

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ROPOLIVY® (Polatuzumab vedotina)
Forma farmacéutica:	Polvo concentrado para solución para infusión IV.
Fortaleza:	140 mg/20 mL
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 140 mg.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD, Basilea, Suiza.
Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):	<ol style="list-style-type: none">1. LONZA LTD, Visp, Suiza. Ingrediente farmacéutico activo.2. GENENTECH INC., South San Francisco, Estados Unidos de Américas. Producto intermedio polatuzumab.3. SAFIC INC., Madison, Estados Unidos de Américas. Producto intermedio VCMAAE.4. BSP PHARMACEUTICALS S.P.A., Latina Scalo, Italia. Producto terminado.5. F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A., Kaiseraugst, Suiza. Empacador secundario.
Número de Registro Sanitario:	B-21-016-L01
Fecha de Inscripción:	9 de abril de 2021
Composición:	Cada bulbo con polvo contiene: Polatuzumab vedotina 140 mg Ácido succínico Sacarosa Hidróxido de sodio Polisorbato 20
Plazo de validez:	30 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

ROPOLIVY® en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (R-CHP) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) sin tratamiento previo.

ROPOLIVY® en combinación con bendamustina y rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes que hayan recibido al menos un tratamiento anterior.

Contraindicaciones:

ROPOLIVY® está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida al polatuzumab vedotina o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones:

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.

Mielosupresión

Se han notificado eventos graves e intensos de neutropenia y neutropenia febril en pacientes tratados con ROPOLIVY® tan pronto como el primer ciclo de tratamiento (véase el apartado *Reacciones adversas*). Se debe considerar la pertinencia de administrar profilaxis con factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF). También puede ocurrir trombocitopenia o anemia de grado 3 o 4 con el tratamiento con ROPOLIVY®. 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 *Posología y forma de administración*).

Neuropatía periférica

Se ha notificado la aparición de neuropatía periférica en pacientes tratados con ROPOLIVY® tan pronto como el primer ciclo de tratamiento, y el riesgo aumenta con las dosis sucesivas. 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 sensitivomotora. 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 *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 (incluidas la debida a *Pneumocystis jirovecii* y otras neumonías micóticas), bacteriemia, sepsis, infección herpética e infección por citomegalovirus. 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 toda quimioterapia concurrente.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos de LMP con el tratamiento con ROPOLIVY®. 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 concurrente, y en caso de confirmarse el diagnóstico, se suspenderá el tratamiento definitivamente.

Síndrome de lisis tumoral

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®.

Toxicidad embriofetal

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 *Embarazo*, *Mecanismo de acción* y *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 *Mujeres y hombres con posibilidad de procrear*, *Genotoxicidad* y *Toxicidad para la función reproductora*).

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. Se deben vigilar las concentraciones de enzimas hepáticas y de bilirrubina.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver "Precauciones".

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de ROPOLIVY® se ha evaluado en 151 pacientes en el estudio GO29365. Se calcula que 1429 pacientes han recibido ROPOLIVY® durante el programa de desarrollo clínico de este medicamento, considerado en su conjunto. Las reacciones adversas (RA) descritas en este apartado se identificaron basándose en lo siguiente:

- durante el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) (n = 151) que habían sido tratados anteriormente y que participaron en el ensayo clínico fundamental GO29365.

Están incluidos los pacientes de la fase de preinclusión para el estudio de la seguridad (n=6), los pacientes aleatorizados (n=39) y los pacientes de la 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 del grupo del tratamiento con ROPOLIVY® recibieron una mediana de 5 ciclos de tratamiento, mientras que los asignados aleatoriamente al grupo del tratamiento comparativo recibieron una mediana de 3 ciclos de tratamiento.

Resumen tabular de las RA registradas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas (RA) registradas en los ensayos clínicos se enumeran según la categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC) en la tabla 1 (LDLBG sin tratamiento previo) y la tabla 2 (LDLBG recidivante o resistente).

Las RA (todos los grados) registradas con mayor frecuencia ($\geq 30\%$) en pacientes con LDLBG sin tratamiento previo tratados con ROPOLIVY® en combinación con R-CHP fueron: NP, náuseas, neutropenia y diarrea. Se notificaron RA graves en el 23,4% de los pacientes tratados con ROPOLIVY® más R-CHP, incluidas las siguientes, registradas en $\geq 5\%$ de los pacientes: neutropenia febril (10,6%) y neumonía (5,3%).

La RA que motivó la suspensión definitiva del esquema terapéutico en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con ROPOLIVY® en combinación con R-CHP para el LDLBG sin tratamiento previo fue la neumonía (1,1%).

Las RA (todos los grados) notificadas con mayor frecuencia ($\geq 30\%$) en los pacientes tratados con ROPOLIVY® en combinación con BR para el LDLBG con tratamiento previo eran anemia, trombocitopenia, neutropenia, diarrea, náuseas y neuropatía periférica. Se notificaron eventos adversos graves en el 55,6% de los pacientes tratados con ROPOLIVY® más BR, que consistieron en los siguientes ocurriendo en $\geq 5\%$ de los pacientes: neutropenia febril (9,3%), pirexia (7,9%), neumonía (6,6%), y sepsis (6,6%).

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

Tabla 1 Resumen de las reacciones adversas registradas en pacientes con LDLBG sin tratamiento previo que recibieron tratamiento con ROPOLIVY® en combinación con R-CHP

Reacciones adversas	ROPOLIVY® + R-CHP n = 435		R-CHOP n = 438	
	Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)	Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Infecciones e infestaciones				
Infección respiratoria de vías altas	16,8	0,5	16	0,5
Neumonía ^a	8,7	5,1	7,3	5,5

Infección urinaria	8,3	1,8	7,1	1,1
Infección por virus del herpes	3,4	0,2	3,2	0,5
Sepsis ^a	2,1	2,1	3,4	3,4
Infección por citomegalovirus	0,7	0,5	0,2	0,2
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	38,4	34,5	39	36,5
Anemia	28,7	12	26,9	8,7
Neutropenia febril	14,9	14,5	8,7	8,7
Leucopenia	14	9,7	13	9,8
Trombocitopenia	13,3	5,3	13,2	5
Linfopenia	6,9	4,6	8,7	5,7
Pancitopenia	0,2	0,2	0	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Apetito disminuido	16,6	1,1	14,2	0,7
Hipopotasemia	8,3	1,8	8,9	1,8
Hipoalbuminemia	2,3	0,5	2,5	0
Hipocalcemia	1,6	0,2	2,3	0,5
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica	52,9	1,6	53,9	1,1
Mareo	8,7	0,2	7,8	0,2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	15,4	0	14,4	0
Disnea	12,9	0,9	10	0,9
Neumonitis	1,1	0,2	0,7	0
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	41,6	1,1	37	0,5
Diarrea	30,8	3,9	20,1	1,8
Estreñimiento	28,7	1,1	29	0,2
Dolor abdominal	15,6	1,1	13,9	1,6
Vómitos	15,2	1,1	14,4	0,7
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	24,4	0	24	0,2
Erupción	13,3	0,9	11,2	0
Prurito	8,3	0	6,4	0,2
Infecciones cutáneas	6,9	1,1	3	0,7

Piel seca	6	0	2,7	0
Trastornos musculoesqueléticos				
Mialgia	8,7	0,2	7,3	0,2
Artralgia	6,2	0	8,4	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga	25,7	0,9	26,5	2,5
Mucositis	21,8	1,4	19,4	0,5
Pirexia	15,6	1,4	12,6	0
Astenia	12,2	1,6	12,1	0,5
Edema periférico	11	0,2	9,1	0,2
Escalofríos	4,6	0,2	5,3	0,5
Exploraciones complementarias				
Peso disminuido	12,6	0,9	12,1	0,2
Transaminasas elevadas	6,7	0,7	5,7	0,2
Hipofosfatemia	4,8	1,8	2,7	1,4
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Reacción relacionada con la infusión ^b	13,3	1,1	16	1,6

^a RA asociada a desenlace mortal

^bPola + R-CHP .

