

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

**ROPOLIVY®**

Polatuzumab vedotin

---

La información que figura en la presente ficha técnica solo es aplicable a ROPOLIVY.

**1. DESCRIPCIÓN**

**1.1 GRUPO TERAPÉUTICO/FARMACOLÓGICO DEL FÁRMACO**

Código ATC: L01FX14

**1.2 FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo liofilizado para concentrado para solución para perfusión.

**1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Perfusión intravenosa (i.v.).

**1.4 DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIOACTIVIDAD**

Producto estéril.

**1.5 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

*Principio activo:* polatuzumab vedotin.

RoPolivy es suministrado en viales monodosis que proporcionan 30 mg o 140 mg de polatuzumab vedotin. Una vez reconstituido, el concentrado de RoPolivy contiene 20 mg/mL de polatuzumab vedotin para perfusión intravenosa.

Excipientes:

**Según lo aprobado en el registro sanitario**

**2. DATOS CLÍNICOS**

**2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

RoPolivy en combinación con bendamustina y rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma B Difuso de Células Grandes (LBDCG) en recaída o refractario que no sean candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

## **2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

### **Instrucciones generales**

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico deberá ser autorizada por el médico prescriptor.

Para evitar los errores de medicación es importante examinar las etiquetas del vial y comprobar que el medicamento que se va a preparar y administrar es RoPolivy.

El tratamiento con RoPolivy debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes oncológicos.

RoPolivy debe reconstituirse y diluirse siguiendo una técnica aséptica y bajo la supervisión de un profesional sanitario. RoPolivy debe administrarse en perfusión intravenosa a través de una vía de perfusión reservada al mismo y equipada con un filtro en línea o adicional estéril, apirógeno y con baja afinidad por las proteínas (tamaño de poro: 0,2 o 0,22  $\mu\text{m}$ ) y un catéter (véase el apartado *4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación*). No debe administrarse en perfusión i.v. lenta ni rápida (bolus intravenoso).

La información sobre el rituximab y la bendamustina debe consultarse en las respectivas fichas técnicas. En la tabla 2 se especifican las modificaciones de las dosis recomendadas en los pacientes que presenten neutropenia o trombocitopenia.

### **Dosis recomendada**

La dosis recomendada de RoPolivy es de 1,8 mg/kg administrados en perfusión intravenosa cada 21 días, en combinación con bendamustina y rituximab, durante 6 ciclos. El RoPolivy, la bendamustina y el rituximab se pueden administrar en el orden que se desee el día 1 de cada ciclo. La dosis recomendada de bendamustina es de 90 mg/m<sup>2</sup>/día, el día 1 y el 2 día de cada ciclo y la dosis recomendada de rituximab es de 375 mg/m<sup>2</sup> el día 1 de cada ciclo. Debido a la experiencia clínica limitada en pacientes tratados con 1,8 mg/kg de RoPolivy en una dosis total de > 240 mg, se recomienda no exceder la dosis de 240 mg/ciclo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

Si el paciente no ha recibido premedicación, antes de comenzar la perfusión de RoPolivy administre un antihistamínico y un antiemético. La dosis inicial de RoPolivy debe administrarse en forma de perfusión intravenosa de 90 minutos de duración. Se debe vigilar la aparición de reacciones relacionadas con la perfusión durante esta y hasta al menos 90 minutos después de haber terminado de administrar la dosis inicial. Si el paciente tolera bien la primera perfusión, la siguiente dosis de RoPolivy se puede administrar en perfusión de 30 minutos de duración; se deberá vigilar al paciente durante la misma y hasta al menos 30 minutos después de haber terminado su administración.

**Dosis diferidas u omitidas**

Si se omite una dosis programada de RoPolivy, deberá administrarse lo antes posible, y se reajustará el esquema de administración para mantener el intervalo de 21 días entre dosis.

**Modificaciones de la dosis**

Si el paciente presenta una reacción relacionada con la perfusión, se debe ralentizar o interrumpir la perfusión de RoPolivy. Si la reacción es potencialmente mortal, se debe suspender la administración de RoPolivy de manera inmediata y permanente.

En la tabla 1 se resumen las modificaciones de la dosis en los pacientes que presenten una neuropatía periférica (NP).

**Tabla 1 Modificaciones de la dosis de RoPolivy en los pacientes con neuropatía periférica**

Gravedad de la NP el día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis
Grado 2-3	<p>Interrumpa la administración de RoPolivy hasta que la NP mejore a grado <math>\leq 1</math>.</p> <p>Si la NP mejora a grado <math>\leq 1</math> el día 14 o antes, reanude la administración de RoPolivy reduciendo permanentemente la dosis a 1,4 mg/kg.</p> <p>Si ya se había reducido anteriormente la dosis a 1,4 mg/kg, suspenda definitivamente el tratamiento con RoPolivy.</p> <p>Si la NP no mejora a grado <math>\leq 1</math> el día 14 o antes, suspenda</p>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

	definitivamente el tratamiento con RoPolivy.
Grado 4	Suspenda definitivamente el tratamiento con RoPolivy.

En la tabla 2 se resumen las modificaciones de la dosis en los pacientes que presenten mielodepresión.

**Tabla 2 Modificaciones de la dosis de RoPolivy, bendamustina y rituximab en los pacientes con mielodepresión**

Gravedad de la mielosupresión el día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis <sup>a</sup>
Neutropenia de grado 3-4	<p>Interrumpa todo el tratamiento hasta que la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) aumente a &gt;1000 <math>\mu</math>L.</p> <p>Si la CAN aumenta a &gt;1000 <math>\mu</math>L el día 7 o antes, reanude todo el tratamiento sin reducción de la dosis.</p> <p>Si la CAN aumenta a &gt;1000 <math>\mu</math>l después del día 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reanude todo el tratamiento reduciendo la dosis de bendamustina de 90 mg/m<sup>2</sup> a 70 mg/m<sup>2</sup> o de 70 mg/m<sup>2</sup> a 50 mg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• si ya se había reducido la dosis de bendamustina a 50 mg/m<sup>2</sup>, suspenda definitivamente todo el tratamiento.</li> </ul>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

Trombocitopenia de grado 3-4	<p>Interrumpa todo el tratamiento hasta que la cifra de plaquetas aumente a <math>&gt;75\ 000\ \mu\text{L}</math>.</p> <p>Si la cifra de plaquetas aumenta a <math>&gt;75\ 000\ \mu\text{L}</math> el día 7 o antes, reanude todo el tratamiento sin más reducciones de la dosis.</p> <p>Si la cifra de plaquetas aumenta a <math>&gt;75\ 000\ \mu\text{L}</math> después del día 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reanude todo el tratamiento reduciendo la dosis de bendamustina de <math>90\ \text{mg}/\text{m}^2</math> a <math>70\ \text{mg}/\text{m}^2</math> o de <math>70\ \text{mg}/\text{m}^2</math> a <math>50\ \text{mg}/\text{m}^2</math>;</li> <li>• si ya se había reducido la dosis de bendamustina a <math>50\ \text{mg}/\text{m}^2</math>, suspenda definitivamente todo el tratamiento.</li> </ul>
------------------------------	--

<sup>a</sup> Si la causa primaria es el linfoma, puede que no haya que reducir la dosis de bendamustina.

