

პროდუქტის მახასიათებლები

▼ ეს სამკურნალო პრეპარატი ექვემდებარება დამატებით მონიტორინგს. ეს საშუალებას მოგცემთ სწრაფად დაადგინოთ ახალი ინფორმაცია უსაფრთხოების შესახებ. ჯანდაცვის სფეროს პროფესიონალებს სთხოვენ შეატყობინონ ნებისმიერი გვერდითი მოვლენის შესახებ. იხილეთ ქვეთავი 4.8, თუ როგორ უნდა აცნობოთ გვერდითი მოვლენების შესახებ

1. სამკურნალო პროდუქტის დასახელება

პოლივი 30 მგ ფხვნილი, საინფუზიო ხსნარისთვის განკუთვნილი კონცენტრატის მოსამზადებლად

პოლივი 140 მგ ფხვნილი, საინფუზიო ხსნარისთვის განკუთვნილი კონცენტრატის მოსამზადებლად.

2. თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

პოლივი 30 მგ ფხვნილი, საინფუზიო ხსნარისთვის განკუთვნილი კონცენტრატის მოსამზადებლად:

საინფუზიო ხსნარის კონცენტრატის ფხვნილის თითოეული ფლაკონი შეიცავს 30 მგ პოლატუმბ ვედოტინს.

განზავების შემდეგ, თითოეული მლ შეიცავს 20 მგ პოლატუმბ ვედოტინს.

პოლივი 140 მგ ფხვნილი, საინფუზიო ხსნარისთვის განკუთვნილი კონცენტრატის მოსამზადებლად:

საინფუზიო ხსნარის კონცენტრატის ფხვნილის თითოეული ფლაკონი შეიცავს 140 მგ პოლატუმბ ვედოტინს.

განზავების შემდეგ, თითოეული მლ შეიცავს 20 მგ პოლატუმბ ვედოტინს.

პოლატუმბ ვედოტინი არის ანტისხეული-წამლის კონიუგატი რომელიც შედგება CD79b -ზე მიმართულ მონოკლონურ ანტისხეულებთან (რეკომბინანტული ჰუმანიზებული იმუნოგლობულინი G1 [IgG1], წარმოებულია ჩინური ზაზუნის საკვერცხის უჯრედებში რეკომბინანტული DNA ტექნოლოგიით) კოვალენტურად კონიუგირებული ანტი-მიტოზური აგენტის მონომეტილ აურისტატინ E (MMAE) -გან .

დამხმარე ნივთიერებების სრული ჩამონათვალისთვის იხილეთ თავი 6.1.

3. ფარმაცევტული ფორმა

ფხვნილი საინფუზიო ხსნარისთვის განკუთვნილი კონცენტრატის მოსამზადებლად (კონცენტრატის ფხვნილი).

თეთრიდან მონაცრისფრო მოთეთრო ლიოფილიზებული მასა

4. კლინიკური მონაცემები

4.1 თერაპიული ჩვენებები

პოლივი ნაჩვენებია კომბინაციაში ბენდამუსტინთან და რიტუქსიმაბთან ერთად, ზრდასრული პაციენტების სამკურნალოდ, რომლებსაც აქვთ მორეციდივე/რეფრაქტერული დიფუზური მსხვილ- B-უჯრედული ლიმფომა, (DLBCL) და რომლებიც არ არიან ჰემატოპოეტური ღეროვანი უჯრედების გადანერგვის კანდიდატები.

4.2 დოზირება და მიღების მეთოდი

პოლივი უნდა დაინიშნოს და მისი შეყვანა მოხდეს მხოლოდ ჯანდაცვის პროფესიონალის მეთვალყურეობით, რომელიც გამოცდილია კიბოთი დაავადებულთა დიაგნოსტიკასა და მკურნალობაში.

პოზოლოგია

პოლივის რეკომენდებული დოზაა 1.8 მგ/კგ ინტრავენური ინფუზიის სახით, ყოველ 21 დღეში ერთხელ, 6 ციკლის მანძილზე ბენდამუსტინთან და რიტუქსიმაბის პროდუქტებთან კომბინაციაში. შეიყვანეთ პოლივი, ბენდამუსტინი და რიტუქსიმაბის პროდუქტი ნებისმიერი თანმიმდევრობით, ყოველი ციკლის დღე 1-ზე. ბენდამუსტინის რეკომენდებული დოზა, პოლივისთან და რიტუქსიმაბის პროდუქტებთან ერთად შეყვანისას, არის 90 მგ/მ²/დღეში, დღეებზე 1 და 2. რიტუქსიმაბის პროდუქტის რეკომენდებული დოზაა 375 მგ/მ² ინტრავენურად, ყოველი ციკლის დღე 1-ზე. შეზღუდული კლინიკური გამოცდილების გამო, პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ 1,8 მგ / კგ პოლივით, საერთო დოზით >240 მგ, რეკომენდებულია საერთო დოზა არ აღემატებოდეს 240 მგ-ს თითოეული ციკლისას.

თუ პრემედიკაცია ჯერ არ ჩატარებულა, საჭიროა ანტიჰისტამინური და ანტიპირეტული საშუალებების შეყვანა პოლივის ინფუზიამდე.

დაგვიანებული ან გამოტოვებული დოზები

პოლივის დაგეგმილი დოზის გამოტოვების შემთხვევაში, მისი შეყვანა უნდა მოხდეს რაც შეიძლება დროულად და შემდგომში საჭიროა ინფუზიების განრიგის შესაბამისი შეცვლა/მპრგება, რათა დაცული იყოს დოზებს შორის 21 დღიანი ინტერვალი.