Tabla 2. Resumen de las reacciones adversas aparecidas en pacientes con LDLGB que habían sido tratados anteriormente y estaban recibiendo ROPOLIVY® en combinación con BR

Reacciones adversas	ROPOLIVY® + bendamustina + rituximab <i>n</i> = 151		Bendamustina + rituximab <i>n</i> = 39	
	SOC	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los grados (%)
Infecciones e infestaciones				
Neumonía ^a	14,6	9,3	17,9	5,1
Septicemia	10,6	9,9	10,3	10,3
Infección respiratoria de vías altas	9,9	0,7	7,7	0
Infección por virus del herpes	5,3	0,7	10,3	2,6

Infección por citomegalovirus	2,1	0,7	2,6	2,6
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				
Neutropenia	45,7	40,4	43,6	35,9
Trombocitopenia	32,5	25,8	33,3	25,6
Anemia	31,8	12,6	28,2	17,9
Leucopenia	15,2	10,5	23,1	18
Linfopenia	13,2	12,5	7,7	7,7
Neutropenia febril	11,3	10,6	17,9	17,9
Pancitopenia	3,3	2	0	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Apetito disminuido	25,8	2,6	20,5	0
Hipopotasemia	16,5	6,5	10,3	2,6
Hipoalbuminemia	6,0	1,3	7,7	0
Hipocalcemia	5,3	0,7	5,2	0
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica	30,5	0,7	7,7	0
Mareo	11,3	0	7,7	0
Neuropatía sensitiva periférica	7,3	0	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	15,9	0	25,6	0
Neumonitis	1,3	0	0	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	35,8	4	28,2	5,1
Náuseas	33,1	0,7	41	0
Estreñimiento	18,5	0	20,5	2,6
Dolor abdominal	17,9	4,6	17,9	2,6
Vómitos	17,2	2,6	12,8	0
Dolor en la zona superior del abdomen	7,3	0,7	5,1	0

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito	9,3	0	10,3	2,6
Trastornos musculoesqueléticos				
Artralgia	4	0	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Pirexia	28,5	1,3	23,1	0
Fatiga	26,5	2	35,9	2,6
Astenia	11,9	2	15,4	0
Escalofríos	4,6	0	7,7	0
Exploraciones complementarias				
Peso disminuido	13,9	0,7	7,7	2,6
Elevación de las transaminasas	7,3	0,7	0	0
Hipofosfatemia	4	1,4	2,6	2,6
Lipasa elevada	4	1,4	0	0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Reacción relacionada con la infusión	11,9	2,0	5,1	0

^a RA asociada a desenlace mortal

Descripción de algunas reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Mielosupresión

En el 0,5% de los pacientes del grupo de ROPOLIVY® más R-CHP se suspendió definitivamente el tratamiento del estudio debido a la neutropenia, en comparación con ningún paciente en el grupo de R-CHOP. Los eventos de trombocitopenia obligaron a suspender definitivamente el tratamiento en el 0,2% de los pacientes del grupo de ROPOLIVY® más R-CHP y en ningún paciente en el grupo de R-CHOP. La anemia no obligó a suspender definitivamente el tratamiento en ningún paciente, ni en el grupo de ROPOLIVY® más R-CHP ni en el grupo de R-CHOP.

La neutropenia obligó a suspender definitivamente la administración de ROPOLIVY® en el 8,9% 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.

Neuropatía periférica (NP)

En el grupo de ROPOLIVY® más R-CHP, se notificaron eventos de NP de grado 1, 2 y 3 en el 39,1%, 12,2% y 1,6% de los pacientes, respectivamente. En el grupo de R-CHOP, se notificaron eventos de NP de grado 1, 2, y 3 en el 37,2%, 15,5% y 1,1% de los pacientes, respectivamente. No se registró ningún evento de NP de grado 4-5 en el grupo de ROPOLIVY® más R-CHP ni en el grupo de R-CHOP. Se suspendió definitivamente el tratamiento del estudio debido a eventos de NP en el 0,7% de los pacientes del grupo de ROPOLIVY® más R-CHP, en comparación con el 2,3% en el grupo de R-CHOP. Se redujo la dosis del tratamiento del estudio debido a eventos de NP en el 4,6% de los pacientes del grupo de R-CHP, en comparación con el 8,2% en el grupo de R-CHOP. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del primer evento de NP fue de 2,27 meses en el grupo de ROPOLIVY® más R-CHP, en comparación con 1,87 meses en el grupo de R-CHOP. Hasta la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos, se notificó la resolución del evento de NP en el 57,8% de los pacientes en el grupo de ROPOLIVY® más R-CHP, en comparación con el 66,9% en el grupo de R-CHOP. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de la NP fue de 4,04 meses en comparación con 4,6 meses en el grupo de R-CHOP.

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 12,9%. 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%. Se notificó un evento de NP de grado 3 en los grupos de RoPolivy más BR y no se notificó ningún evento de NP de grado 3 en el grupo de BR 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.

Infecciones

Se notificaron infecciones, incluida la neumonía y otros tipos de infecciones, en el 49,7% de los pacientes del grupo de ROPOLIVY® más R-CHP y en el 42,7% de los pacientes del grupo de R-CHOP. Se notificaron infecciones de grado 3-4 en el 14,0% de los pacientes del grupo de ROPOLIVY® más R-CHP y en el 11,2% de los pacientes del grupo de R-CHOP. En el grupo de ROPOLIVY® más R-CHP, se notificaron infecciones graves en el 14,0% de los pacientes e infecciones mortales en el 1,1% de los pacientes. En el grupo de R-CHOP, se notificaron infecciones graves en el 10,3% de los pacientes e infecciones mortales en el 1,4% de los pacientes. Las infecciones obligaron a suspender definitivamente el tratamiento en 7 pacientes (1,6%) en el grupo de ROPOLIVY® más R-CHP, en comparación con 10 pacientes (2,3%) en el grupo de R-CHOP.

Se notificaron infecciones, que incluyen la neumonía y otros tipos de infecciones, en el 49,3% 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 28,9% de los pacientes e infecciones mortales en el 8,9%. En el grupo de BR, se notificaron infecciones graves en el 30,8% de los pacientes e infecciones mortales en el 10,3%. La infección obligó a suspender definitivamente el tratamiento en un paciente (2,2%) del grupo de ROPOLIVY® más BR, frente al 5,1% de los pacientes en el grupo de BR.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

No se notificó ningún caso de LMP en el grupo de ROPOLIVY® más R-CHP ni en el grupo de R-CHOP

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.

Hepatotoxicidad

Se notificaron casos de hepatotoxicidad en el 10,6% de los pacientes del grupo de ROPOLIVY® más R-CHP y en el 7,3% de los pacientes del grupo de R-CHOP. En el grupo de ROPOLIVY® más R-CHP, la mayoría de los eventos fueron de grado 1-2 (8,7%); se notificaron eventos de grado 3 en el 1,8% de los pacientes. No se notificó ningún evento de grado 4 o 5. En 1 paciente (0,2%) se notificaron eventos de hepatotoxicidad graves, que fueron reversibles.

En otro estudio se notificaron dos casos de hepatotoxicidad grave (lesión hepatocelular y esteatosis hepática), ambos reversibles.