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

Gravedad de RRP el Día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis
---	--------------------------

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

RRP Grado 1-3	<p>Interrumpir la perfusión de RoPolivy y administrar tratamiento de soporte.</p> <p>Con la aparición de sibilancias de Grado 3, broncoespasmo o urticaria generalizada, interrumpir permanentemente el tratamiento con RoPolivy.</p> <p>Para sibilancias o urticaria de grado 2 recurrentes, o en caso de recurrencia de cualquier síntoma de Grado 3, interrumpir permanentemente el tratamiento con RoPolivy.</p> <p>Tras la resolución completa de los síntomas, la perfusión puede reanudarse al 50% de la velocidad alcanzada antes de la interrupción. En ausencia de síntomas relacionados con la perfusión, la velocidad de perfusión puede incrementarse en incrementos de 50 mg / hora cada 30 minutos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En el siguiente ciclo, perfundir RoPolivy durante 90 minutos. Si no se produce una reacción relacionada con la perfusión, se pueden administrar perfusiones posteriores durante 30 minutos. Administrar premedicación para todos los ciclos.</li> </ul>
RRP Grado 4	<p>Interrumpir la perfusion RoPolivy inmediatamente.</p> <p>Administrar tratamiento de soporte.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Discontinuar RoPolivy permanentemente.</li> </ul>

### 2.2.1 Pautas posológicas especiales

#### Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad y la eficacia de RoPolivy en niños y adolescentes (menores de 18 años).

#### Uso en geriatría

No es preciso ajustar la dosis de RoPolivy en los pacientes de 65 años en adelante (véanse los apartados 2.5.5 *Uso en geriatría* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

**Disfunción renal**

No es preciso ajustar la dosis de RoPolivy en los pacientes con un aclaramiento de la creatinina (ClCr)  $\geq 30$  mL/min. No se ha determinado una dosis recomendada en los pacientes con ClCr  $< 30$  mL/min (véanse los apartados 2.5.6 *Disfunción renal* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

**Disfunción hepática**

No es preciso ajustar la dosis de RoPolivy en los pacientes con concentraciones de aspartato-transaminasa (AST) o alanina-transaminasa (ALT) de hasta 2,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) o concentraciones de bilirrubina total de hasta 1,5 veces el LSN. No se ha determinado una dosis recomendada en los pacientes con concentraciones de AST  $> 2,5 \times \text{LSN}$  o ALT  $> 2,5 \times \text{LSN}$ , o de bilirrubina total  $> 1,5 \times \text{LSN}$ , o en los pacientes receptores de un trasplante hepático (véanse los apartados 2.5.7 *Disfunción hepática* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

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

**2.3 CONTRAINDICACIONES**

RoPolivy está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida al polatuzumab vedotin o a cualquiera de los excipientes.

**2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES****2.4.1 Advertencias y precauciones generales**

Es preciso registrar (o indicar) claramente en la historia clínica del paciente la marca comercial y el número de lote del producto administrado, a fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos.

***Mielodepresión***

Se han notificado eventos graves e intensos de neutropenia y neutropenia febril en pacientes tratados con RoPolivy ya desde el primer ciclo de tratamiento (véase el apartado 2.6 *Reacciones adversas*). Se debe considerar la pertinencia de administrar profilaxis con factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF). También puede aparecer trombocitopenia o anemia de grado 3 o 4 con el tratamiento con RoPolivy (véase el apartado 2.6 *Reacciones adversas*). Antes de administrar cada dosis de RoPolivy debe comprobarse el hemograma completo. En los pacientes con neutropenia y trombocitopenia de grado 3 o 4 se debe considerar la pertinencia de hacer controles analíticos más frecuentes y/o de retrasar o suspender definitivamente el tratamiento con RoPolivy (véase el apartado 2.2 *Posología y forma de administración*).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

***Neuropatía periférica***

Se ha notificado la aparición de neuropatía periférica en pacientes tratados con RoPolivy ya desde el primer ciclo de tratamiento, y el riesgo aumenta con las dosis sucesivas (véase el apartado 2.6 *Reacciones adversas*). En los pacientes que ya padecían anteriormente una neuropatía periférica, esta puede empeorar. La neuropatía periférica notificada en los pacientes tratados con RoPolivy es predominantemente sensitiva; sin embargo, también se han notificado casos de neuropatía periférica motora y sensitivo-motora. Se debe vigilar la aparición de síntomas de neuropatía periférica, como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, disestesia, dolor neuropático, sensación de ardor, debilidad o alteración de la marcha. En los pacientes en los que aparezca una neuropatía periférica o que presenten un empeoramiento de la que ya padecían puede ser necesario retrasar el tratamiento con RoPolivy, reducir la dosis o suspenderlo definitivamente (véase el apartado 2.2 *Posología y modo de administración*).

***Infecciones***

Se ha notificado en pacientes tratados con RoPolivy la aparición de infecciones graves, potencialmente mortales o mortales, incluidas infecciones oportunistas, como neumonía (incluyendo *Pneumocystis jirovecii* y otras neumonías micóticas), bacteriemia, sepsis, infección herpética e infección por citomegalovirus (véase el apartado 2.6 *Reacciones adversas*). Durante el tratamiento se debe vigilar estrechamente la aparición de signos de infección bacteriana, micótica o vírica. Debe considerarse la pertinencia de administrar una profilaxis antiinfecciosa. En los pacientes que presenten una infección grave se suspenderá definitivamente la administración de RoPolivy y de toda quimioterapia concomitante .

***Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)***

RoPolivy no se ha estudiado en pacientes con VIH. Para la administración concomitante con inhibidores de CYP3A, ver sección 2.8.

***Inmunizaciones***

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

***Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)***

Se han notificado casos de LMP con el tratamiento con RoPolivy (véase el apartado 2.6 *Reacciones adversas*). Se debe vigilar estrechamente la aparición o el empeoramiento de alteraciones neurológicas, cognitivas o conductuales que sean indicativas de LMP. Si se sospecha una LMP, se debe interrumpir la administración de RoPolivy y de toda quimioterapia concomitante, y en caso de confirmarse el diagnóstico, se suspenderá el tratamiento definitivamente.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

***Síndrome de lisis tumoral (SLT)***

Los pacientes con gran masa tumoral y un tumor de proliferación rápida pueden tener más riesgo de presentar un síndrome de lisis tumoral. Antes de iniciar el tratamiento con RoPolivy deben tomarse las medidas adecuadas, de conformidad con las directrices locales. Se debe vigilar estrechamente la aparición de un síndrome de lisis tumoral durante el tratamiento con RoPolivy.