დოზის მოდიფიკაცია

პოლივის ინფუზიის სიჩქარე უნდა შენელდეს ან შეწყდეს, თუ პაციენტს განუვითარდა ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქცია. პოლივი უნდა შეწყდეს დაუყოვნებლივ და სამუდამოდ, თუ პაციენტს დაუფიქსირდა სიცოცხლისთვის საშიში რეაქცია.

პერიფერიული ნეიროპათიის დოზის მოდიფიკაციისთვის (ქვეთავი 4.4) იხილეთ ცხრილი 1 ქვემოთ.

ცხრილი 1 პოლივის დოზის მოდიფიცირება პერიფერიული ნეიროპათიის(PN) შემთხვევაში

PN სიმწვავე ნებისმიერი ცილის 1-ელ დღეს	დოზის მოდიფიცირება
ხარისხი 2–3	შეაჩერეთ პოლივის დოზირება პირველ ხარისხამდე ან მეტად გაუმჯობესებამდე $\leq$ ხარისხი 1. თუ მოხდა პირველ ხარისხამდე ან მეტად გაუმჯობესება ხარისხი ≤ 1 დღეზე 14 ან მანამდე, პოლივის შემდეგი ციკლი ჩაატარეთ ნაკლები დოზით -1.4 მგ/კგ. თუ დოზა უკვე მანამდე იყო შემცირებული 1.4 მგ/კგ-მდე, შეწყვიტეთ პოლივი თუ დღე 14-ზე ან მანამდე, არ მოხდა 1-ელ ხარისხამდე ან მეტად გაუმჯობესება ხარისხი ≤ 1, შეწყვიტეთ პოლივი.
ხარისხი 4	შეწყვიტეთ პოლივი

მიელოსუპრესიის შემთხვევაში დოზის მოდიფიკაციისთვის იხილეთ ცხრილი 2.

ცხრილი 2 პოლივის , ბენდამუსტინის და რიტუქსიმაზის დოზის მოდიფიცირება
მიელოსუპრესიის შემთხვევაში

მიელოსუპრესიის სიმძიმე ნებისმიერი ციკლის პირველ დღეს	დოზის მოდიფიცირება ¹
ხარისხი 3-4 ნეიტროპენია	შეაჩერეთ ყველა მკურნალობა მანამ, სანამ ANC არ აღდგება $> 1000 / \text{მკლ}$. თუ ANC აღდგება $> 1000 / \text{მიკროლიტრში}$ დღე 7-ზე ან მანამდე, განაახლეთ მკურნალობა ყოველგვარი დამატებითი დოზის შემცირების გარეშე. თუ ANC აღდგება $> 1000 / \text{მიკროლიტრში}$, დღე 7-ის შემდეგ: • განაახლეთ ყველა მკურნალობა ბენდამუსტინის დოზის შემცირებით $90 \text{ მგ} / \text{მ}^2$-დან $70 \text{ მგ} / \text{მ}^2$-მდე ან $70 \text{ მგ} / \text{მ}^2$-დან $50 \text{ მგ} / \text{მ}^2$-მდე. • თუ ბენდამუსტინის დოზა უკვე შემცირებულია $50 \text{ მგ} / \text{მ}^2$-მდე, შეწყვიტეთ ყველა მკურნალობა.
ხარისხი 3-4 თრომბოციტოპენია	შეაჩერეთ ყველა მკურნალობა მანამ, სანამ თრომბოციტების რიცხვი არ გახდება $> 75,000 / \text{მიკროლიტრში}$. თუ თრომბოციტების რიცხვი გახდება $> 75,000 / \text{მიკროლიტრში}$ დღეზე 7 ან მანამდე, განაახლეთ მკურნალობა დოზის შემცირების გარეშე. თუ თრომბოციტების აღდგენა მოხდა $> 75,000 / \text{მიკროლიტრში}$-ზე მეტად, დღე 7-ის შემდეგ: • განაახლეთ ყველა მკურნალობა ბენდამუსტინის დოზის შემცირებით $90 \text{ მგ} / \text{მ}^2$-დან $70 \text{ მგ} / \text{მ}^2$-მდე ან $70 \text{ მგ} / \text{მ}^2$-დან $50 \text{ მგ} / \text{მ}^2$-მდე. • თუ ბენდამუსტინის დოზა უკვე შემცირებულია $50 \text{ მგ} / \text{მ}^2$-მდე, შეწყვიტეთ ყველა მკურნალობა.

¹თუ პირველადი მიზეზი ლიმფომაა, ბენდამუსტინის დოზის შემცირება შეიძლება საჭირო არ იყოს.

ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების შემთხვევაში დოზირების მოდიფიკაციისთვის იხილეთ ცხრილი 3.