Toxicidad gastrointestinal

Se notificaron eventos de toxicidad gastrointestinal en el 76,1% de los pacientes del grupo de ROPOLIVY® más R-CHP, en comparación con el 71,9% de los pacientes del grupo de R-CHOP. La mayoría de los eventos fueron de grado 1-2, y se notificaron eventos de grado ≥ 3 en el 9,7% de los pacientes del grupo de ROPOLIVY® más R-CHP, en comparación con el 8,2% de los pacientes del grupo de R-CHOP. Los eventos de toxicidad gastrointestinal más frecuentes fueron las náuseas y la diarrea

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.

Posología y modo de administración:

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 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 infusión intravenosa a través de una vía de infusión reservada al mismo y equipada con un filtro en línea o un filtro complementario estéril, apirógeno y con baja afinidad por las proteínas (tamaño de poro: 0,2 o 0,22 μm) y un catéter (véase el apartado Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación). No administrar como una inyección intravenosa lenta ni rápida (en bolo).

La información sobre el rituximab y la bendamustina, la ciclofosfamida, la doxorubicina o la prednisona debe consultarse en las respectivas fichas técnicas Consulte la Tabla 3 para ver las recomendaciones de modificación de dosis para neutropenia y trombocitopenia.

Dosis recomendada

Linfoma difuso de linfocitos B grandes

Pacientes con LDLBG sin tratamiento previo:

La dosis recomendada de ROPOLIVY® es de 1,8 mg/kg administrados en infusión intravenosa cada 21 días, durante 6 ciclos, en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (R-CHP). El día 1, ROPOLIVY®, el rituximab, la ciclofosfamida y la doxorubicina pueden administrarse en cualquier orden tras la administración de prednisona. La prednisona se administra los días 1-5 de cada ciclo. Los ciclos 7 y 8 consisten en la administración de rituximab en monoterapia.

Pacientes con LDLBG recidivante o resistente:

La dosis recomendada de ROPOLIVY® es de 1,8 mg/kg administrados en infusión 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/m²/día el día 1 y el 2 cuando se administra con ROPOLIVY® y rituximab.

Pacientes con LDLBG recidivante o resistente sin tratamiento previo:

Si el paciente no ha recibido premedicación, antes de comenzar la infusión de ROPOLIVY® administre un antihistamínico y un antipirético. La dosis inicial de ROPOLIVY® debe administrarse en forma de infusión intravenosa de 90 minutos de duración. Se debe vigilar la aparición de reacciones relacionadas con la infusión durante esta y hasta al menos 90 minutos después de haber terminado de administrar la dosis inicial. Si el paciente tolera bien la primera infusión, la siguiente dosis de ROPOLIVY® se puede administrar en infusión 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

La velocidad de infusión de ROPOLIVY® debe reducirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la infusión. Si la reacción es potencialmente mortal, se debe suspender la administración de ROPOLIVY® de manera inmediata y permanente.

Existen diferentes modificaciones posibles de la dosis de ROPOLIVY® en los pacientes con LDLBG sin tratamiento previo y en los que presentan un LDLBG recidivante o resistente (v. tablas 3 y 4).

En la tabla 3 se resumen las modificaciones de la dosis para el manejo de la neuropatía periférica (NP).

Tabla 3. Modificaciones de la dosis de ROPOLIVY® en los pacientes con neuropatía periférica

Indicación	Intensidad el día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis
LDLBG sin tratamiento previo	Grado 2 ^a	<p>Neuropatía sensitiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduzca la dosis de ROPOLIVY® a 1,4 mg/kg. • Si persiste la NP sensitiva de grado 2 o reaparece en el día 1 de un ciclo futuro, reduzca la dosis de ROPOLIVY® a 1,0 mg/kg. • Si ya se está administrando la dosis de 1,0 mg/kg y se produce una NP sensitiva de grado 2 el día 1 de un ciclo futuro, suspenda definitivamente el tratamiento con ROPOLIVY®. <p>Neuropatía motora:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpa la administración de ROPOLIVY® hasta que mejore a grado ≤1. • Reanude la administración de ROPOLIVY® en el siguiente ciclo en dosis de 1,4 mg/kg. • Si ya se está administrando la dosis de 1,4 mg/kg y se produce una NP motora de grado 2 el día 1 de un ciclo futuro, interrumpa la administración de ROPOLIVY® hasta que la NP motora mejore a grado ≤1. Reanude la administración de ROPOLIVY® en la dosis de 1,0 mg/kg. • Si ya se está administrando la dosis de 1,0 mg/kg y se produce una NP motora de grado 2 el día 1 de un ciclo futuro, suspenda definitivamente el tratamiento con ROPOLIVY®. <p>Si se produce concomitantemente una NP sensitiva y una NP motora, siga la recomendación de restricción más severa de las ya indicadas.</p>
	Grado 3 ^a	<p>Neuropatía sensitiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpa la administración de ROPOLIVY® hasta que mejore a grado ≤2. • Reduzca la dosis de ROPOLIVY® a 1,4 mg/kg.

		<ul style="list-style-type: none"> • Si ya se está administrando la dosis de 1,4 mg/kg, reduzca la dosis de ROPOLIVY® a 1,0 mg/kg. Si ya se está administrando la dosis de 1,0 mg/kg, suspenda definitivamente el tratamiento con ROPOLIVY®. <p>Neuropatía motora:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpa la administración de ROPOLIVY® hasta que mejore a grado ≤1. • Reanude la administración de ROPOLIVY® en el siguiente ciclo en dosis de 1,4 mg/kg. • Si ya se está administrando la dosis de 1,4 mg/kg y se produce una NP motora de grado 2-3, interrumpa la administración de ROPOLIVY® hasta que mejore a grado ≤1. Reanude la administración de ROPOLIVY® en dosis de 1,0 mg/kg. • Si ya se está administrando la dosis de 1,0 mg/kg y se produce una NP motora de grado 2-3, suspenda definitivamente el tratamiento con ROPOLIVY®. <p>Si se produce concomitantemente una NP sensitiva y una NP motora, siga la recomendación de restricción más severa de las ya indicadas.</p>
	Grado 4	Suspenda definitivamente el tratamiento con ROPOLIVY®.
LDLBG R/R	Grado 2-3	<p>Interrumpa la administración de ROPOLIVY® hasta que la NP mejore a grado ≤1.</p> <p>Si la NP mejora a grado ≤1 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 ≤1 el día 14 o antes, suspenda definitivamente el tratamiento con ROPOLIVY®.</p>
	Grado 4	Suspenda definitivamente el tratamiento con ROPOLIVY®.

^a Se puede seguir administrando R-CHP.

Tabla 4. Modificaciones de la dosis de ROPOLIVY®, quimioterapia y rituximab en los pacientes con mielodepresión

Indicación	Intensidad el día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis ^a
LDLBG sin tratamiento previo	Neutropenia de grado 3-4	<p>Interrumpa todo el tratamiento hasta que la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) aumente a >1000/μL.</p> <p>Si la CAN aumenta a >1000/μL el día 7 del ciclo de tratamiento o antes, reanude todo el tratamiento sin más reducciones de la dosis.</p> <p>Si la CAN aumenta a 1000/μL después del día 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reanude todo el tratamiento; considere reducir la dosis de ciclofosfamida, doxorubicina o ambas a razón de un 25-50%; • si ya se había reducido la dosis de ciclofosfamida, doxorubicina o ambas un 25%, considere reducir alguna de ellas o ambas hasta el 50%.
	Trombocitopenia de grado 3-4	<p>Interrumpa todo el tratamiento hasta que la cifra de plaquetas aumente a >75 000/μL.</p> <p>Si la cifra de plaquetas aumenta a >75 000/μL el día 7 o antes, reanude todo el tratamiento sin más reducciones de la dosis.</p> <p>Si la cifra de plaquetas aumenta a >75 000/μL después del día 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reanude todo el tratamiento; considere reducir la dosis de ciclofosfamida, doxorubicina o ambas a razón de un 25-50%; • si ya se había reducido la dosis de ciclofosfamida, doxorubicina o ambas un 25%, considere reducir alguna de ellas o ambas hasta el 50%.

