente con LDCBG recidivante o resistente al tratamiento e insuficiencia hepática leve. No se espera que el efecto de la insuficiencia hepática leve en la exposición de MMAE tenga un impacto clínicamente significativo.

La insuficiencia hepática leve no se asoció con una diferencia significativa en la exposición de acMMAE.

Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática de moderada a grave (bilirrubina total mayor de 1.5 x LSN y cualquier AST) o trasplante de hígado en la farmacocinética de la acMMAE o de la MMAE no conjugada.

Estudios de interacciones farmacológicas

No se han realizado estudios clínicos específicos sobre interacciones farmacológicas con POLIVY en humanos.

Predicciones de modelado farmacocinético de base fisiológica (PBPK, por sus siglas en inglés):

Inhibidor potente del CYP3A: Se prevé que el uso concomitante de polatuzumab vedotin-piiq con ketoconazol (inhibidor potente del CYP3A) aumente el AUC de la MMAE no conjugada en 45%.

Inductor potente de CYP3A: Se prevé que el uso concomitante de polatuzumab vedotin-piiq con rifampicina (un potente inductor del CYP3A) disminuirá el AUC de la MMAE no conjugada en 63%.

Sustrato sensible del CYP3A: Se prevé que el uso concomitante de polatuzumab vedotin-piiq no afectará a la exposición al midazolam (sustrato sensible al CYP3A).

Predicciones de modelado farmacocinético poblacional (PopPK, por sus siglas en inglés):

Bendamustina o rituximab: No hay predicción de ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética de la acMMAE o la MMAE no conjugada cuando el polatuzumab vedotin-piiq se usa de manera concomitante con bendamustina o rituximab.

Rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina o prednisona (R-CHP): No hay predicción de ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética de la acMMAE o la MMAE no conjugada cuando se usa polatuzumab vedotin-piiq de forma concomitante con R-CHP.

Estudios in vitro en los que no se evaluó clínicamente el potencial de interacción farmacológica con más detalle:

Enzimas del citocromo P450 (CYP): La MMAE no inhibe el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni el CYP2D6. El MMAE no induce las principales enzimas del CYP.

Sistemas de transporte: La MMAE no inhibe la P-gp. El MMAE es un sustrato de la P-gp.

12.6 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antifármaco depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de los ensayos impiden las comparaciones significativas de la incidencia de los anticuerpos antifármaco en los estudios descritos más adelantes con la incidencia de los anticuerpos antifármaco en otros estudios, incluidos los de POLIVY y otros productos de polatuzumab.

En los estudis POLARIX y GO29365, el 1.4% (6/427) y el 6% (8/134) de los pacientes tuvieron resultados positivos para anticuerpos contra polatuzumab y vedotin-piiq, respectivamente, de los cuales ninguno fue positive para anticuerpos neutralizantes. Debido a la baja ocurrencia de anticuerpos antifármaco, se desconoce el efecto de estos anticuerpos en la farmacocinética, la farmacodinámica, la seguridad o la eficacia de los productos de polatuzumab.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad en animales con polatuzumab, vedotin-piiq ni con MMAE.

La MMAE dio positivo en cuanto a genotoxicidad en el estudio in vivo del micronúcleo de médula ósea de rata mediante un mecanismo aneugénico. La MMAE no fue mutagénica en el ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames) ni en el ensayo L5178Y de mutación directa del linfoma de ratón.

No se han realizado estudios de fertilidad en animales con polatuzumab, vedotin-piiq ni con MMAE. Sin embargo, los resultados de la toxicidad con dosis repetidas indican la posibilidad de que el polatuzumab vedotin-piiq perjudique la fertilidad femenina y masculina. En el estudio de toxicidad con dosis repetidas de 4 semanas en ratas con dosis semanales de 2, 6 y 10 mg/kg, se observó una degeneración de los túbulos seminíferos testiculares dependiente de la dosis con un contenido anormal de lumen en el epidídimo. Los hallazgos en los testículos y el epidídimo no se revirtieron y se correlacionaron con la disminución del peso de los testículos y los hallazgos macroscópicos de testículos pequeños o blandos en la necropsia de recuperación en ejemplares machos que recibieron dosis de ≥2 mg/kg (por debajo de la exposición a la dosis recomendada según el AUC de la MMAE no conjugada).