ცხრილი 3: პოლივის დოზის მოდიფიცირება ინფუზიასთან ასოცირებული რეაქციების გამო (IRRs)

IRR-ის სიმწვავე ნებისმიერი ციკლის 1-ელ დღეს	დოზის მოდიფიცირება
ხარისხი 1–3 IRR	შეაჩერეთ პოლივი და ჩაატარეთ დამხმარე თერაპია. პირველივე შემთხვევაში მე-3 ხარისხის კრეპიტაციის, გენერალიზებული ურტიკარიის და ბრონქოსპაზმის დროს, პერმანენტულად შეწყვიტეთ პოლივი. მე-2 ხარისხის განმეორებითი კრეპიტაციის ან ურტიკარიის შემთხვევაში, ან ნებისმიერი მე-3 ხარისხის სიმპტომის განმეორების შემთხვევაში, პერმანენტულად შეწყვიტეთ პოლივი. სხვა შემთხვევებში, სიმპტომების სრული აღაგების შემდეგ, ინფუზია შეიძლება განახლდეს შეწყვეტამდე არსებული სიჩქარის 50%-ით შემცირებული სიჩქარით. თუ ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები აღარ აღინიშნა, ინფუზიის სიჩქარე შეიძლება გაზრდილ იქნას 50 მგ/სთ ინკრემენტით, ყოველ 30 წუთში ერთხელ. შემდეგი ციკლის დროს პოლივის ინფუზია უნდა გაგრძელდეს 90 წუთი. თუ ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები არ აღინიშნა, შემდგომი ინფუზიები შეიძლება განხორციელდეს 30 წუთის მანძილზე. ყველა ციკლის წინ საჭიროა პრემედიკაცია.
ხარისხი 4 IRR	დაუყოვნებლივ შეაჩერეთ პოლივი. ჩაატარეთ დამხმარე თერაპია. პერმანენტულად შეწყვიტეთ პოლივი.

გამოყენება ცალკეულ/სპეციფიურ პოპულაციებში

ხანშიშესულები

პოლივის დოზის კორექცია არ არის საჭირო 65 წლისა და ზევით პაციენტებში (იხ. თავი 5.2).

თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება

პოლივის დოზის კორექცია არ არის საჭირო პაციენტებში კრეატინინის კლირენსით (CrCL) ≥ 30 მლ / წთ. შეზღუდული მონაცემების გამო, არ არის განსაზღვრული რეკომენდებული დოზა პაციენტებისთვის რომელთა CrCL < 30 მლ / წთ.

ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება

მოერიდეთ პოლივით მკურნალობას იმ პაციენტებისა, რომელთაც აქვთ ღვიძლის ფუნქციის საშუალო ან მძიმე დაქვეითება (ბილირუბინი მეტია ვიდრე $1.5 \times \text{ULN}$ (upper limit of normal - ნორმის ზედა ზღვარი)).

ღვიძლის ფუნქციის მსუბუქი დაქვეითების მქონე პაციენტებისათვის დოზის კორექცია საჭირო არ არის (ბილირუბინი მეტია ვიდრე ULN და ნაკლებია ან ტოლია $1.5 \times \text{ULN}$ -ის, ან AST მეტია ვიდრე ULN).

ღვიძლის მსუბუქი უკმარისობის მქონე შესწავლილ პოპულაციაში (განისაზღვრება როგორც AST ან ALT $> 1,0$ -დან $2,5 \times \text{ULN}$ ან საერთო ბილირუბინი $> 1,0$ -დან $1,5 \times \text{ULN}$), ადგილი ჰქონდა არაკონიუგირებული MMAE-ს ექსპოზიციის 40% -იან ზრდას, რაც კლინიკურად მნიშვნელოვნად არ ჩაითვალა.

პედიატრიული პოპულაცია

უსაფრთხოება და ეფექტურობა 18 წელზე ნაკლები ასაკის ბავშვებში და მოზარდებში დადგენილი არ არის. მონაცემები არ არის ხელმისაწვდომი.

მიღების წესი

პოლივი არის მოწოდებული ინტრავენური გამოყენებისთვის

პოლივის პირველი დოზის შეყვანა უნდა გაგრძელდეს 90 წუთის განმავლობაში. აუცილებელია პაციენტის მონიტორინგი ინფუზიასთან დაკავშირებულ რეაქციებზე ინფუზიის განმავლობაში და მინიმუმ 90 წუთის მანძილზე პირველი დოზის შეყვანის დასრულების შემდეგ.

თუ წინა ინექცია პაციენტმა კარგად აიტანა, პოლივის მომდევნო დოზის ინფუზია შეიძლება გაგრძელდეს 30 წუთი. ხოლო პაციენტის მონიტორინგი ინფუზიასთან ასოცირებული რეაქციებზე უნდა მოხდეს ინფუზიის მიმდინარეობისას და მისი დასრულების შემდეგ 30 წუთის მანძილზე მაინც.

პოლივი უნდა მომზადდეს და განზავდეს ასეპტიკური ტექნიკის გამოყენებით, ჯანდაცვის პროფესიონალის მეთვალყურეობის ქვეშ. ეს უნდა მოხდეს ინტრავენური ინფუზიის სახით, სპეციალური ინფუზიური სისტემის საშუალებით, რომლის შემადგენლობაში შედის სტერილური, არაპიროგენული, ცილების შებოჭვის დაბალი უნარის მქონე სისტემისშიდა ან დამატებითი ფილტრი (0,2 ან 0,22 მიკრომეტრის ფორების ზომით) და კათეტერი. პოლივი არ უნდა იქნას მიღებული ინტრავენურად დოზის ერთბაშად შეყვანის გზით ან ბოლუსის სახით.

მიღების დაწყებამდე სამკურნალო საშუალების მომზადებისა და განზავების შესახებ ინსტრუქციებისათვის იხილეთ ქვეთავი 6.6.

სიფრთხის ზომების მიღება პროდუქტის გამოყენებამდე

პოლივი შეიცავს ციტოტოქსიკურ კომპონენტს, რომელიც კოვალენტურად არის დაკავშირებული მონოკლონურ ანტისხეულზე. დაიცავით შესაბამისი მოხმარებისა და განკარგვა/განადგურების წესები (იხ. ქვეთავი 6.6).