***Reacciones relacionadas con la perfusión***

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

***Toxicidad embrifetal***

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción y los resultados de los estudios preclínicos, RoPolivy puede perjudicar al feto si se administra a la embarazada (véanse los apartados 2.5.2 Embarazo, 3.1.1 Mecanismo de acción y 3.3.4 Toxicidad para la función reproductora). Se debe informar a las embarazadas del riesgo para el feto.

Se indicará a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con RoPolivy y hasta que hayan pasado al menos 9 meses desde la última dosis. Se indicará a los pacientes varones con parejas femeninas que pudieran quedarse embarazadas que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con RoPolivy y hasta que hayan pasado al menos 6 meses desde la última dosis (véanse los apartados 2.5.1 Mujeres y hombres con posibilidad de procrear, 3.3.2 Genotoxicidad y 3.3.4 Toxicidad para la función reproductora).

***Fertilidad***

En estudios preclínicos, polatuzumab vedotina ha mostrado toxicidad testicular y puede afectar a la función reproductiva y la fertilidad. Por lo tanto, a los varones que están siendo tratados con este medicamento se les recomienda tener muestras de esperma congeladas y almacenadas antes del tratamiento (véanse los apartados 2.5.1 Mujeres y hombres con posibilidad de procrear, 3.3.2 Genotoxicidad y 3.3.4 Toxicidad para la función reproductora).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

***Hepatotoxicidad***

Se han observado casos graves de hepatotoxicidad compatibles con una lesión hepatocelular, como elevaciones de la concentración de transaminasas o de bilirrubina, en pacientes tratados con RoPolivy. El riesgo puede ser mayor en los pacientes con una hepatopatía previa o altas concentraciones iniciales de enzimas hepáticas, o que estén recibiendo también otros medicamentos concomitantes. Se deben vigilar las concentraciones de enzimas hepáticas y de bilirrubina.

**2.4.2 Abuso y dependencia del fármaco**

RoPolivy no tiene potencial adictivo ni genera dependencia.

**2.4.3 Capacidad para conducir y utilizar máquinas**

RoPolivy puede afectar en grado leve a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Durante el tratamiento con RoPolivy pueden presentarse reacciones relacionadas con la perfusión, neuropatía periférica, fatiga y mareo (véanse los apartados 2.4 *Advertencias y precauciones* y 2.6 *Reacciones adversas*).

**2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES****2.5.1 Mujeres y hombres con posibilidad de procrear*****Fecundidad***

Según los resultados de estudios en animales, RoPolivy puede afectar a la función reproductora y la fecundidad masculinas (véase el apartado 3.3.3 *Trastornos de la fecundidad*). Por lo tanto, a los varones que están siendo tratados con este medicamento se les recomienda tener muestras de esperma congeladas y almacenadas antes del tratamiento. Se recomienda a los hombres que reciben tratamiento con RoPolivy que no tengan descendencia durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis.

***Anticoncepción*****Mujeres**

Se indicará a las mujeres con posibilidad de procrear que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con RoPolivy y hasta que hayan pasado al menos 9 meses desde la última dosis (véanse los apartados 3.3.2 *Genotoxicidad* y 3.3.4 *Toxicidad para la función reproductora*).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

Hombres

Se indicará a los pacientes varones con parejas femeninas que pudieran quedarse embarazadas que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con RoPolivy y hasta que hayan pasado al menos 6 meses desde la última dosis (véanse los apartados 3.3.2 *Genotoxicidad* y 3.3.4 *Toxicidad para la función reproductora*).

### **2.5.2        Embarazo**

No se recomienda administrar RoPolivy durante el embarazo, salvo que el beneficio potencial para la madre sea mayor que el riesgo para el feto. Según los resultados de estudios en animales y el mecanismo de acción del fármaco, RoPolivy puede perjudicar al feto (véase el apartado 3.1.1 *Mecanismo de acción*).

*Datos de los estudios en animales*

En los estudios en animales, la monometilauristatina E (MMAE) provocó manifestaciones de genotoxicidad y toxicidad embriofetal (véanse los apartados 3.3.2 *Genotoxicidad* y 3.3.4 *Toxicidad para la función reproductora*).

*Parto*

No se ha determinado que sea seguro utilizar RoPolivy durante el parto.

### **2.5.3        Lactancia**

No se sabe si el polatuzumab vedotin o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. No se han llevado a cabo estudios para evaluar la repercusión de RoPolivy sobre la producción de leche o su presencia en la leche materna. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche materna y que cabe la posibilidad de que los bebés amamantados presenten reacciones adversas graves debido a RoPolivy, las mujeres deben dejar de amamantar mientras estén en tratamiento con RoPolivy y durante al menos 3 meses desde la última dosis administrada

### **2.5.4        Uso en pediatría**

No se han determinado la seguridad y la eficacia de RoPolivy en pacientes pediátricos menores de 18 años.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

**2.5.5**      **Uso en geriatría**

No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes  $\geq 65$  años y los pacientes más jóvenes (véanse los apartados 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

**2.5.6**      **Disfunción renal**

No se han estudiado de manera formal la seguridad y la eficacia de RoPolivy en pacientes con  $\text{Cr} < 30 \text{ mL/min}$  (véanse los apartados 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

**2.5.7**      **Disfunción hepática**

No se han estudiado de manera formal la seguridad y la eficacia de RoPolivy en pacientes con concentraciones de  $\text{AST} > 2,5 \times \text{LSN}$ ,  $\text{ALT} > 2,5 \times \text{LSN}$  o bilirrubina total  $> 1,5 \times \text{LSN}$ . En estos pacientes se debe vigilar la aparición de reacciones adversas después del tratamiento (véanse los apartados 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

**2.6**            **REACCIONES ADVERSAS****2.6.1**        **Ensayos clínicos*****Resumen del perfil de seguridad***

Se calcula que 1.429 pacientes han recibido RoPolivy durante el programa de desarrollo clínico de este medicamento, considerado en su conjunto. Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) descritas en este apartado se identificaron durante el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) que habían sido tratados anteriormente y que participaron en el ensayo clínico fundamental GO29365 ( $n=151$ ). Están incluidos los pacientes de la fase de preinclusión para el estudio de la seguridad ( $n=6$ ) y los pacientes aleatorizados ( $n=39$ ), y pacientes de una cohorte de extensión ( $n=106$ ) que recibieron RoPolivy en combinación con bendamustina y rituximab (BR), en comparación con los pacientes aleatorizados ( $n=39$ ) que recibieron solo BR. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo del tratamiento con RoPolivy recibieron una cifra mediana de 5 ciclos de tratamiento, mientras que los asignados aleatoriamente al grupo del tratamiento comparativo recibieron una cifra mediana de 3 ciclos de tratamiento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

***Resumen tabular de las RAMs registradas en los ensayos clínicos***

En la tabla 4 se enumeran las RA según las categorías del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (en inglés: system organ class, SOC).