LDLBG R/R	Neutropenia de grado 3-4 ^a	<p>Interrumpa todo el tratamiento hasta que la CAN aumente a >1000/μL.</p> <p>Si la CAN aumenta a >1000/μl el día 7 o antes, reanude todo el tratamiento sin más reducciones de la dosis.</p> <p>Si la CAN aumenta a >1000/μL después del día 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reanude todo el tratamiento reduciendo la dosis de bendamustina de 90 mg/m² a 70 mg/m² o de 70 mg/m² a 50 mg/m²; <p>si ya se había reducido la dosis de bendamustina a 50 mg/m², suspenda definitivamente todo el tratamiento.</p>
	Trombocitopenia de grado 3-4 ^a	<p>Interrumpa todo el tratamiento hasta que la cifra de plaquetas aumente a >75 000/μL.</p> <p>Si la cifra de plaquetas aumenta a >75 000/μL el día 7 o antes, reanude todo el tratamiento sin más reducciones de la dosis.</p> <p>Si la cifra de plaquetas aumenta a >75 000/μL después del día 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reanude todo el tratamiento reduciendo la dosis de bendamustina de 90 mg/m² a 70 mg/m² o de 70 mg/m² a 50 mg/m²; <p>si ya se había reducido la dosis de bendamustina a 50 mg/m², suspenda definitivamente todo el tratamiento.</p>

^a Si la causa primaria es el linfoma, puede que no haya que reducir la dosis de bendamustina.

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 *Uso en geriatría* y *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

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 *Disfunción renal* y *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Disfunción hepática

Se debe evitar la administración de RoPolivy en pacientes con disfunción hepática moderada o grave (bilirrubina total >1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN]). No es preciso ajustar la dosis de RoPolivy en los pacientes con disfunción hepática leve (bilirrubina total superior al

LSN y $\leq 1,5$ veces el LSN o aspartato transaminasa [AST] superior al LSN) (véanse los apartados *Disfunción hepática* y *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Interacciones con otros productos medicinales 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

Según las simulaciones del modelo farmacocinético fisiológico de la MMAE liberada a partir del polatuzumab vedotina, los inhibidores potentes del CYP3A (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 debe vigilar más estrechamente a los pacientes que estén recibiendo también un inhibidor potente del CYP3A por si aparecieran señales de toxicidad. Los inductores potentes del CYP3A (como la rifampicina) pueden disminuir en un 49% el ABC de la MMAE no conjugada.

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

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

La coadministración de ROPOLIVY® no afecta a la farmacocinética del rituximab ni a la de la bendamustina la ciclofosfamida ni la doxorubicina. 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%. El ABC de la MMAEac y de la MMAE no conjugada para ROPOLIVY® más R-CHP concuerda con el de otros estudios de ROPOLIVY®. 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.

Uso en embarazo y lactancia:

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 *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 *Genotoxicidad* y *Toxicidad para la función reproductora*).

Parto

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

Lactancia

No se sabe si el polatuzumab vedotina se excreta 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 después de la última dosis.

Fertilidad:

Según los resultados de estudios en animales, ROPOLIVY® puede afectar a la función reproductiva y la fertilidad masculinas (véase el apartado *Trastornos de la fecundidad*).

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 *Genotoxicidad* y *Toxicidad para la función reproductora*).

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 *Genotoxicidad* y *Toxicidad para la función reproductora*).

Uso en pediatría:

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

Uso en geriatría:

En los pacientes con LDLBG (sin tratamiento previo o con tratamiento previo), no se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes.

Disfunción renal:

No se han estudiado de manera formal la seguridad y la eficacia de ROPOLIVY® en pacientes con $\text{ClCr} < 30$ ml/min.

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 $> 1,5 \times \text{LSN}$ y es probable que estos pacientes tengan una exposición elevada a la MMAE. Se debe evitar la administración de ROPOLIVY® en pacientes con disfunción hepática moderada o grave (bilirrubina total $> 1,5$ veces el LSN)

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

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 infusión, neuropatía periférica, fatiga y mareo (véanse los apartados *Advertencias y precauciones* y *Reacciones adversas*).

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 infusión intravenosa. En caso de producirse una sobredosis, se debe interrumpir de inmediato la infusión y vigilar estrechamente al paciente.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01FX14

Grupo farmacoterapéutico: L - agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01 - agentes antineoplásicos, L01F - anticuerpos monoclonales y anticuerpos farmacos conjugados, L01FX – otros anticuerpos monoclonales y anticuerpos farmacos conjugados.

Mecanismo de acción

Polatuzumab vedotina es un conjugado de fármaco-anticuerpo dirigido al CD79b que, de manera preferencial, libera un potente agente antimetabólico (monometil auristatina E o MMAE) a las células B, lo que resulta en la destrucción de las células B malignas. La molécula de polatuzumab vedotina consiste en MMAE unida covalentemente a un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G₁ (IgG₁) 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 LDCBG. Cuando el polatuzumab vedotina 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.

Ensayos clínicos/Estudios de eficacia:**LDLBG sin tratamiento previo:**

La eficacia de ROPOLIVY® se evaluó en un estudio aleatorizado, multicéntrico, internacional, con enmascaramiento doble y comparativo con placebo (estudio POLARIX, GO39942) realizado en 879 pacientes con LDLBG sin tratamiento previo.

Los pacientes que cumplían los criterios de selección tenían 18-80 años, una puntuación de 2-5 en el índice pronóstico internacional (IPI) y un estado funcional según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-2. Los tipos histológicos fueron el LDLBG (sin especificar, de células semejantes a los linfocitos B activados [CSLBact] y de células semejantes a los linfocitos B de centros germinativos [CSLBgerm]), el linfoma de linfocitos B de alto grado (LLBAG; sin especificar, con mutación doble, con mutación triple) y otros subtipos de linfomas de linfocitos B grandes (asociado al virus de Epstein-Barr, rico en linfocitos T/rico en histiocitos). Los pacientes no tenían un linfoma confirmado del SNC ni una NP de grado >1.

Se asignó aleatoriamente a los pacientes a recibir, en una proporción 1:1, ROPOLIVY® más R-CHP o R-CHOP durante 6 ciclos de 21 días, seguidos, en ambos grupos, por 2 ciclos adicionales de rituximab en monoterapia. Se estratificó a los pacientes según la puntuación del IPI (2 frente a 3-5), la presencia o ausencia de cáncer con gran masa tumoral (lesión $\geq 7,5$ cm) y la región geográfica.

ROPOLIVY® se administró por vía intravenosa en dosis de 1,8 mg/kg el día 1 de los ciclos 1-6. R-CHP o R-CHOP se administraron comenzando el día 1 de los ciclos 1-6, seguidos por rituximab en monoterapia en el día 1 de los ciclos 7 y 8. El esquema se administró en cada grupo de tratamiento del siguiente modo:

- Grupo de ROPOLIVY® + R-CHP: ROPOLIVY® en dosis de 1,8 mg/kg durante 30 minutos, rituximab 375 mg/m², ciclofosfamida 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m² y prednisona 100 mg/día, en los días 1-5 de cada ciclo, por vía oral.
- Grupo de R-CHOP: rituximab 375 mg/m², ciclofosfamida 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², vincristina 1,4 mg/m² y prednisona 100 mg/día, en los días 1-5 de cada ciclo, por vía oral.