4.3 წინააღმდეგ ჩვენებები

ჰიპერმგრძნობელობა აქტიური ნივთიერების ან 6.1 ქვეთავში ჩამოთვლილი რომელიმე დამხმარე ნივთიერების მიმართ.

აქტიური მძიმე ინფექციები (იხ. ქვეთავი 4.4)

4.4 გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები

მიკვლევადობა

ბიოლოგიური სამკურნალო საშუალებების მიკვლევადობის გაუმჯობესების მიზნით, მკაფიოდ უნდა იყოს აღრიცხული შეყვანილი პროდუქტის სავაჭრო დასახელება და სერიული ნომერი.

მიელოსუპრესია

მკურნალობის პირველივე ციკლიდან სერიოზული და მძიმედ გამოხატული ნეიტროპენია და ფებრილური ნეიტროპენია დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობენ პოლივით. პროფილაქტიკური მიზნით გრანულოციტების კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორის (G-CSF) შეყვანა საჭირო იყო კლინიკურ განვითარებაში და ზოგადად გასათვალისწინებელია მისი გამოყენება. პოლივით მკურნალობას შეიძლება ასევე თან ახლდეს მე-3 ან მე-4 ხარისხის თრომბოციტოპენია ან ანემია. პოლივის თითოეული დოზის მიღებამდე უნდა ჩატარდეს სისხლის საერთო ანალიზი. ლაბორატორიის მაჩვენებლების უფრო ხშირი მონიტორინგი და / ან პოლივის მიღების შეჩერება ან შეწყვეტა უნდა იქნას გათვალისწინებული მე-3 ან მე-4 ხარისხის ნეიტროპენიისა და / ან თრომბოციტოპენიის მქონე პაციენტებისთვის (იხ. ქვეთავი 4.2).

პერიფერიული ნეიროპათია (PN)

PN დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებიც პოლივით მკურნალობდნენ. PN დაფიქსირდა მკურნალობის პირველივე ციკლში და ყოველი მომდევნო დოზის მიღებასთან ერთად იზრდება მისი გამოვლენის რისკი. პაციენტებს, რომლებსაც პოლივით მკურნალობამდე აღენიშნებოდათ PN, შეიძლება განიცადონ ამ მდგომარეობის გაუარესება. პერიფერიული ნეიროპათია (PN), რომელიც ახლავს პოლივით მკურნალობას უპირატესად სენსორულია; თუმცა, შესაძლოა, ასევე, განვითარდეს მოტორული და სენსომოტორული ნეიროპათია. საჭიროა პაციენტების მონიტორინგი პერიფერიული ნეიროპათიის სიმპტომებზე, როგორიცაა ჰიპოესთეზია, ჰიპერესთეზია, პარესთეზია, დიზესთეზია, ნეიროპათიული ტკივილი, წვის შეგრძნება, კუნთების სისუსტე ან სიარულის დარღვევა. პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნებათ ნეიროპათიის ახალი ეპიზოდი, ან არსებულის გაუარესება, შეიძლება სჭირდებოდეთ დოზის გადადება, შემცირება ან საერთოდაც პოლივის მიღების შეწყვეტა (იხ. თავი 4.2).

ინფექციები

პოლივით ნამკურნალებ პაციენტებში დაფიქსირებულია ფატალური და/ან სერიოზული ინფექციები, მათ შორის ოპორტუნისტული ინფექციები, როგორიცაა პნევმონია (მათ შორის *Pneumocystis jirovecii* და სხვა სოკოვანი პნევმონია), ბაქტერიემია, სეფსისი, ჰერპესვირუსული ინფექცია და ციტომეგალოვირუსული ინფექცია (იხ. თავი 4.8). დაფიქსირდა ლატენტური ინფექციების რეაქტივაცია. მკურნალობის დროს პაციენტებმა უნდა აკონტროლონ ბაქტერიული, სოკოვანი ან ვირუსული ინფექციების ნიშნები და შესაბამისი სიმპტომების გამოვლენის შემთხვევაში მიმართონ ექიმს. ინფექციის საწინააღმდეგო პროფილაქტიკური ღონისძიებები უნდა იქნას გათვალისწინებული პოლივით მკურნალობის სრული კურსის განმავლობაში. პოლივი არ უნდა დაინიშნოს

აქტიური მძიმე ინფექციის მანიფესტაციის დროს. პოლივი და ნებისმიერი თანმხლები ქიმიოთერაპია უნდა შეწყდეს იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ სერიოზული ინფექციები.

ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი (HIV)

პოლივი არ არის შესწავლილი აივ (HIV)– ინფიცირებულ პაციენტებში. CYP3A ინჰიბიტორების პოლივთან ერთდროულად მიღებასთან დაკავშირებით იხილეთ ქვეთავი 4.5.

იმუნიზაცია

არ უნდა მოხდეს ცოცხალი ან ცოცხლად დასუსტებული ვაქცინებით აცრა პოლივით მკურნალობის პარალელურად. კვლევები არ ჩატარებულა იმ პაციენტებზე, რომლებსაც პოლივის კურსის ახლო პერიოდში ქონდათ მიღებული ცოცხალი ვაქცინები.

პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათია (PML)

PML დაფიქსირებულია პოლივით მკურნალობის დროს (იხ. ქვეთავი 4.8). საჭიროა პაციენტების მონიტორინგი ახალ ან გაუარესებულ ნევროლოგიურ, კოგნიტიურ და ქცევით სიმპტომებზე, რაც ახლავს PML-ის გამოვლინებას. PML -ზე ექვსი შემთხვევაში, შეაჩერეთ პოლივით და ყველა სხვა წამლით მკურნალობა და საერთოდ შეწყვიტეთ მკურნალობა, თუ დიაგნოზი დადასტურდა.

სიმსივნის ლიზისის სინდრომი (TLS)

პაციენტები, რომელთაც აღენიშნებათ დიდი ზომის სიმსივნური მასა და სწრაფად გამრავლებადი სიმსივნური უჯრედები, შესაძლოა სიმსივნის ლიზისის სინდრომის (TLS) მეტი რისკის ქვეშ აღმოჩნდნენ. საჭიროა პაციენტების მჭიდრო მონიტორინგი სიმსივნის ლიზისის სინდრომის (TLS) სამართავად.

ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები

პოლივმა შესაძლოა გამოიწვიოს ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები (IRRs), მათ შორის მძიმე ფორმით გამოხატულიც. აღწერილია მოგვიანებით განვითარებული რეაქციები, კერძოდ, პოლივის ინფუზიიდან 24 საათის შემდეგ. შეიყვანეთ ანტიჰისტამინური და ანტიპირეტული(სიცხის დამწვევი) საშუალებები პოლივის ინფუზიის დაწყებამდე და ინფუზიის პროცესში განახორციელეთ პაციენტის მჭიდრო მონიტორინგი. თუ ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქცია (IRR) განვითარდა, შეწყვიტეთ ინფუზია და განახორციელეთ სათანადო სამედიცინო მართვა. (იხ. ქვეთავი 4.2).

ემბრიო-ფეტალური ტოქსიურობა

მოქმედების მექანიზმზე დაყრდნობით პოლივიმ ორსულ ქალებში გამოყენებისას შეიძლება გამოიწვიოს ნაყოფის დაზიანება(იხ. თავი 5.3). ორსული ქალი გაფრთხილებული უნდა იქნას ნაყოფისათვის არსებული პოტენციური რისკის შესახებ.

რეპროდუქციული ასაკის ქალებმა უნდა გამოიყენონ ეფექტური კონტრაცეფციის მეთოდი პოლივით მკურნალობის განმავლობაში და ბოლო დოზის შეყვანიდან კიდევ სულ მცირე 9 თვის მანძილზე. (იხ. თავი 4.6). კაცებმა, რომელთაც ჰყავთ რეპროდუქციული პოტენციალის მქონე პარტნიორი ქალი, უნდა გამოიყენონ ეფექტური კონტრაცეფციის მეთოდი პოლივით მკურნალობის განმავლობაში და მისი ბოლო დოზის შეყვანიდან კიდევ სულ მცირე 6 თვის მანძილზე (იხ. თავი 4.6).

ნაყოფიერება

არაკლინიკურ კვლევებში გამოვლინდა რომ, პოლატუზუმამ ვედოტინმა გამოიწვია სათესლე ჯირკვლის ტოქსიური დაზიანება და შეიძლება ხელი შეუშალოს მამაკაცის რეპროდუქციული ფუნქციის და ნაყოფიერების ნორმალურ გამოვლინებას (იხ. ქვეთავი 5.3). ამიტომ, მამაკაცებისთვის, რომლებიც პოლივით მკურნალობენ, რეკომენდირებულია სპერმის ნიმუშების შენახვა მკურნალობის დაწყებამდე (იხ. ქვეთავი 4.6).

მოზრდილები

წინასწარ ნამკურნალები DLBCL-ის მქონე 151 პაციენტიდან, რომლებიც მკურნალობდნენ პოლივით ბენდამუსტინთან და რიტუქსიმამთან (BR) კომბინაციაში GO29365 კვლევაში, 103 (68%) იყო ≥ 65 წლის. ≥ 65 წლის პაციენტებში სერიოზული გვერდითი რეაქციების სიხშირე (55%) ისეთივეა, როგორც < 65 წლის (56%) პაციენტებში. პოლივის კლინიკურ კვლევებში არ არის ჩართული ≥ 65 წლის პაციენტების საკმარისი რაოდენობა იმის დასადგენად, პასუხობენ/რეაგირებენ თუ არა ისინი მკურნალობაზე სხვაგვარად ვიდრე ახალგაზრდა პაციენტები.

ღვიძლის ტოქსიურობა

პოლივით მკურნალობისას დაფიქსირდა ღვიძლის ტოქსიურობის სერიოზული შემთხვევები, რომლებიც ახასიათებს ჰეპატოცელულურ დაზიანებას, ტრანსამინაზებისა და / ან ბილირუბინის მომატების ჩათვლით (იხ. ქვეთავი 4.8). მკურნალობამდე (ადრე) ღვიძლის არსებულმა დაავადებებმა, ღვიძლის ძირითადი ფერმენტების მაჩვენებლების მომატებამ და თანმხლებმა სამკურნალო საშუალებებმა შეიძლება გაზარდონ რისკი. უნდა მოხდეს ღვიძლის ფერმენტებისა და ბილირუბინის დონის კონტროლი (იხ. ქვეთავი 4.2).

დამხმარე ნივთიერებები

აღნიშნული სამკურნალო საშუალება შეიცავს 1 მმოლ ნატრიუმზე ნაკლებ დოზას (23 მგ) თითო დოზაზე, ანუ არსებითად "თავისუფალია ნატრიუმისაგან".