**Las RAMs notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 30\%$ ) en los pacientes tratados con Polivy en combinación con BR eran anemia (31,8%), trombocitopenia (32,5%), neutropenia (45,7%), diarrea (35,8%), náuseas (33,1%), neuropatía periférica (30,5). Se notificaron reacciones adversas graves en el 42,4% de los pacientes tratados con Polivy más BR. Las reacciones adversas graves comunicadas más frecuentemente en  $>5\%$  de los pacientes incluyeron neutropenia febril (10,6%), sepsis (9,9%), RRP (11,3%), neumonía (8,6%), fiebre (7,9%), anemia (4,4%), hemorragia de úlcera de duodeno (4,4%), sepsis (4,4%) y trombocitopenia (4,4%).**

**La RA que obligó a suspender definitivamente el tratamiento en  $>5\%$  de los pacientes fue la trombocitopenia (8,9 6,0%) y la neutropenia (6,7%).**

**Tabla 4 Resumen de las reacciones adversas que ocurren en  $>10\%$  pacientes con LDLBG con recidiva o refractarios y  $\geq 5\%$  en pacientes con tratamiento de Polivy en combinación con BR.**

~~Resumen de las reacciones adversas aparecidas en pacientes con LDLBG que habían sido tratados anteriormente y estaban recibiendo Polivy en combinación con BR~~

<u>SOC</u>	<u>POLIVY + bendamustina + rituximab</u> <u>n = 45</u>		<u>bendamustina + rituximab</u> <u>n = 39</u>	
	<u>Todos los grados (%)</u>	<u>Grado 3 o 4 (%)</u>	<u>Todos los grados (%)</u>	<u>Grado 3 o 4 (%)</u>
<b><u>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</u></b>				
<u>Neutropenia</u>	<u>49</u>	<u>42</u>	<u>44</u>	<u>36</u>
<u>Trombocitopenia</u>	<u>49</u>	<u>40</u>	<u>33</u>	<u>26</u>
<u>Anemia</u>	<u>47</u>	<u>24</u>	<u>28</u>	<u>18</u>
<u>Linfopenia</u>	<u>13</u>	<u>13</u>	<u>8</u>	<u>8</u>
<b><u>Trastornos del sistema nervioso</u></b>				
<u>Neuropatía periférica</u>	<u>40</u>	<u>0</u>	<u>8</u>	<u>0</u>
<u>Mareos</u>	<u>13</u>	<u>0</u>	<u>8</u>	<u>0</u>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

<b><u>Trastornos gastrointestinales</u></b>				
<b><u>Diarrea</u></b>	<b><u>38</u></b>	<b><u>4.4</u></b>	<b><u>28</u></b>	<b><u>5</u></b>
<b><u>vómitos</u></b>	<b><u>18</u></b>	<b><u>2.2</u></b>	<b><u>13</u></b>	<b><u>0</u></b>
<b><u>Trastornos generales</u></b>				
<b><u>Reacciones relacionadas con la perfusión</u></b>	<b><u>18</u></b>	<b><u>2.2</u></b>	<b><u>8</u></b>	<b><u>0</u></b>
<b><u>Pirexia</u></b>	<b><u>33</u></b>	<b><u>2.2</u></b>	<b><u>23</u></b>	<b><u>0</u></b>
<b><u>Disminución del apetito</u></b>	<b><u>27</u></b>	<b><u>2.2</u></b>	<b><u>21</u></b>	<b><u>0</u></b>
<b><u>Infecciones</u></b>				
<b><u>neumonía</u></b>	<b><u>22</u></b>	<b><u>16<sup>a</sup></u></b>	<b><u>15</u></b>	<b><u>2.6<sup>b</sup></u></b>
<b><u>Infección del tracto respiratorio superior</u></b>	<b><u>13</u></b>	<b><u>0</u></b>	<b><u>8</u></b>	<b><u>0</u></b>
<b><u>Exploraciones complementarias</u></b>				
<b><u>Peso disminuido</u></b>	<b><u>16</u></b>	<b><u>2.2</u></b>	<b><u>8</u></b>	<b><u>2.6</u></b>
<b><u>Trastornos del metabolismo y la nutrición</u></b>				
<b><u>Hipokalemia</u></b>	<b><u>16</u></b>	<b><u>9</u></b>	<b><u>10</u></b>	<b><u>2.6</u></b>
<b><u>Hipoalbuminemia</u></b>	<b><u>13</u></b>	<b><u>2.2</u></b>	<b><u>8</u></b>	<b><u>0</u></b>
<b><u>Hipocalcemia</u></b>	<b><u>11</u></b>	<b><u>2.2</u></b>	<b><u>5</u></b>	<b><u>0</u></b>

**Descripción de algunas reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos**

En los grupos RoPolivy más BR se notificó neutropenia de Grado 3 o superior, trombocitopenia y anemia en el 40,4%, 25,8% y 12,6% de los pacientes, respectivamente.

**Mielodepresión**

La neutropenia obligó a suspender definitivamente la administración de RoPolivy en el 4% de los pacientes del grupo de RoPolivy más BR, frente al 2,6% de los pacientes del grupo de BR que tuvieron que suspender definitivamente el tratamiento. Los eventos de trombocitopenia obligaron a suspender definitivamente el tratamiento en el 7,9% de los pacientes del grupo de RoPolivy más BR y el 5,1% de los pacientes del grupo de BR. La anemia no obligó a suspender definitivamente el tratamiento en ningún paciente, ni del grupo de RoPolivy más BR ni del grupo de BR.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

***Neuropatía periférica (NP)***

En el grupo de RoPolivy más BR, se notificaron eventos de NP de grado 1 en el 15,9% de los pacientes y de grado 2 en el 12,6%. En el grupo de BR se notificaron eventos de NP de grado 1 en el 2,6% de los pacientes y de grado 2 en el 5,1%. Ni en el grupo de RoPolivy más BR ni en el de BR se notificaron eventos de NP de grado 4-5. La NP obligó a suspender definitivamente el tratamiento con RoPolivy en el 2,6% de los pacientes y a reducir la dosis en el 2,0%. En ningún paciente del grupo de BR se suspendió definitivamente el tratamiento o se redujo la dosis debido a NP. En el grupo de RoPolivy más BR, la mediana del tiempo transcurrido entre el inicio y el primer evento de NP fue de 1,6 meses, y en el 39,1% de los pacientes con eventos de NP se notificó la resolución del evento (véase el apartado 2.4 *Advertencias y precauciones*).

***Infecciones***

Se notificaron infecciones, que incluyen la neumonía y otros tipos de infecciones, en el 48,3% de los pacientes del grupo de RoPolivy más BR y el 51,3% de los pacientes del grupo de BR. En el grupo de RoPolivy más BR, se notificaron infecciones graves en el 27,2% de los pacientes e infecciones mortales en el 6,6%. En el grupo de BR, se notificaron infecciones graves en el 30,8% de los pacientes e infecciones mortales en el 10,3%. Cuatro pacientes (2,6 %) en los grupos de RoPolivy más BR interrumpieron el tratamiento debido a infección, en comparación con 2 pacientes (5,1 %) en el grupo de BR (véase el apartado 2.4 *Advertencias y precauciones*).

***Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)***

Se produjo un caso de LMP, que resultó mortal, en un paciente tratado con RoPolivy más bendamustina y obinutuzumab. Este paciente había recibido anteriormente tres líneas de tratamiento que incluyeron anticuerpos anti-CD20 (véase el apartado 2.4 *Advertencias y precauciones*).

***Hepatotoxicidad***

En otro estudio se notificaron dos casos de hepatotoxicidad grave (lesión hepatocelular y esteatosis hepática), ambos reversibles (véase el apartado 2.4 *Advertencias y precauciones*).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

***Toxicidad gastrointestinal***

Se notificaron eventos de toxicidad gastrointestinal en el 72,8% de los pacientes del grupo de RoPolivy más BR, frente al 66,7% de los pacientes del grupo de BR. La mayor parte fueron de grado 1-2, y se notificaron eventos de grado 3-4 en el 16,5% de los pacientes del grupo de RoPolivy más BR, frente al 12,9% de los pacientes del grupo de BR. Los eventos de toxicidad gastrointestinal más frecuentes fueron diarrea y náuseas.

**2.6.2 Experiencia poscomercialización**

No procede.

**2.7 SOBREDOSIS**

No hay experiencia de casos de sobredosis en ensayos clínicos en seres humanos. La dosis más alta estudiada hasta la fecha ha sido de 2,4 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, fue asociada con una mayor frecuencia y gravedad de casos de neuropatía periférica (NP). En caso de producirse una sobredosis, se debe interrumpir de inmediato la perfusión y vigilar estrechamente al paciente.

**2.8 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

No se han llevado a cabo estudios clínicos específicos de las interacciones farmacológicas con la administración de RoPolivy a seres humanos.

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

Según las simulaciones del modelo farmacocinético fisiológico de la MMAE liberada a partir del polatuzumab vedotin, los inhibidores potentes de las CYP3A y P-gp (como el ketoconazol) pueden aumentar en un 48% el área bajo la curva de la concentración en función del tiempo (ABC) de la MMAE no conjugada. Se recomienda precaución en caso de tratamientos concomitantes (p. ej. boceprevir, claritromicina, cobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol) con inhibidores del CYP3A. Se debe vigilar más estrechamente a los pacientes que estén recibiendo también un inhibidor potente de las CYP3A por si aparecieran señales de toxicidad. Los inductores potentes de las CYP3A (como la rifampicina) pueden disminuir en un 49% el ABC de la MMAE no conjugada.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

El modelo no predice que la MMAE no conjugada modifique el ABC de los fármacos coadministrados que sean sustratos de las CYP3A (como el midazolam).

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

*Interacciones farmacológicas del rituximab y la bendamustina en combinación con el polatuzumab vedotin*

La coadministración de RoPolivy no afecta a la farmacocinética del rituximab ni a la de la bendamustina. Según el análisis farmacocinético poblacional, la coadministración de rituximab se asocia a un aumento del área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo de la MMAE conjugada con el anticuerpo (MMAEac) del 24% y a una disminución del área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo de la MMAE no conjugada del 37%. No es preciso ajustar la dosis.

La bendamustina no afecta al área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo de la MMAEac ni de la MMAE no conjugada.

### **3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS**

#### **3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

##### **3.1.1 Mecanismo de acción**

El polatuzumab vedotin es un conjugado de anticuerpo y fármaco dirigido contra CD79b que libera un potente antimitótico (la monometilauristatina E, o MMAE) preferentemente en los linfocitos B, lo cual causa la muerte de los linfocitos B malignos. La molécula de polatuzumab vedotin consiste en MMAE unida covalentemente a un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G<sub>1</sub> (IgG<sub>1</sub>) por medio de un conector escindible. El anticuerpo monoclonal se une con gran afinidad y selectividad a CD79b, que es un componente del receptor de antígeno de los linfocitos B situado en la superficie celular. La expresión de CD79b se limita a las células normales de la estirpe de los linfocitos B (con la excepción de los plasmocitos) y a los linfocitos B malignos; se expresa en más del 95% de los LDLBG. Cuando el polatuzumab vedotin se une a CD79b, se interioriza rápidamente y las proteasas lisosómicas escinden el conector para permitir la liberación intracelular de la MMAE. Esta se une a los microtúbulos y causa la muerte de las células que estén en división al inhibir la división e inducir la apoptosis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

**3.1.2 Ensayos clínicos/Estudios de eficacia**

Se evaluó la eficacia de RoPolivy en un ensayo internacional, multicéntrico y sin enmascaramiento (GO29365) que comprendía una cohorte aleatorizada de 80 pacientes con LDLBG que habían sido tratados anteriormente. Se asignó aleatoriamente a los pacientes, en proporción 1:1, a recibir RoPolivy más BR o bien solo BR durante seis ciclos de 21 días. Se estratificó a los pacientes según la duración de la respuesta al último de los tratamientos previos:  $\leq 12$  meses o  $> 12$  meses.

Los pacientes aptos para participar en el estudio no eran candidatos para recibir un autotrasplante de precursores hematopoyéticos y presentaban un LDLBG recidivante o resistente al tratamiento tras haber recibido con anterioridad al menos un esquema quimioterápico por vía sistémica. Se excluyó del estudio a los pacientes que habían recibido anteriormente un alotrasplante de precursores hematopoyéticos o presentaban un linfoma del sistema nervioso central, un linfoma folicular (LF) transformado o un LF de grado 3b, enfermedad cardiovascular o pulmonar significativa, infecciones activas, AST o alanina transferasa (ALT)  $> 2,5$  xLSN o bilirrubina total  $\geq 1,5$  x LSN, creatinina  $> 1,5$  x LSN (o CrCl  $< 40$  mL/min) a menos que sea debido a un linfoma subyacente.

RoPolivy se administró en dosis de 1,8 mg/kg por vía intravenosa el día 2 del ciclo 1 y el día 1 de los ciclos 2 a 6. La bendamustina se administró en dosis diarias de 90 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa los días 2 y 3 del ciclo 1 y los días 1 y 2 de los ciclos 2 a 6. El rituximab se administró en dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa el día 1 de los ciclos 1 a 6.