Los dos grupos de tratamiento estaban en general equilibrados en cuanto a las características demográficas y nosológicas al inicio. La mediana de la edad fue de 65 años (intervalo: 19-80 años), el 53,6% de los pacientes eran de raza blanca y el 53,8% eran varones. El 43,8% tenían un cáncer con gran masa tumoral, el 38,0% tenían una puntuación de 2 en el IPI, el 62,0% tenían una puntuación de 3-5 en el IPI y el 88,7% tenían un cáncer en estadio 3 o 4. La mayoría de los pacientes (84,2%) tenían un LDLBG (sin especificar, CSLBact y CSLBgerm). Según el perfil de expresión génica, el 25,1% de los pacientes tenían un LDLBG del subtipo CSLBact y el 40,0% tenían un LDLBG del subtipo CSLBgerm.

La variable principal de valoración del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador. La mediana de la duración del seguimiento fue de 28,2 meses. Los resultados relativos a la eficacia se resumen en la tabla 5 y en la figura 1.

Tabla 5. Resumen de la eficacia en pacientes con LDLBG sin tratamiento previo del estudio GO39942 (POLARIX)

	ROPOLIVY® + R-CHP N = 440	R-CHOP N = 439
Variable principal de valoración		
Supervivencia libre de progresión ^{1*}		
N.º (%) de pacientes con eventos	107 (24,3%)	134 (30,5%)
HR (IC95%)	0,73 [0,57, 0,95]	
<i>p</i> ^{3**}	0,0177	
Estimación de la SLP a los 2 años [IC95%]	76,7 [72,65, 80,76]	70,2 [65,80, 74,61]
VARIABLES CLAVE DE VALORACIÓN		
Supervivencia sin eventos (efSVSE) ¹		
Número (%) de pacientes que presentaron el evento	112 (25,5%)	138 (31,4%)
HR [IC95%]	0,75 [0,58, 0,96]	
<i>p</i> ^{3**}	0,0244	

Tasa de respuesta objetiva (TRO) al final del tratamiento ²		
Pacientes con respuesta al tratamiento (%) (RC, RP)	376 (85,5%)	368 (83,8%)
Diferencia en la tasa de respuesta (%) [IC95%]	1,63 [-3,32, 6,57]	
Tasa de respuesta completa (RC) (%) ^{2*}		
Pacientes con respuesta al tratamiento (%)	343 (78,0%)	325 (74,0%)
Diferencia en la tasa de respuesta (%) [IC95%]	3,92 [-1,89, 9,70]	
p ^{4**}	0,1557	
Respuesta parcial (RP) (%)	33 (7,5%)	43 (9,8%)
IC95% (Clopper-Pearson)	[5,22, 10,37]	[7,18, 12,97]

Inv: Investigador; CIEE: Comité independiente de evaluación con enmascaramiento; IC: Intervalo de confianza; HR: Cociente de riesgos instantáneos; SLP: Supervivencia libre de progresión; ^erSVSE: Eficacia en cuanto a la supervivencia sin eventos: se usa para reflejar los eventos de SVSE atribuibles a la falta de eficacia y se define como el tiempo transcurrido desde la fecha de la aleatorización hasta la aparición más temprana de cualquiera de los siguientes eventos: progresión o recidiva del cáncer, muerte por cualquier causa, otra razón principal relacionada con la eficacia y determinada por el investigador, aparte de la progresión o la recidiva del cáncer, que diera lugar al inicio de cualquier tratamiento contra el linfoma no especificado en el protocolo, si se realizó una biopsia tras finalizar el tratamiento y se observó la presencia de cáncer residual, con independencia de si se inició o no un nuevo tratamiento contra el linfoma; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.

¹ Evaluada por el investigador

² Evaluada por el CIEE

³ Prueba del orden logarítmico estratificada

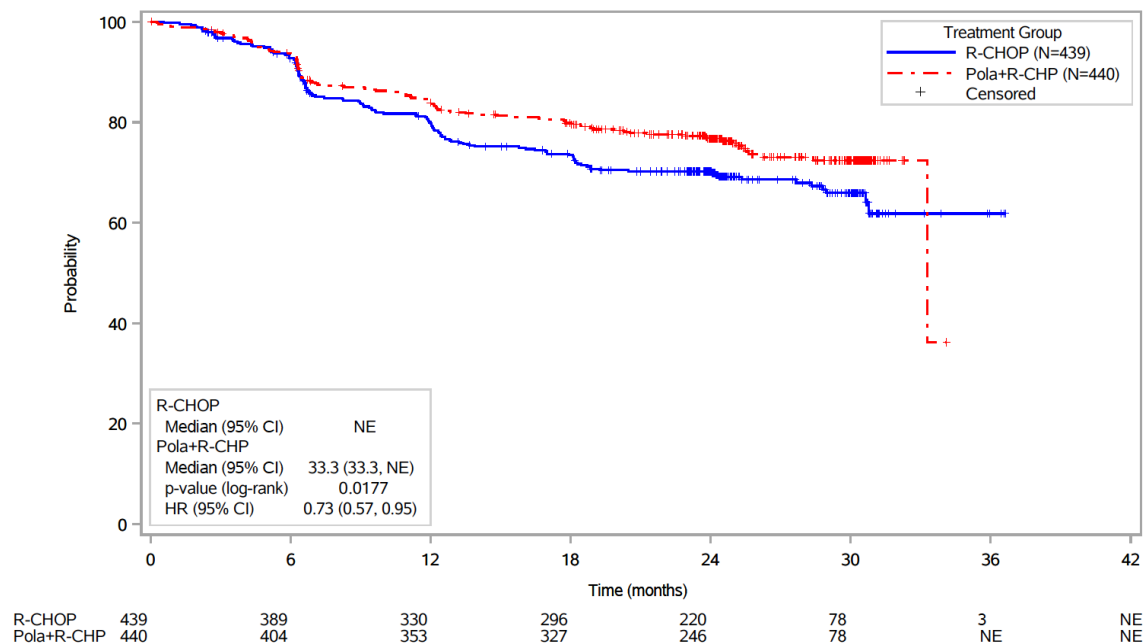
⁴ Prueba de χ^2 de CMH

* Según los criterios de Lugano de 2014

** Con estratificación en función del IPI (2 frente a 3-5), la presencia o ausencia de cáncer con gran masa tumoral y la región geográfica.

La tasa de RC al final del tratamiento fue del 78% en el grupo de ROPOLIVY® más R-CHP y del 74% en el grupo de R-CHOP. La durabilidad de la RC se evaluó mediante el análisis de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en el grupo de ROPOLIVY® más R-CHP y de R-CHOP (HR: 0,70; IC95%: 0,50, 0,98), en pacientes cuya mejor respuesta global fue la RC según la evaluación del investigador durante el estudio, con tasas de SLE de referencia 1 año después de la primera RC documentada del 90% y 83%, respectivamente. La duración de la respuesta (DR) se evaluó en los pacientes con una mejor respuesta global de RC o RP según la evaluación del investigador (HR: 0,74; IC95%: 0,56, 0,98); el 84% y 78% de los pacientes se mantenían en remisión 1 año después de la primera respuesta documentada.

Figura 1. Curva de Kaplan Meier de la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador en el estudio GO39942 (POLARIX)



De arriba abajo: Treatment Group; Censored; Probability; Median (95% CI); p-value (log-rank); HR (95% CI); NE; Time (months)

De arriba abajo: Grupo de tratamiento; Datos censurados para el análisis; Probabilidad; Mediana (IC95%); p (prueba del orden logarítmico); HR (IC95%); n. e.; Tiempo (meses)

En un análisis exploratorio de la SLP por subgrupos, los resultados confirmaron generalmente el beneficio de ROPOLIVY® + R-CHP (HR <1), aunque el estudio no se diseñó para demostrar diferencias en subgrupos.