Los ACF que contienen MMAE se han asociado con efectos adversos en los ovarios al administrarse a animales sexualmente inmaduros. Entre los efectos adversos se incluyen reducción de o ausencia de folículos ováricos secundarios o terciarios después de la administración semanal a monos cynomolgus en estudios con duración de 4 semanas. Estos efectos mostraron una tendencia hacia la recuperación 6 semanas después de terminar la dosis; no se observaron cambios en los folículos primordiales.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 LDCBG no especificado o linfoma de células B de alto grado (HGBL) no tratados previamente

GO39942 (POLARIX)

La eficacia de POLIVY se evaluó en POLARIX (NCT03274492), un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico en pacientes con linfoma de células grandes B no tratado previamente. Los pacientes elegibles tenían entre 18 y 80 años, tenían una puntuación de Índice Pronóstico Internacional (IPI) de 2 a 5 y un estado funcional del ECOG de 0 a 2. El estudio excluyó a pacientes con linfoma transformado, linfoma de células B grandes primario de mediastino, linfoma del SNC conocido o nueorapatía periférica de Grado 2 o superior.

Los pacientes se aleatorizaron en proporción 1:1 para recibir POLIVY más R-CHP o para recibir R-CHP durante seis ciclos de 12 días seguidos de dos ciclos adicionales de rituximab solo en ambos grupos. La aleatorización se estratificó según la puntuación de IPI 2 vs. 3-5), presencia o ausencia de enfermedad con masa voluminosa (lesión ≥7.5 cm) y región geográfica. La dosificación para cada grupo de tratamiento fue la siguiente:

- Grupo de POLIVY + R-CHP: POLIVY 1.8 mg/kg intravenoso, rituximab 375 mg/m² intravenoso, ciclofosfamida 750 mg/m² intravenosa y doxorrubicina 50 mg/m² intravenosa el día 1y prednisona 100 mg por vía oral una vez al día, los días 1 a 5 durante 6 ciclos. Se administraron 375 mg/m^2 de rituximab por vía intravenosa el día 1 de los ciclos 7 y 8.
- Grupo de R-CHOP: rituximab 375 mg/m² intravenoso, ciclofosfamida 750 mg/m² intravenosa, doxorrubicina 50 mg/m² intravenosa y vincristina 1.4 mg/m² intravenosa el día y prednisona 100 mg por vía oral una vez al día los días 1 a 5 durante 6 ciclos. Se administraron 375 mg/m^2 de rituximab por vía intravenosa el día 1 de los ciclos 7 y 8.

Se ordenó la profilaxis con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) para ambos grupos. La dosificación ambos grupos de tratamiento fue precedida por premedicación.

De los 879 pacientes aleatorizados (440 para POLIVY más R-CHP, 439 para R-CHOP), la edad promedio fue de 65 años (rango de 19 a 80 años), 54% eran hombres, 54% eran blancos, 19% eran asiáticos, 1.8% eran negros o afroamericanos y 6% eran hispanos o latinos. En total, 38% tenían una puntuación de IPI de 2, 62% tenían una puntuación de IPI de 3–5, 89% enfermedad en Etapa 3 o 4 y 44% tenían enfermedad con masa voluminosa. La mayoría de los pacientes tenían LDCBG no especificado (84%; n = 740), 11% (n = 93) tenía HGBL con *MYC* y *BCL2* o reacomodos de *BCL6* o HGBL no especificado y 5% tenían otros linfomas de células B grandes.