4.5 ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

ადამიანებში არ ჩატარებულა პოლატუზუმამ ვიდოტინის სხვა მედიკამენტებთან ურთიერთქმედების კლინიკური კვლევები.

წამლის (პოლივის) ურთიერთქმედება თანმხლებ მედიკამენტებთან, რომლებიც არიან CYP3A4 ინჰიბიტორები, სუბსტრატები ან ინდუქტორები და ერთდროულად მისაღები მედიკამენტები, რომლებიც P-gp ინჰიბიტორებს წარმოადგენენ.

ფიზიოლოგიური თავისებურების საფუძველზე შექმნილი ფარმაკოკინეტიკური (PBPK) მოდელის სიმულაციაზე დაყრდნობით, პოლატუზუმაბ ვედოტინიდან გამოთავისუფლებულმა MMAE-მ, რომელიც წარმოადგენს CYP3A4 -ს და P-gp-ს ძლიერ ინჰიბიტორს (მაგ., კეტოკონაზოლი) შეიძლება გაზარდოს არაკონიუგირებული MMAE-ს კონცენტრაციის დროის მრუდის (AUC) ფართობი 48% -ით. საჭიროა სიფრთხილე პოლივით CYP3A4 ინჰიბიტორთან ერთდროული მკურნალობის შემთხვევაში. პაციენტები, რომლებიც პოლივთან ერთად იღებენ ძლიერ CYP3A4 ინჰიბიტორებს (მაგ., ბოცეპრევირი, კლარიტრომიცინი, კობიცისტატი, ინდინავირი, იტრაკონაზოლი, ნეფაზოდონი, ნელფინავირი, პოზაკონაზოლი, რიტონავირი, საქვინავირი, ტელაპრევირი, ტელიტრომიცინი, ვორიკონაზოლი) უნდა იმყოფებოდნენე მონიტორინგის ქვეშ ტოქსიკურობის ნიშნების გამოსავლენად.

არაკონიუგირებული MMAE არ ცვლის თანმხლები მედიკამენტების AUC-ს, რომლებიც წარმოადგენდნენ CYP3A4 სუბსტრატებს (მაგალითად, მიდაზოლამი).

ძლიერმა CYP3A4 ინდუქტორებმა (მაგ., რიფამპიცინი, კარბამაზეპინი, ფენობარბიტალი, ფენიტოინი, წმინდა იოანეს აბი [Hypericum perforatum]) შეიძლება შეამცირონ არაკონიუგირებული MMAE-ს ექსპოზიცია/ზემოქმედება.

რიტუქსიმაბისა და ბენდამუსტინის ურთიერთქმედება პოლატუზუმაბ ვედოტინთან

რიტუქსიმაბისა და ბენდამუსტინის ფარმაკოკინეტიკაზე გავლენას არ ახდენს პოლატუზუმაბ ვედოტინის თანადროული მიღება. თანმხლები რიტუქსიმაბი იწვევს ანტისხეულებით კონიუგირებული MMAE -ს (acMMAE) პლაზმური AUC-ის 24% -ით გაზრდას და არაკონიუგირებული MMAE-ს პლაზმური AUC-ის 37% -ით შემცირებას, რაც შეფასებულია პოპულაციური PK ანალიზით. დოზის კორექცია არ არის საჭირო. ბენდამუსტინი არ ახდენს გავლენას acMMAE -ს და არაკონიუგირებული MMAE-ს პლაზმურ AUC-ზე

4.6 ნაყოფიერება, ორსულობა და ლაქტაცია

შვილოსნობის უნარის მქონე ქალები / კონტრაცეფცია მამაკაცებსა და ქალებში

ქალები

შვილოსნობის უნარის მქონე ქალებმა პოლივით მკურნალობის მანძილზე და ბოლო დოზის მიღებიდან სულ მცირე კიდევ 9 თვის განმავლობაში, უნდა გამოიყენონ ეფექტური კონტრაცეფციის მეთოდი.

კაცები

მამაკაცებმა, რომლებსაც ჰყავთ შვილოსნობის უნარის მქონე პარტნიორი ქალები, უნდა გამოიყენონ ეფექტური კონტრაცეფციის მეთოდი პოლივით მკურნალობის დროს და ბოლო დოზის მიღებიდან სულ მცირე კიდევ 6 თვის მანძილზე

ორსულობა

ორსულ ქალებში არ არსებობს მონაცემები პოლივის გამოყენების შესახებ. ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა რეპროდუქციული ტოქსიურობა (იხ. ქვეთავი 5.3). მოქმედების მექანიზმისა და არაკლინიკური კვლევების საფუძველზე, პოლატუზუმაბ ვედოტინი შეიძლება იყოს საზიანო ნაყოფისთვის, როდესაც ის შეჰყავთ ორსულ ქალში. მშობიარობის უნარის მქონე ქალებში მკურნალობის დაწყებამდე უნდა შემოწმდეს ორსულობის სტატუსი. პოლივი არ არის რეკომენდებული ორსულობის დროს და შვილოსნობის უნარის მქონე ქალებში, რომლებიც არ იყენებენ კონტრაცეფციას, თუ დედისთვის პოტენციური სარგებელი არ აღემატება ნაყოფის პოტენციურ რისკს.

ძუძუთი-კვება

არ არის ცნობილი, გამოიყოფა თუ არა პოლატუზუმაბ ვიდოტინი ან მისი მეტაბოლიტები ადამიანის დედის რძეში. არ შეიძლება გამოირიცხოს ძუძუთი კვების რისკი ბავშვისთვის. ქალებმა უნდა შეწყვიტონ ძუძუთი კვება პოლივით მკურნალობის დროს და ბოლო დოზის მიღებიდან სულ მცირე 3 თვის განმავლობაში.