Resultados percibidos por los pacientes

La tasa de NP percibida por los pacientes se evaluó usando el cuestionario FACT/GOG-Ntx. Las puntuaciones oscilan entre 0 y 44, y las puntuaciones más altas reflejan que los síntomas de NP son reducidos y la CVRS es alta. Los pacientes de ambos grupos refirieron niveles bajos de NP al inicio. Durante el tratamiento, la mayoría de los aumentos de la NP (es decir, disminuciones de la puntuación) fueron menores en el grupo de ROPOLIVY® más R-CHP (intervalo de la media ajustada en función de los valores iniciales: 0,22 a -2,71) que en el grupo de R-CHOP (intervalo de la media ajustada en función de los valores iniciales: 0,01 a -3,51). Los pacientes del grupo de R-CHOP presentaron aumentos de la NP antes (ciclo 4) que los del grupo de ROPOLIVY® más R-CHP (ciclo 6) (v. 2.6 Reacciones adversas). Tras finalizar el tratamiento, los niveles de NP en ambos grupos recuperaron valores próximos a los iniciales.

LDLBG recidivante o resistente:

Se evaluó la eficacia de ROPOLIVY® en un ensayo internacional, multicéntrico y sin enmascaramiento (GO29365) que comprendía una cohorte aleatorizada (n = 80) y una cohorte de extensión (n = 106) de pacientes con LDLBG que habían sido tratados anteriormente

Los pacientes aptos para participar en el estudio no eran candidatos a recibir un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TCMH) y presentaban un LDCBG en recaída o refractario al tratamiento tras haber recibido anteriormente al menos un esquema quimioterápico por vía sistémica. Se excluyó del estudio a los pacientes que habían recibido anteriormente un TCMH alogénico o presentaban un linfoma del sistema nervioso central, un linfoma folicular (LF) transformado o un LF de grado 3b.

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/m² 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/m² por vía intravenosa el día 1 de los ciclos 1 a 6.

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 del último tratamiento del estudio), evaluada por un comité independiente de evaluación (CIE).

Cohorte aleatorizada (n = 80)

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: ≤12 meses o >12 meses.

Los dos grupos de tratamiento estaban en general equilibrados en cuanto a las características demográficas y de la enfermedad 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 de células semejantes a la célula B activada (LBA) y el 40% presentaban un LDLBG de células semejantes a las del centro germinal (CG). Las razones principales por las que los pacientes no eran candidatos a recibir un TCMH 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 refractario al tratamiento.

Tabla 6. Resumen de la eficacia en los pacientes aleatorizados con LDLGB tratado anteriormente (estudio GO29365)

	ROPOLIVY® + bendamustina + rituximab N = 40	Bendamustina + rituximab N = 40
	Mediana del tiempo de observación: 42 meses	
Variable principal de valoración		
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 χ^2 de CMH***)	0,0261	
VARIABLES CLAVE DE VALORACIÓN		
Supervivencia global (SG)		
Número (%) de pacientes que presentaron el evento	26 (65,0)	29 (72,5)
Mediana de la SG (IC95%), meses	12,4 (9,0, 32)	4,7 (3,7, 8,3)
HR [IC95%]	0,42 [0,24, 0,75]	
p (prueba del orden logarítmico estratificada***)	0,0014 [†]	
Supervivencia libre de progresión (SLP) (evaluada por el investigador)		
Número (%) de pacientes que presentaron el evento	30 (75,0)	35 (87,5)
Mediana de la SLP (IC95%), meses	7,5 (5,0, 17,0)	2,0 (1,5, 3,7)
HR [IC95%]	0,33 [0,20, 0,56]	
p (prueba del orden logarítmico estratificada***)	<0,0001	
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	20 (71,4)	11 (84,6)
Mediana de la DR (IC95%), meses	12,7 (5,8, 27,9)	4,1 (2,6, 12,7)
HR [IC95%]	0,42 [0,19, 0,91]	
p (prueba del orden logarítmico estratificada***)	0,0245	

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 χ^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 χ^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]

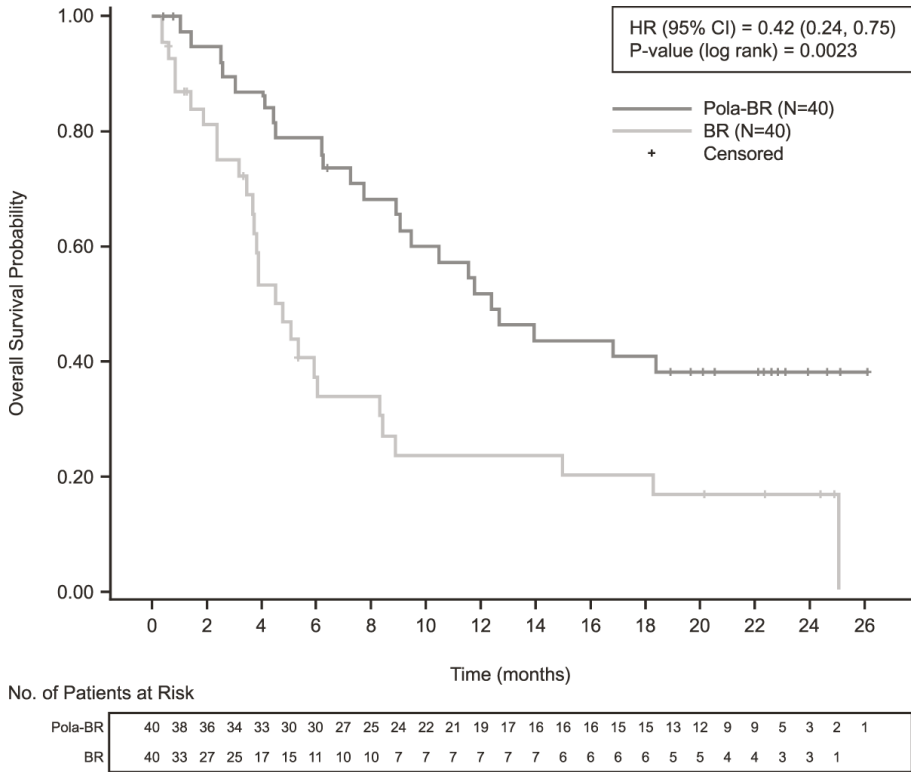
CIE: comité independiente de evaluación; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; DR: duración de la respuesta; HR: cociente de riesgos instantáneos (en inglés: *hazard ratio*); IC: intervalo de confianza; NE: no evaluable; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

*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.

***Estratificación según la duración de la respuesta al tratamiento previo (≤ 12 meses o > 12 meses).

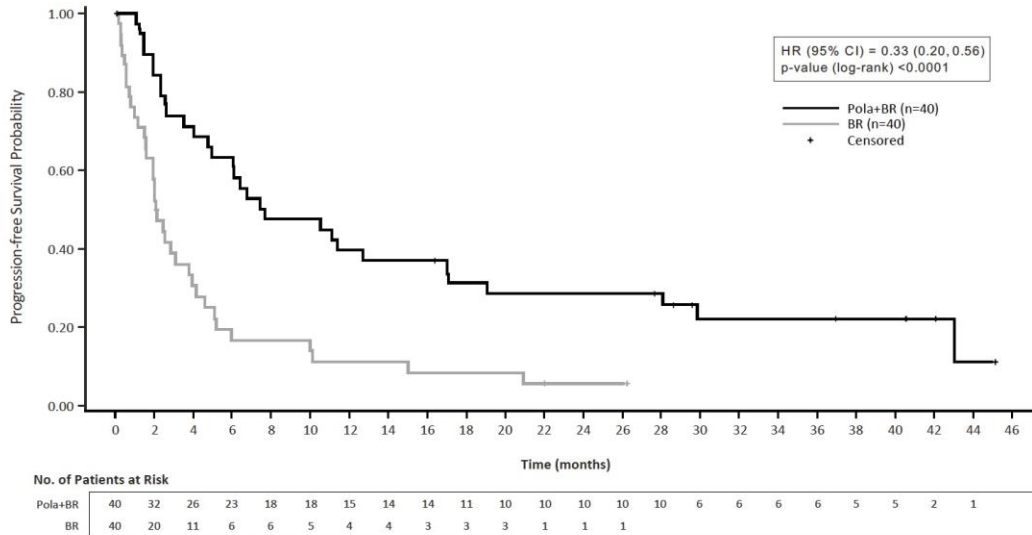
Figura 2 Curvas de Kaplan-Meier de la sobrevida global en el estudio GO29365



Eje de ordenadas: Overall Survival Probability = Probabilidad de supervivencia global. Eje de abscisas: Time (months) = Tiempo (meses). Leyenda: HR (95%CI) = HR (IC95%); P-value (log-rank) = p (prueba del orden logarítmico); Censored = Datos censurados para el análisis. Pie de la tabla: No. of Patients at Risk = Núm. de pacientes en riesgo.