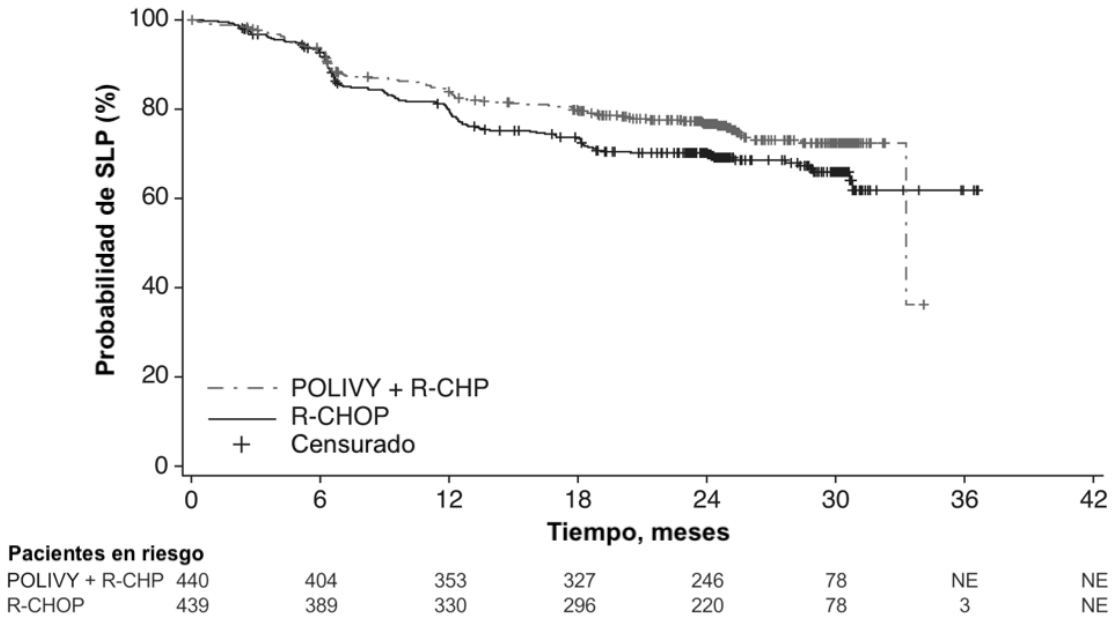
La eficacia se basó en la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluadas por el investigador. Entre otras mediciones de la eficacia se incluyó la superficie libre de eventos modificada. Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 11 y en la Figura 1.

Tabla 11 Resumen de la eficacia en POLARIX con LDCBG análisis de intención de tratarse

Resultados	**POLIVY + R-CHP n = 440**	**R-CHOP n = 439**
Supervivencia libre de progresión según el investigador[a]		
Número (%) de pacientes con eventos	107 (24)	134 (31)
Progresión	88	114
Muerte	19	20
Cociente de riesgos (CR) [IC del 95%]	0.73 (0.57, 0.95)	
valor-p[b]	0.0177	
Supervivencia libre de eventos (SLE) modificada según el investigador[c]		
Número (%) de pacientes con eventos	112 (26)	138 (31)
Cociente de riesgos (CR) [IC del 95%]	0.75 (0.58, 0.96)	
valor-p[b]	0.0244	
Respuesta objetiva al final del tratamiento[d]		
Tasa de respuesta objetiva, % [IC del 95]	86 (82, 89)	84 (80, 87)
Tasa de RC, %	78 (74, 82)	74 (70, 78)
Diferencia en la tasa de RC, % [IC del 95%]	3.9 (–1.9, 9.7)	
valor-p[e]	0.1557	

[a] El seguimiento del promedio estimado para SLP fue de 24.7 meses en ambos grupos combinados.
[b] Prueba de rango logarítmico estratificada, con un límite de significación de dos lados de 0.05. El orden de prueba jerárquico fue SLP, SLE modificada, luego tasa de RC y supervivencia general.
[c] La SLE modificada se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera ocurrencia de progresión de la enfermedad o recaída, muerte, un hallazgo de eficacia que condujera a un tratamiento del linfoma no especificado por el protocolo o una biopsia positiva para enfermedad residual.
[d] Por revisión central ciega independiente, según los criterios de respuesta de Lugano 2014.
[e] Prueba se chi cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel con un límite de significación de dos lados de 0.01.
IC = índice de confianza; CR = respuesta completa; SLE = supervivencia libre de eventos; CI = cociente de riesgo; SLP = supervivencia libre de progresión.

Figura 1 Curva de Kaplan Meier de supervivencia libre de progresión evaluada por el INV en POLARIX



En un análisis descriptivo preespecificado del grupo de linfoma de mayor tamaño, LDCBG, no especificado, el CR de SLP fue de 0.75 (IC del 95%: 0.57, 0.99). En pacientes con linfoma de células B grandes (HGBL), el CR de SLP fue de 0.48 (IC del 95%: 0.21, 1.08). No hubo datos suficientes para evaluar la eficacia en otros linfoma de células B grandes.