Los dos grupos de tratamiento estaban en general equilibrados en cuanto a las características demográficas y nosológicas al inicio. La mediana de la edad era de 69 años (intervalo: entre 30 y 86 años), el 71% de los pacientes eran de raza blanca y el 66% eran varones. La mayoría de los pacientes (98%) presentaban LDLBG sin especificar. En conjunto, el 48% de los pacientes presentaban un LDLBG con linfocitos similares a los linfocitos B activados (LBA) y el 40% presentaban un LDLBG con linfocitos similares a los de los centros germinales. Las razones principales por las que los pacientes no eran candidatos para recibir un trasplante de precursores hematopoyéticos eran la edad (40%), la respuesta insuficiente al tratamiento de rescate (26%) y el fracaso de un trasplante anterior (20%). La mediana del número de tratamientos anteriores era de 2 (intervalo: 1-7): el 29% ( $n=23$ ) de los pacientes habían recibido un tratamiento anterior, el 25% ( $n=20$ ) habían recibido 2 y el 46% ( $n=37$ ) habían recibido 3 o más. El 80% de los pacientes presentaban un LDLBG resistente al tratamiento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

La variable principal de valoración del estudio era la tasa de respuesta completa (RC) al final del tratamiento (entre 6 y 8 semanas después del día 1 del ciclo 6 o la última dosis del último tratamiento del estudio), evaluada por un comité independiente de evaluación (CIE). Los resultados de la eficacia se resumen en la tabla 5.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

**Tabla 5** Resumen de la eficacia en los pacientes con LDLBG tratado anteriormente (estudio GO29365)

	<b>RoPolivy + bendamustina + rituximab N= 40</b>	<b>Bendamustina + rituximab N= 40</b>
	<b>Mediana del tiempo de observación: 22 meses</b>	
<b>Variable principal de valoración</b>		
Tasa de respuesta completa* (evaluada por el CIE) al final del tratamiento**		
Pacientes con respuesta al tratamiento (%)	16 (40,0)	7 (17,5)
Diferencia en la tasa de respuesta (%) [IC95%]	22,5 [2,6, 40,2]	
$p$ (prueba de $\chi^2$ de CMH***)	0,0261	
<b>Variables clave de valoración</b>		
Duración de la respuesta (DR) (evaluada por el investigador)		
Número de pacientes incluidos en el análisis	28	13
Número (%) de pacientes que presentaron el evento	17 (60,7)	11 (84,6)
Mediana de la DR (IC95%), meses	10,3 (5,6, NE)	4,1 (2,6, 12,7)
HR [IC95%]	0,44 [0,20, 0,95]	
$p$ (prueba del orden logarítmico estratificada***)	0,0321	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

Tasa de respuesta global* (evaluada por el investigador) al final del tratamiento**		
Pacientes con respuesta al tratamiento (%) (RC, RP)	19 (47,5)	7 (17,5)
Diferencia en la tasa de respuesta (%) [IC95%]	30,0 [9,5, 47,4]	
$p$ (prueba de $\chi^2$ de CMH***)	0,0036	
Respuesta completa (%) (RC)	17 (42,5)	6 (15,0)
Diferencia en la tasa de respuesta (%) [IC95%]	27,5 [7,7, 44,7]	
$p$ (prueba de $\chi^2$ de CMH***)	0,0061	
Respuesta parcial (%) (RP)	2 (5,0)	1 (2,5)
IC95% (Clopper-Pearson)	[0,6, 16,9]	[0,06, 13,2]
Mejor tasa de respuesta global* (evaluada por el investigador)		
Pacientes con respuesta al tratamiento (%) (RC, RP)	28 (70,0)	13 (32,5)
Diferencia en la tasa de respuesta (%) [IC95%]	37,5 [15,6, 54,7]	
Respuesta completa (%) (RC)	23 (57,5)	8 (20,0)
IC95% (Clopper-Pearson)	[40,9, 73,0]	[9,1, 35,7]
Respuesta parcial (%) (RP)	5 (12,5)	5 (12,5%)
IC95% (Clopper-Pearson)	[4,2, 26,8]	[4,2, 26,8]

CIE: comité independiente de evaluación; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; DR: duración de la respuesta; HR: cociente de riesgos instantáneos (en inglés: *hazard ratio*); IC: intervalo de confianza; NE: no evaluable; SVG: supervivencia global; SVSP: supervivencia sin progresión.

\*Según los criterios modificados de Lugano (2014): Se exigía confirmación en la médula ósea de la RC basada en la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TAC). La RP basada en la PET-TAC debía cumplir tanto los criterios de la PET-TAC como los de la TAC.

\*\*Entre 6 y 8 semanas después del día 1 del ciclo 6 o del último tratamiento del estudio.

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

### **3.1.3 Inmunogenicidad**

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, los pacientes tratados con polatuzumab vedotin podrían presentar una respuesta inmunitaria. Considerando todos los grupos del estudio GO29365, 8 de 134 (6,0%) pacientes tuvieron un resultado positivo en al menos una de las pruebas de detección de anticuerpos contra el polatuzumab vedotin realizadas después del inicio. En el conjunto de los siete ensayos clínicos, 14 de 536 (2,6%) pacientes tuvieron un resultado positivo en al menos una de las pruebas de detección de anticuerpos contra el polatuzumab vedotin realizadas después del inicio. Dado el reducido número de pacientes que presentaron anticuerpos contra el polatuzumab vedotin, no es posible extraer conclusiones relativas a un posible efecto de la inmunogenicidad sobre la eficacia o la seguridad.

Los resultados de las pruebas de inmunogenicidad dependen en gran medida de varios factores, como la sensibilidad y la especificidad de la prueba, el método seguido para realizarla, la manipulación de las muestras, el cronograma de obtención de estas, la coadministración de otros medicamentos y la enfermedad de base. Por ello, comparar la incidencia de anticuerpos contra el polatuzumab vedotin con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede inducir a error.

## **3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

La exposición plasmática a la MMAE conjugada con el anticuerpo (MMAEac) aumentó de manera proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de polatuzumab vedotin comprendido entre 0,1 y 2,4 mg/kg. Tras la primera dosis de 1,8 mg/kg de polatuzumab vedotin, la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) media de MMAEac era de 803 ( $\pm$  233) ng/mL y el área bajo la curva de la concentración en función del tiempo desde el tiempo 0 hasta el infinito ( $ABC_{inf}$ ) era de 1860 ( $\pm$  966) día\*ng/mL. Según el análisis farmacocinético poblacional, en el ciclo 3, el ABC de la MMAEac era un 30% mayor, aproximadamente, que la del ciclo 1 y equivalía a más del 90% del ABC del ciclo 6. En el ciclo 6, la semivida terminal de la MMAEac era de unos 12 días (IC95%: 8,1-19,5 días). Según el análisis de farmacocinético de la población, la concentración de MMAEac predice que al final del ciclo 6 es aproximadamente el 80% del valor teórico de estado estable. Las exposiciones a la MMAE no conjugada, que es el componente citotóxico del polatuzumab vedotin, aumentaron de manera proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de polatuzumab vedotin comprendido entre 0,1 y 2,4 mg/kg. Las concentraciones plasmáticas de MMAE siguieron una cinética limitada por la velocidad de formación. Tras la primera dosis de 1,8 mg/kg de polatuzumab vedotin, la  $C_{m\acute{a}x}$  era de 6,82 ( $\pm$  4,73) ng/mL, el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima era de 2,5 días, aproximadamente, y la semivida terminal era de 4 días, aproximadamente. Las

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

exposiciones plasmáticas a la MMAE no conjugada eran <3% de las exposiciones a la MMAEac. Según el análisis farmacocinético poblacional, la exposición plasmática a la MMAE no conjugada (ABC y  $C_{m\acute{a}x}$ ) disminuye tras la administración de varias dosis a intervalos de tres semanas.

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

### **3.2.1 Absorción**

RoPolivy se administra como perfusión intravenosa. No se han llevado a cabo estudios con otras vías de administración.