BR: bendamustina y rituximab; HR: cociente de riesgos instantáneos; Núm.: número; Pola: ROPOLIVY®.

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador en el estudio GO29365



Eje de ordenadas: Progression-free Survival Probability = Probabilidad de supervivencia libre de progresión. Eje de abscisas: Time (months) = Tiempo (meses). Leyenda: HR (95%CI) = HR (IC95%); P-value (log-rank) = *p* (prueba del orden logarítmico); Censored = Datos censurados para el análisis. Pie de la tabla: No. of Patients at Risk = Núm. de pacientes en riesgo.

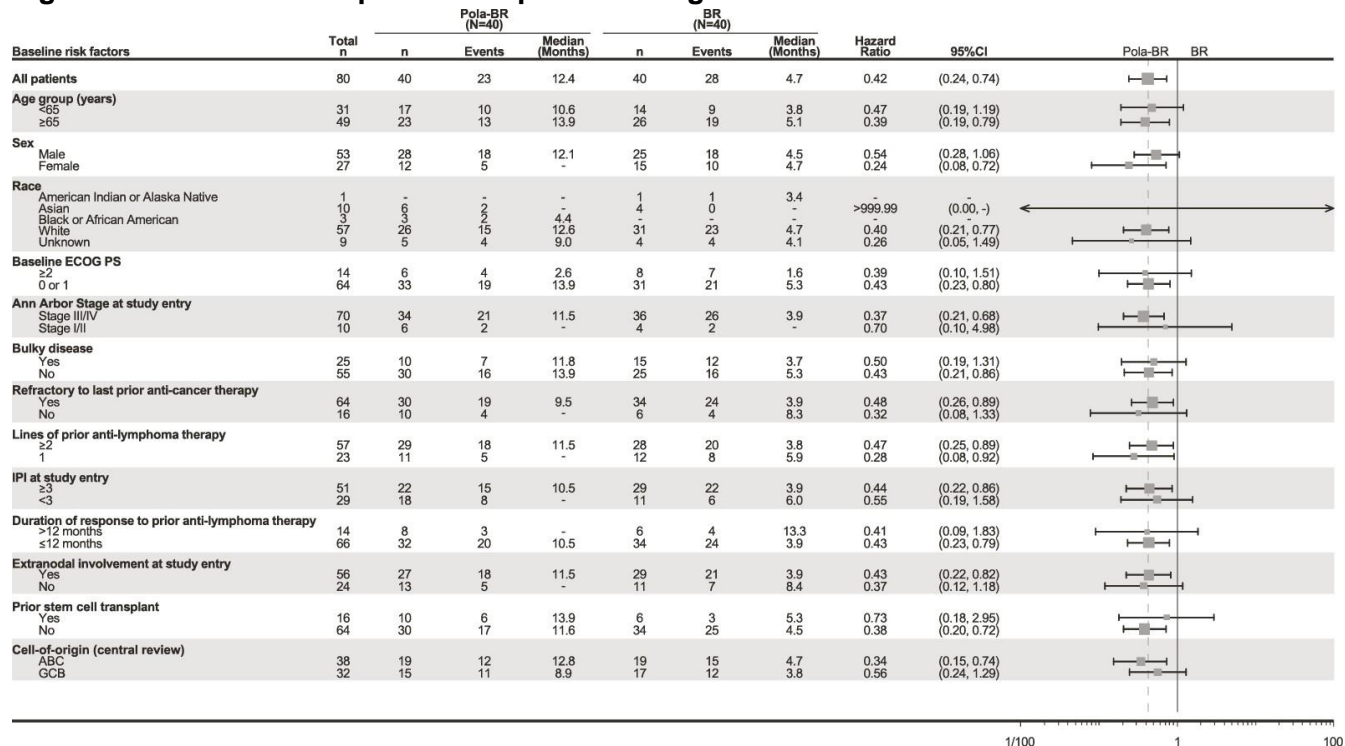
BR: bendamustina y rituximab; HR: cociente de riesgos instantáneos; Núm.: número; Pola: ROPOLIVY®.

BR: bendamustina y rituximab; HR: cociente de riesgos instantáneos; Núm.: número; Pola: ROPOLIVY®.

Resultados de los análisis por subgrupos

Los resultados de los análisis por subgrupos de la sobrevida global concordaban con los observados en la población global con LDLBG (véase la figura 4 a continuación).

Figura 4. Gráfico de bosque de la supervivencia global en el estudio GO29365



Primera columna: Baseline risk factors = Factores de riesgo iniciales; All patients = Todos los pacientes; Age group (years) = Grupo etario (años); Sex = Sexo; Male = Hombre; Female = Mujer; Race = Raza; American Indian or Alaska Native = Indios estadounidenses o nativos de Alaska; Asian = Asiáticos; Black or African American = Negros o afroestadounidenses; White = Blancos; Unknown = Desconocida; Baseline ECOG PS = Puntuación inicial de la EF ECOG; Ann Arbor Stage at study entry = Estadio de Ann Arbor al ingresar en el estudio; Stage = Estadio; Bulky disease = Gran masa tumoral; Yes = Sí; Refractory to last prior anti-cancer therapy = Resistente al último tratamiento antineoplásico previo; Lines of prior anti-lymphoma therapy = Líneas de tratamiento antilinfomatoso anteriores; IPI at study entry = IPI al ingresar en el estudio; Duration of response to prior anti-lymphoma therapy = Duración de la respuesta al tratamiento antilinfomatoso anterior; Extranodal involvement at study entry = Afectación extraganglionar al ingresar en el estudio; Prior stem cell transplant = Antecedentes de trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TCMH); Cell-of-origin (central review) = Célula de origen (examen centralizado); ABC = LBA; GCB = LBCG. Encabezamientos de las columnas: Events = Eventos; Median (months) = Mediana (meses); Hazard ratio = Cociente de riesgos instantáneos; 95%CI = IC95%.

BR: bendamustina y rituximab; EF ECOG: escala funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (de los EE.UU.); IC: intervalo de confianza; IPI: índice pronóstico internacional; LBA: linfocitos B activados; LBCG: linfocitos B similares a los de los centros germinales; Pola: ROPOLIVY®.

Cohorte de extensión (n = 106)

La mediana de la edad era de 70 años (intervalo: 24-94 años), el 78% de los pacientes eran de raza blanca y el 49% eran varones. La mayoría de los pacientes (94%) presentaban un LDLBG sin especificar. En conjunto, el 48% de los pacientes presentaban un LDLBG con células semejantes a los linfocitos B activados (LBA) y el 40% presentaban un LDLBG con células semejantes a los linfocitos B de centros germinativos. Las razones principales por las que los pacientes no eran candidatos a recibir un trasplante de precursores hematopoyéticos eran la edad (44%), la respuesta

insuficiente al tratamiento de último recurso (26%) y el fracaso de un trasplante anterior (14%). La mediana del número de tratamientos anteriores era de 2 (intervalo: 1-7): el 35% ($n = 37$) de los pacientes habían recibido un tratamiento anterior, el 26% ($n = 27$) habían recibido 2 y el 40% ($n = 42$) habían recibido 3 o más. El 76% de los pacientes presentaban un LDLBG resistente al tratamiento.