Con un seguimiento del promedio estimado de 3.3 años, el análisis final preespecificado de supervivencia general (SG) no mostró una diferencia estadísticamente significativa, con un CR HR de 0.94 (IC del 95%: 0.67, 1.33). En un análisis descriptivo, el CR de SG en pacientes con LDCBG no especificado fue de 1.02 (IC del 95%: 0.70, 1.49). El CR de SG en pacientes con HGBL fue de 0.42 (IC del 95%: 0.15, 1.19).

14.2 LDCBG no especificado recidivante o resistente al tratamiento

GO29365

La eficacia de POLIVY se evaluó en el estudio GO29365 (NCT02257567), un ensayo clínico multicéntrico y abierto que incluyó una cohorte de 80 pacientes con LDCBG recidivante o resistente al tratamiento tras al menos un régimen previo. Los pacientes se aleatorizaron en proporción 1:1 para recibir POLIVY en combinación con bendamustina y un producto de rituximab (BR) o BR solo durante seis ciclos de 21 días. La aleatorización se estratificó según la duración de la respuesta (DR) a la última terapia. Los pacientes que reunían los requisitos no eran candidatos para recibir un TCMH autólogo al ingresar al estudio. El estudio excluyó a los pacientes con neuropatía periférica de Grado 2 o superior, un TCMH alogénico previo, un linfoma activo del sistema nervioso central o un linfoma transformado.

Tras la premedicación con un antihistamínico y un antipirético, POLIVY se administró mediante perfusión intravenosa a una dosis de 1.8 mg/kg el día 2 del ciclo 1 y el día 1 de los ciclos 2 a 6. La bendamustina se administró en dosis de 90 mg/m^2 al día por vía intravenosa los días 2 y 3 del ciclo 1 y los días 1 y 2 de los ciclos 2 a 6. Se administró un producto de rituximab a una dosis de 375 mg/m^2 por vía intravenosa el día 1 de los ciclos 1 a 6. La duración del ciclo fue de 21 días.

De los 80 pacientes aleatorizados para recibir POLIVY más BR (n = 40) o BR solo (n = 40), el promedio de edad fue de 69 años (rango: 30 a 86 años), el 66% eran hombres y el 71% eran blancos. La mayoría de los pacientes (98%) tenían LDCBG no especificado (NOS). Los principales motivos por los que los pacientes no fueron candidatos para el TCMH fueron la edad (40%), respuesta insuficiente al tratamiento de salvamento (26%) y el fracaso previo del trasplante (20%). El número promedio de tratamientos previos fue de 2 (rango: 1 a 7), el 29% recibió un tratamiento previo, el 25% recibió 2 tratamientos previos y el 46% recibió 3 o más tratamientos previos. El 80% de los pacientes tenían una enfermedad resistente al tratamiento hasta la última terapia.

En el grupo de POLIVY más BR, los pacientes recibieron un promedio de 5 ciclos y el 49% recibió 6 ciclos. En el grupo BR, los pacientes recibieron un promedio de 3 ciclos y el 23% recibió 6 ciclos.

La eficacia se basó en la tasa de respuesta completa (RC) al final del tratamiento y en la DR, según lo determinado por un comité de revisión independiente (CRI). Otras medidas de eficacia incluyeron la mejor respuesta global evaluada por el CRI.

Las tasas de respuesta se resumen en la Tabla 12.

Tabla 12 Tasas de respuesta en pacientes con LDCBG recidivante o resistente al tratamiento

Respuesta por CRI, n (%)[a]	**POLIVY + BR n = 40**	**BR n = 40**
Respuesta objetiva al final del tratamiento[b] (IC del 95%)	18 (45) (29, 62)	7 (18) (7, 33)
RC (IC del 95%)	16 (40) (25, 57)	7 (18) (7, 33)
Diferencia en las tasas de RC, % (IC del 95%)[c]	22 (3, 41)	
Mejor respuesta global de RC o RP[d] (IC del 95%)	25 (63) (46, 77)	10 (25) (13, 41)
Mejor respuesta de RC (IC del 95%)	20 (50) (34, 66)	9 (23) (11, 38)

[a] Respuesta basada en la tomografía por emisión de positrones (TEP)-tomografía computarizada (TC) según los criterios modificados de Lugano 2014. Se requirió la confirmación de la RC por TEP-TC en la médula ósea. La RC por TEP-TC requería cumplir tanto los criterios de TEP como los criterios de TC para la RP.