ნაყოფიერება

არაკლინიკურ გამოკვლევებში, პოლატუზუმაბმა ვიდოტინმა გამოიწვია სათესლე ჯირკვლის ტოქსიურობა და შეიძლება ხელი შეუშალოს მამაკაცის რეპროდუქციულ ფუნქციას და ნაყოფიერებას (იხ. თავი 5.3).

ამიტომ, მამაკაცებისთვის, რომლებიც ამ მედიკამენტებით მკურნალობენ, რეკომენდებულია სპერმის ნიმუშების შენარჩუნება და შენახვა მკურნალობის დაწყებამდე. მამაკაცებს, რომლებიც პოლივით მკურნალობენ, ურჩევენ, არ დაგეგმონ ბავშვის ჩასახვა მკურნალობის დროს და ბოლო დოზის მიღებიდან 6 თვემდე პერიოდში.

4.7 გავლენა ავტომობილის მართვისა და მანქანა-დანადგარების გამოყენების უნარზე

პოლივი მცირე გავლენას ახდენს ავტომობილის მართვისა და მანქანა-დანადგარების გამოყენების უნარზე. IRRs, PN, დაღლილობა და თავბრუსხვევა შეიძლება გამოვლინდეს პოლივით მკურნალობის დროს (იხ. თავები 4.4 და 4.8)

4.8 არასასურველი ეფექტები

უსაფრთხოების პროფილის შეჯამება

მთლიანობაში პოლივის კლინიკური განვითარების პროგრამის ფარგლებში, სავარაუდოდ, 1429 პაციენტმა ჩაიტარა პოლივით მკურნალობა. ამ ნაწილში აღწერილი წამლის გვერდითი რეაქციები (ADR) გამოვლენილია მკურნალობის დროს და DLBCL -ის მქონე პაციენტების (n = 151) შემდგომი მეთვალყურეობის პერიოდში, რომელთაც ადრე ჩატარებული ჰქონდათ თერაპიული კურსი მთავარი კლინიკურ კვლევაში GO29365. პროგრამა მოიცავდა პაციენტებს მოსამზადებელ ფაზაში (n = 6), რანდომიზებულ პაციენტებს (n = 39) და გაფართოებული კოჰორტის პაციენტებს (n = 106), რომლებიც იღებდნენ პოლივს პლიუს BR და შედეგები დარდებოდა რანდომიზებულ პაციენტებს (n = 39), რომლებიც იღებდნენ მხოლოდ BR-ს. სამკურნალო ჯგუფში ჩართულმა პაციენტებმა მიიღეს საშუალოდ მკურნალობის 5 ციკლი, ხოლო შესადარებელ ჯგუფში რანდომიზებულმა პაციენტებმა მიიღეს საშუალოდ მკურნალობის 3 ციკლი.

კვლევა, რომელშიც ჩართული იყვნენ პაციენტები რეციდივული ან რეფრაქტერული DLBCL-ით, მოიცავდა ერთჯგუფიან უსაფრთხოების შესწავლას პოლივის კომბინაციისა ბენდამუსტინთან და რიტუქსიმაბის პროდუქტთან (BR)(n = 6), რასაც მოსდევდა ღია რანდომიზაცია პოლივისა და BR-ის კომბინაციით მკურნალობის ან მხოლოდ BR-ით მკურნალობის ჯგუფში (n = 39 თითოეულ ჯგუფში).

ყველაზე ხშირად დაფიქსირებული ($\geq 30\%$) ADR (წამლის გვერდითი რეაქციები) პაციენტებში, რომლებიც პოლივით მკურნალობდნენ BR– თან ერთად, იყო ანემია (31,8%), თრომბოციტოპენია (32,5%), ნეიტროპენია (45,7%), დიარეა (35,8%), გულისრევა (33,1%) და პერიფერიული ნეიროპათია (30,5%). სერიოზული გვერდითი რეაქციები დაფიქსირდა პოლივს პლუს BR– ით ნამკურნალები პაციენტების 42,4% –ში. პაციენტთა $> 5\%$ -ში გამოვლენილი სერიოზული გვერდითი რეაქციები მოიცავდა ფებრილურ ნეიტროპენიას (10,6%), სეფსისს (9,9%), IRR (11,3%), პნევმონიას (8,6%) და პირექსიას (7,9%).

ADR რომელმაც განაპირობა პაციენტთა $> 5\%$ -ში მკურნალობის რეჟიმის შეწყვეტა იყო თრომბოციტოპენია (6.0%).

კლინიკური კვლევებიდან მიღებული ADR– ების ჩამონათვალი

წამლის გვერდითი რეაქციები (ADRs), ჩამოთვლილია პაციენტისთვის კლინიკური მნიშვნელობის მქონე ორგანოთა კლისიფიკაციაზე(SOC) დაფუძნებული MedDRA -ს სისტემის მიხედვით და კატეგორიზაცია ეფუძნება მოწოდებულ სიხშირეს. თითოეული გვერდითი მოვლენისთვის (ADR) სიხშირეები განისაზღვრება როგორც: ძალიან ხშირი ($\geq 1/10$), ხშირი ($\geq 1/100$ -დან $< 1/10$ -მდე) არც ისე ხშირი ($\geq 1/1,000$ -დან $< 1/100$ -მდე), იშვიათი($>1/10,000$ დან $<1/1,000$) ან ძალიან იშვიათი ($<1/10,000$). თითოეული სიხშირის ჯგუფში გვერდითი რეაქციები წარმოდგენილია სერიოზულობის შემცირების თანმიმდევრობით.