Tabla 7. Resumen de la eficacia en la cohorte de extensión con pacientes con LDLBG tratado anteriormente (estudio GO29365)

	ROPOLIVY® + bendamustina + rituximab $n = 106$
	Mediana del período de observación: 9,7 meses
<i>Variable principal de valoración</i>	
Tasa de respuesta completa* (evaluada por el CIE) al final del tratamiento**	
Pacientes con respuesta (%) [IC95%]	42 (39,6) [30,3, 49,6]
<i>VARIABLES CLAVE DE VALORACIÓN FUNDAMENTALES</i>	
Supervivencia global (SG)	
Número (%) de pacientes que presentaron el evento	51 (48,1)
Mediana de la SG (IC95%), meses	11,0 (8,3, 14,2)
Supervivencia libre de progresión (SLP) (evaluada por el investigador)	
Número (%) de pacientes que presentaron el evento	68 (64,2)
Mediana de la SLP (IC95%), meses	5,5 (4,8, 6,9)
Duración de la respuesta (DR) (evaluada por el investigador)	
Número de pacientes incluidos en el análisis	66 (62,3)
Número (%) de pacientes que presentaron el evento	28 (42,4)
Mediana de la DR (IC95%), meses	5,9 (4,8, 11,6)
Tasa de respuesta global* (evaluada por el investigador) al final del tratamiento**	
Pacientes con respuesta al tratamiento (%) (RC, RP)	45 (42,5) [32,9, 52,4]
Respuesta completa (%) (RC)	39 (36,8)
IC95% (Clopper-Pearson)	[27,6, 46,7]

Respuesta parcial (%) (RP) IC95% (Clopper-Pearson)	6 (5,7) [2,1-11,9]
Mejor tasa de respuesta global* (evaluada por el investigador)	
Pacientes con respuesta (%) [RC, RP] IC95% (Clopper-Pearson)	66 (62,3) [52,3, 71,5]
Respuesta completa (%) (RC) IC95% (Clopper-Pearson)	52 (49,1) [39,2, 59,0]
Respuesta parcial (%) (RP) IC95% (Clopper-Pearson)	14 (13,2%) [7,4, 21,2]

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; SG: sobrevida global; SLP: supervivencia libre de 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.

*** Estratificación según la duración de la respuesta al tratamiento previo (≤ 12 meses o > 12 meses).

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, los pacientes tratados con polatuzumab vedotina podrían presentar una respuesta inmune. En los estudios GO39942 (POLARIX) y GO29365, el 1,4% (6/427) y el 5,2% (12/233) de los pacientes presentaron anticuerpos contra el polatuzumab vedotina, respectivamente, y ninguno de ellos presentó anticuerpos neutralizantes. Dado el reducido número de pacientes que presentaron anticuerpos contra el polatuzumab vedotina, no es posible extraer conclusiones relativas a un efecto potencial 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 vedotina con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede inducir a error.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

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 vedotina comprendido entre 0,1 y 2,4 mg/kg. Tras la primera dosis de 1,8 mg/kg de polatuzumab vedotina, la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) media de MMAEac era de 803 (± 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 (± 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).

Las exposiciones a la MMAE no conjugada, que es el componente citotóxico del polatuzumab vedotina, aumentaron de manera proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de polatuzumab vedotina 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 vedotina, 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 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.

Absorción

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

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 plasmáticas 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 0,79-0,98.

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.

Metabolismo

Se prevé que, en los pacientes, el polatuzumab vedotina se degrade catabólicamente dando lugar a péptidos pequeños, aminoácidos, MMAE no conjugada y catabolitos relacionados con la MMAE no conjugada.

Según los estudios *in vitro*, la MMAE es un sustrato de los 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.

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 vedotina (radiomarcado en la MMAE) a ratas, la mayor parte de la radioactividad se excretaba en las heces y en menor proporción en la orina.

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 ($n=394$) y los de 65 años en adelante ($n=495$).

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 ≥ 90 ml/min, $n=356$). 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.

Disfunción hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, en los pacientes con disfunción hepática leve (AST $>1,0-2,5 \times \text{LSN}$ o ALT $>1,0-2,5 \times \text{LSN}$ o bilirrubina total $>1,0-1,5 \times \text{LSN}$, $n=133$), la exposición a la MMAEac era similar a la de los pacientes con función hepática normal ($n=737$), mientras que el ABC de la MMAE no conjugada era un 40% más alta.

No hay datos suficientes para evaluar la repercusión de la disfunción hepática moderada (bilirrubina total $>1,5-3 \times \text{LSN}$, $n=11$) sobre la farmacocinética. No se dispone de datos de pacientes con disfunción hepática grave o receptores de un trasplante hepático.

Datos Preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

No se han llevado a cabo estudios específicos de carcinogenicidad en animales con ROPOLIVY®, MMAE o ambos.

Genotoxicidad

No se han llevado a cabo estudios específicos de mutagenicidad 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.

Trastornos de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios específicos en animales de los efectos de ROPOLIVY® sobre la fertilidad. Sin embargo, los estudios de toxicidad con dosis múltiples realizados en ratas indican que el polatuzumab vedotina podría afectar a la función reproductora y la fertilidad 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 ≥ 2 mg/kg.

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 embrionario 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 malformaciones fetales externas como lengua protruyente, malrotaciones

de los miembros, gastrosquisis y agnathia. 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.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Antes de administrar ROPOLIVY®, un profesional sanitario debe reconstituirlo con agua estéril para preparaciones inyectables y diluirlo en una bolsa de infusión 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 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 infusión intravenosa reservada al mismo y equipada con un filtro en línea o adicional (tamaño de poro: 0,2 o 0,22 µm) estéril, apirógeno y con baja afinidad por las proteínas y un catéter.

Reconstitución:

1. Con una jeringa estéril, inyecte lentamente 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 vedotina. Dirija el chorro de agua hacia la pared del vial, no directamente sobre el polvo compacto liofilizado.
2. Mueva suavemente el bulbo en círculos hasta que el polvo compacto se disuelva por completo.
No agite el bulbo.
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.

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 vedotina debe diluirse hasta una concentración final de entre 0,72 y 2,7 mg/ml en una bolsa de infusión 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%.

- Calcule el volumen de solución reconstituida de 20 mg/ml necesario según la dosis que deba administrar:

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

- Con una jeringa estéril, extraiga del vial de ROPOLIVY® el volumen necesario de solución reconstituida y dilúyalo en el contenido de la bolsa de infusión i.v. Deseche todo el producto que quede en el vial.
- Mezcle suavemente el contenido de la bolsa de infusión i.v. invirtiendo la bolsa lentamente. No agite la bolsa.
- Inspeccione la bolsa de infusión i.v.; si la solución contiene partículas, deséchela.

Desde el punto de vista microbiológico, es preferible que la solución para infusión preparada se utilice de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, el tiempo y las condiciones de conservación de la solución para infusión 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 infusión 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 solución para infusión.

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

Tabla 8 Tiempos comprobados durante los que la solución para infusión preparada mantiene una estabilidad química y física aceptable

Diluyente utilizado para preparar la solución para infusión	Condiciones de conservación de la solución para infusión ¹
Cloruro de sodio al 0,9%	Hasta 24 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)

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

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

Incompatibilidades

- No mezcle ROPOLIVY® con otros medicamentos ni lo administre a través de la misma vía de infusión.
- No se han observado incompatibilidades entre ROPOLIVY® y las bolsas de infusión 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 infusión 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.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2022-03-24