### **3.2.2 Distribución**

La estimación poblacional del volumen de distribución central de la MMAEac era de 3,15 L, que se aproxima al volumen plasmático.

*In vitro*, la MMAE muestra un grado moderado de unión (71%-77%) a las proteínas del plasma humano. *In vitro*, la MMAE no se reparte en grado importante en los eritrocitos humanos; el coeficiente de reparto entre la sangre y el plasma está comprendido entre 0,79 a 0,98.

Los datos obtenidos *in vitro* indican que la MMAE es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp) pero, en concentraciones de trascendencia clínica, no la inhibe.

### **3.2.3 Metabolismo**

Se prevé que, en los pacientes, el polatuzumab vedotin se degrade catabólicamente dando lugar a péptidos pequeños, aminoácidos, MMAE no conjugada y catabolitos relacionados con la MMAE no conjugada. No se han medido los niveles de metabolitos de MMAE en plasma humano.

Según los estudios *in vitro*, la MMAE es un sustrato de las CYP3A4/5, pero no induce las principales isoenzimas del citocromo P450 (CYP). La MMAE es un inhibidor cronodependiente débil de las CYP3A4/5 pero, en concentraciones de trascendencia clínica, no las inhibe competitivamente.

La MMAE no inhibe la CYP1A2, la CYP2B6, la CYP2C8, la CYP2C9, la CYP2C19 ni la CYP2D6.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

**3.2.4 Eliminación**

Según el análisis farmacocinético poblacional, el conjugado (MMAEac) se elimina fundamentalmente por una vía de aclaramiento lineal inespecífica cuantificada en 0,9 L/día.

En estudios *in vivo* en los que se administró polatuzumab vedotin (radiomarcado en la MMAE) a ratas, la mayor parte de la radioactividad se excretaba en las heces y en menor proporción en la orina.

**3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales*****Población pediátrica***

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de RoPolivy en pacientes pediátricos (<18 años).

***Población geriátrica***

Según un análisis farmacocinético poblacional llevado a cabo en pacientes de entre 20 y 89 años, la edad no afecta a la farmacocinética de la MMAEac ni la MMAE no conjugada. No se observaron diferencias significativas de la farmacocinética de la MMAEac y la MMAE no conjugada entre los pacientes menores de 65 años ( $n=187$ ) y los de 65 años en adelante ( $n=273$ ).

***Disfunción renal***

Según un análisis farmacocinético poblacional, entre los pacientes con disfunción renal leve (CICr 60-89 mL/min,  $n=161$ ) o moderada (CICr 30-59 mL/min,  $n=109$ ), las exposiciones a la MMAEac y la MMAE no conjugada son similares a las de los pacientes con función renal normal (CICr  $\geq 90$  mL/min,  $n=185$ ). No hay datos suficientes para evaluar la repercusión de la disfunción renal grave (CICr 15-29 mL/min,  $n=3$ ) sobre la farmacocinética. No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia renal terminal o en diálisis (véase el apartado 2.2 *Posología y forma de administración*).

***Disfunción hepática***

Según un análisis farmacocinético poblacional, en los pacientes con disfunción hepática leve (AST  $>1,0-2,5 \times$ LSN o ALT  $>1,0-2,5 \times$ LSN o bilirrubina total  $>1,0-1,5 \times$ LSN,  $n=54$ ), la exposición a la MMAEac era similar a la de los pacientes con función hepática normal ( $n=399$ ), mientras que el ABC de la MMAE no conjugada era un 40% más alta.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

No hay datos suficientes para evaluar la repercusión de la disfunción hepática moderada (bilirrubina total  $>1,5-3 \times \text{LSN}$ ,  $n=2$ ) sobre la farmacocinética. No se dispone de datos de pacientes con disfunción hepática grave o receptores de un trasplante hepático (véase el apartado 2.2 *Posología y forma de administración*).

### **3.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**

#### **3.3.1 Carcinogenia**

No se han llevado a cabo estudios específicos de carcinogenia en animales con RoPolivy, MMAE o ambos.

#### **3.3.2 Genotoxicidad**

No se han llevado a cabo estudios específicos de mutagenia en animales con RoPolivy. En la prueba de los micronúcleos llevada a cabo en médula ósea de ratas, la MMAE era genotóxica a través de un mecanismo aneuploidogénico. Este mecanismo concuerda con el efecto farmacológico de la MMAE, que es un fármaco desestabilizador de los microtúbulos. La MMAE no era mutágena en la prueba de retromutaciones bacterianas (prueba de Ames) ni en la prueba de mutaciones directas en células de linfoma murino L5178Y.

#### **3.3.3 Trastornos de la fecundidad**

No se han llevado a cabo estudios específicos en animales de los efectos de RoPolivy sobre la fecundidad. Sin embargo, los estudios de toxicidad con dosis múltiples realizados en ratas indican que el polatuzumab vedotin podría afectar a la función reproductora y la fecundidad masculinas. En el estudio de toxicidad con dosis múltiples de 4 semanas de duración llevado a cabo en ratas, y en el que se administraron semanalmente 2, 6 y 10 mg/kg, se observó una degeneración de los túbulos seminíferos testiculares dependiente de la dosis, con presencia de un contenido luminal anormal en el epidídimo. Las anomalías observadas en los testículos y el epidídimo no remitieron y se correlacionaron con un menor peso testicular y con observaciones macroscópicas de testículos pequeños o blandos en la necropsia de recuperación en machos que recibieron dosis  $\geq 2$  mg/kg.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

**3.3.4 Toxicidad para la función reproductora**

No se han llevado a cabo estudios específicos de teratogenia en animales con RoPolivy. Sin embargo, se evaluó la MMAE en ratas en un estudio del desarrollo embriofetal y la toxicocinética llevado a cabo según las prácticas correctas de laboratorio (en inglés: *good laboratory practices*, GLP), en el cual ratas gestantes recibieron 2 dosis de 0,2 mg/kg de MMAE por vía intravenosa durante el periodo de organogénesis, los días 6 y 13 de la gestación. La administración de MMAE en dosis de 0,2 mg/kg causó muerte y malformaciones fetales externas como lengua protruyente, malrotaciones de los miembros, gastrosquisis y agnatia. La exposición sistémica (ABC) obtenida en ratas con una dosis de MMAE de 0,2 mg/kg equivale aproximadamente al 50% del ABC registrada en los pacientes que recibieron la dosis recomendada de RoPolivy de 1,8 mg/kg cada 21 días.

Toxicidad sistémica

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

**4. DATOS FARMACÉUTICOS**

**4.1 CONSERVACIÓN**

*Viales*

Conserve los viales sin abrir a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C.

Mantenga los viales en sus cajas de cartón para protegerlos de la luz.

No congele. No agite.

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «VEN» en el envase.