[b] El final del tratamiento se definió como entre 6 y 8 semanas después del primer día del ciclo 6 o del último tratamiento del estudio.

[c] Método Miettinen-Nurminen.

[d] Se priorizaron los resultados de la TEP-TC sobre los resultados de la TC.

RC = respuesta completa RP = remisión parcial.

En el grupo de POLIVY más BR, de los 25 pacientes que lograron una respuesta parcial o completa, 16 (64%) tuvieron una DR de al menos 6 meses y 12 (48%) tuvieron una DR de al menos 12 meses. En el grupo de BR, de los 10 pacientes que lograron una respuesta parcial o completa, 3 (30%) tuvieron una DR que duró al menos 6 meses y 2 (20%) tuvieron una DR que duró al menos 12 meses.

15 REFERENCIAS

1. «Medicamentos peligrosos de la OSHA». *OSHA*. http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 Presentación

POLIVY (polatuzumab vedotin-piiq) para inyección es un polvo liofilizado sin conservantes, de color blanco a blanco grisáceo, que tiene un aspecto similar a un pastel. POLIVY se suministra como:

Contenido de la caja	Código Nacional del Medicamento (NDC, por sus siglas en inglés)
Un vial monodosis de 30 mg	NDC 50242-103-01
Un vial monodosis de 140 mg	NDC 50242-105-01

16.2 Almacenamiento y manejo

Conserve en refrigeración entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F) en el envase original para protegerlo de la luz. No lo use después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. No lo congele. No lo agite.

POLIVY es un fármaco peligroso. Siga los procedimientos especiales de manejo y eliminación aplicables.[1]

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Neuropatía periférica

Informe a los pacientes de que POLIVY puede causar neuropatía periférica. Aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica sobre cualquier adormecimiento u hormigueo en las manos o los pies o cualquier debilidad muscular *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica si presentan signos y síntomas de reacciones a la perfusión, como fiebre, escalofrío, erupción cutánea o problemas respiratorios, dentro de las 24 horas posteriores a la perfusión *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*.

Mielosupresión

Aconseje a los pacientes que notifiquen inmediatamente los signos o síntomas de hemorragia o infección. Informe a los pacientes sobre la necesidad de realizar una vigilancia periódica de la biometría hemática *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*.

Infecciones

Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica si presentan fiebre de 38 °C (100.4 °F) o más u otros indicios de una posible infección, como escalofrío, tos o dolor al orinar. Informe a los pacientes sobre la necesidad de realizar una vigilancia periódica de la biometría hemática *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]*.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata en caso de síntomas neurológicos nuevos o cambios en ellos, como confusión, mareo o pérdida del equilibrio, dificultad para hablar o caminar o cambios en la visión *[consulte Advertencias y precauciones (5.5)]*.

Síndrome de lisis tumoral

Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata si presentan síntomas del síndrome de lisis tumoral, como náusea, vómito, diarrea y letargo *[consulte Advertencias y precauciones (5.6)]*.

Hepatotoxicidad

Aconseje a los pacientes que notifiquen los síntomas que puedan indicar una lesión hepática, como fatiga, anorexia, malestar en la parte superior derecha del abdomen, orina oscura o ictericia *[consulte Advertencias y precauciones (5.7)]*.

Toxicidad embriofetal

Informe a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres que consulten con su proveedor de atención médica si quedan embarazadas o si se sospecha que están embarazadas durante el tratamiento con POLIVY *[consulte Advertencias y precauciones (5.8)* y *Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo y a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con POLIVY y durante 3 meses y 5 meses después de la última dosis, respectivamente *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)]*.

Lactancia

Aconseje a las mujeres que no amamanten mientras estén recibiendo POLIVY y durante 2 meses después de la última dosis *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)]*.

POLIVY® [polatuzumab vedotin-piiq]

Fabricado por:
Genentech, Inc.
Miembro del Grupo Roche
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990

EE. UU. Licencia Nº 1048

POLIVY es una marca comercial registrada de Genentech, Inc.
© 2023 Genentech, Inc.