*Periodo de validez del producto reconstituido y la solución para perfusión*

Véase el apartado 4.2 *Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación.*

La solución reconstituida y la solución para perfusión no deben congelarse ni exponerse a la luz solar directa.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

**4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y  
ELIMINACIÓN**

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

Antes de administrar RoPolivy, un profesional sanitario debe reconstituirlo con agua estéril para preparaciones inyectables y diluirlo en una bolsa de perfusión i.v. que contenga una solución de cloruro de sodio al 0,9%, de cloruro de sodio al 0,45% o de glucosa al 5%.

La reconstitución y dilución de RoPolivy debe realizarse siguiendo una técnica aséptica. Deben utilizarse los procedimientos adecuados para la preparación de productos antineoplásicos.

El producto reconstituido no contiene conservantes y está destinado únicamente a la administración de una sola dosis. Deseche todo el producto sobrante.

Para administrar RoPolivy, una vez diluido, debe utilizarse una vía de perfusión intravenosa reservada al mismo y equipada con un filtro en línea o adicional (tamaño de poro: 0,2 o 0,22  $\mu\text{m}$ ) estéril, apirógeno y con baja afinidad por las proteínas, y un catéter.

*Reconstitución*

1. Con una jeringa estéril, inyecte lentamente 1,8 mL de agua estéril para preparaciones inyectables en el vial de 30 mg de RoPolivy o 7,2 mL de agua estéril para preparaciones inyectables en el vial de 140 mg de RoPolivy para obtener una solución monodosis que contendrá 20 mg/mL de polatuzumab vedotin. Dirija el chorro de agua hacia la pared del vial, no directamente sobre el polvo compacto liofilizado.
2. Mueva suavemente el vial en círculos hasta que el polvo compacto se disuelva por completo. No agite el vial.
3. Inspeccione la solución reconstituida y compruebe que no presenta cambios de color ni contiene partículas. La solución reconstituida debe ser incolora o ligeramente parduzca, y transparente o ligeramente opalescente, y no debe contener partículas visibles. Si la solución reconstituida ha cambiado de color, está turbia o contiene partículas visibles, no la utilice.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

Desde el punto de vista microbiológico, es preferible que la solución reconstituida se utilice de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, el tiempo y las condiciones de conservación de la solución reconstituida antes de su uso serán responsabilidad del usuario y normalmente no superarán las 24 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C, salvo que la reconstitución se haya llevado a cabo en condiciones de asepsia controladas y validadas.

Se ha comprobado que la solución reconstituida es química y físicamente estable durante un periodo de hasta 72 horas a entre 2 °C y 8 °C y durante un periodo de hasta 24 horas a temperatura ambiente (entre 9 °C y 25 °C).

*Dilución*

1. El polatuzumab vedotin debe diluirse hasta una concentración final de entre 0,72 y 2,7 mg/mL en una bolsa de perfusión i.v. con un volumen mínimo de 50 mL que contenga una solución de cloruro de sodio al 0,9%, de cloruro de sodio al 0,45% o de glucosa al 5%.
2. Calcule el volumen de solución reconstituida de 20 mg/mL necesario según la dosis que deba administrar:

$$\text{Volumen} = \frac{\text{Dosis de RoPolivy (1,8 o 1,4 mg/kg)} \times \text{peso del paciente (kg)}}{\text{Concentración del vial reconstituido (20 mg/mL)}}$$

3. Con una jeringa estéril, extraiga y deseche de la bolsa de perfusión i.v. un volumen de diluyente equivalente al volumen necesario de solución reconstituida.
4. Con una jeringa estéril, extraiga del vial de RoPolivy el volumen necesario de solución reconstituida y dilúyalo en el contenido de la bolsa de perfusión i.v. Deseche todo el producto que quede en el vial.
5. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa de perfusión i.v. invirtiendo la bolsa lentamente. No agite la bolsa.
6. Inspeccione la bolsa de perfusión i.v.; si la solución contiene partículas, deséchela.

Desde el punto de vista microbiológico, es preferible que la solución para perfusión preparada se utilice de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, el tiempo y las condiciones de conservación de la solución para perfusión antes de su uso serán responsabilidad del usuario y normalmente no superarán las 24 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C, salvo que la dilución se haya llevado a cabo en condiciones de asepsia controladas y validadas. Se ha comprobado que, una vez preparada, la solución para perfusión mantiene una estabilidad química y física aceptable durante los tiempos indicados en la tabla 6. Si el tiempo de conservación supera los indicados, deseche la

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN**  
**PARA PERFUSIÓN 30 mg**

solución para perfusión. No congele la solución para perfusión ni la esponja a la luz solar directa.

**Tabla 6** Tiempos comprobados durante los que la solución para perfusión preparada mantiene una estabilidad química y física aceptable

Diluyente utilizado para preparar la solución para perfusión	Condiciones de conservación de la solución para perfusión <sup>1</sup>
Cloruro de sodio al 0,9%	Hasta 72 horas a entre 2 °C y 8 °C o hasta 4 horas a temperatura ambiente (entre 9 °C y 25°C)
Cloruro de sodio al 0,45%	Hasta 72 horas a entre 2 °C y 8 °C o hasta 8 horas a temperatura ambiente (entre 9 °C y 25 °C)
Glucosa al 5%	Hasta 72 horas a entre 2 °C y 8 °C o hasta 8 horas a temperatura ambiente (entre 9 °C y 25 °C)

<sup>1</sup>Para garantizar la estabilidad del producto, no supere los tiempos de conservación especificados.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ROPOLIVY LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN  
PARA PERFUSIÓN 30 mg**

Evite transportar la solución para perfusión preparada, ya que si se agita pueden formarse agregados. Si va a transportarla, extraiga el aire de la bolsa de perfusión y limite la duración del transporte a 30 minutos a una temperatura comprendida entre 9 °C y 25 °C o a 24 horas a una temperatura comprendida entre 2 °C y 8 °C. Si se ha extraído el aire, hará falta un equipo de perfusión provisto de un punzón perforador con toma de aire para garantizar la administración de la dosis correcta durante la perfusión.

#### Incompatibilidades

- No mezcle RoPolivy con otros medicamentos ni lo administre a través de la misma vía de perfusión.
- No se han observado incompatibilidades entre RoPolivy y las bolsas de perfusión i.v. cuyo material de contacto con el producto es policloruro de vinilo (PVC) o una poliolefina (PO) como el polietileno (PE) o el polipropileno (PP). Tampoco se han observado incompatibilidades con equipos u otros accesorios para perfusión i.v. cuyo material de contacto con el producto es PVC, PE, poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), policarbonato (PC), polieteruretano (PEU) o etileno-propileno fluorado (FEP) y provistos de filtros de membrana de polietersulfona (PES) o polisulfona (PSU).

#### *Eliminación del medicamento sobrante o caducado*

La emisión de medicamentos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirarlos por los desagües o a la basura doméstica.

Las jeringas y todo el material médico punzocortante deben utilizarse y eliminarse siguiendo al pie de la letra las instrucciones siguientes:

- Las agujas y las jeringas nunca deben reutilizarse.
- Coloque todas las agujas y jeringas usadas en un recipiente especial para material punzocortante (imperforable).

El medicamento que no se haya utilizado y el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con las normas locales.

Mantenga fuera del alcance de los niños