ცხრილი 4 გვერდითი რეაქციების (ADRs) შეჯამება , რომლებიც დაფიქსირდა

მორეციდივე ან რეფრაქტორული DLBCL -ის მქონე პაციენტებში პოლივის

პლიუს ბენდამუსტინით ნამკურნალებ ჯგუფში

ინფექციები და ინვაზიები	
ძალიან ხშირი	სეფსისი, პნევმონია ^ა , ზედა სასუნთქი გზების ინფექცია
ხშირი	ჰერპესის ვირუსის ინფექცია ^ა , ციტომეგალოვირუსის ინფექცია
სისხლის და ლიმფური სისტემის დარღვევები	
ძალიან ხშირი	ფებრილური ნეიტროპენია, ნეიტროპენია, თრომბოციტოპენია, ანემია, ლეიკოპენია, ლიმფოპენია
ხშირი	პანციტოპენია
მეტაბოლიზმი და კვების დარღვევები	
ძალიან ხშირი	ჰიპოკალიემია, მადის დაქვეითება
ხშირი	ჰიპოკალციემია, ჰიპოალბუმინემია
ნერვული სისტემის დარღვევები	
ძალიან ხშირი	პერიფერიული ნეიროპათია, თავბრუსხვევა
ხშირი	სიარულის დარღვევა, პარესთეზია, ჰიპოესთეზია
მხედველობის დარღვევები	
ხშირი	მხედველობის დაბინდება
რესპირატორული, გულმკერდის და შუასაყარის დარღვევები	
ძალიან ხშირი	ხველა
ხშირი	პნევმონიტი
კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დარღვევები	
ძალიან ხშირი	დიარეა, გულისრევა, ყაზიობა, პირღებინება, მუცლის ტკივილი
ხშირი	ზედა მუცლის ტკივილი
კანისა და კანქვეშა ქსოვილის დარღვევები	
ხშირი	ქავილი
კუნთოვანი და კუნთოვანი დარღვევები	
ხშირი	ართრალგია
ზოგადი დარღვევები და ადმინისტრაციის პირობები	
ძალიან ხშირი	დაღლილობა, პირექსია, ასთენია
ხშირი	შემცივნება

გამოკვლევები	
ძალიან ხშირი	წონის შემცირება
ხშირი	ტრანსამინაზას მომატება, ლიპაზის მომატება, ჰიპოფოსფატემია
დაზიანება, მოწამვლა და პროცედურული გართულებები	
ძალიან ხშირი	ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები

^a ADR (გვერდითი რეაქციები), რომელიც მოიცავს მოვლენას ფატალური გამოსავლით, არახშირი, იშვიათი და ძალიან იშვიათი ADRs: არ დაფიქსირდა არცერთი

შერჩეული არასასურველი რეაქციების აღწერა

პოლივის პლიუს BR-ის ჯგუფში, მე-3 ხარისხის ან უფრო მაღალი ხარისხის ნეიტროპენია, თრომბოციტოპენია და ანემია დაფიქსირდა პაციენტების 40,4%, 25,8% და 12,6% -ში შესაბამისად.

მიელოსუპრესია

პოლივის პლიუს BR-ის ჯგუფში პაციენტთა 4% -მა შეწყვიტა პოლივით მკურნალობა ნეიტროპენიის გამო, ხოლო ჯგუფში სადაც იღებდნენ მხოლოდ BR-ს, პაციენტთა 2,6% -მა შეწყვიტა მკურნალობა ნეიტროპენიის გამო. თრომბოციტოპენიის გამო მკურნალობის შეწყვეტა მოუხდა პაციენტთა 7,9% -ს პოლივის პლიუს BR-ის ჯგუფში და 5,1% პაციენტებში დადგა იგივე საჭიროება მხოლოდ BR-ის ჯგუფში. არცერთ პაციენტს არ შეუწყვეტია მკურნალობა ანემიის გამო არც პოლივი პლიუს BR-ის ჯგუფში და არც მხოლოდ BR-ის ჯგუფში.

პერიფერიული ნეიროპათია (PN)

პოლივის პლიუს BR-ის ჯგუფში, 1-ლი ხარისხის PN და მე-2 ხარისხის PN დაფიქსირდა პაციენტების 15,9% და 12,6% -ში შესაბამისად. BR-ის ჯგუფში, 1 და 2 ხარისხის PN შემთხვევები დაფიქსირდა პაციენტების 2,6% და 5,1% -ში, შესაბამისად. დაფიქსირდა ერთი მე-3 ხარისხის PN მოვლენა პოლივის პლიუს BR-ის ჯგუფში და არცერთ პაციენტს არ გამოუვლინდა PN მოვლენა მხოლოდ BR-ის ჯგუფში. მე-4-5 ხარისხის PN მოვლენა არ გამოვლენილა არც პოლივის პლიუს BR-ის ჯგუფში და არც BR-ის ჯგუფში. პაციენტთა 2,6% -მა შეწყვიტა პოლივით მკურნალობა PN-ს გამო და პაციენტთა 2,0% -ს დასჭირდა პოლივის დოზის შემცირება PN-ის გამო. BR-ის ჯგუფში არცერთ პაციენტს არ შეუწყვეტია მკურნალობა ან არ ჰქონდა დოზის შემცირების საჭიროება PN-ის გამო. პოლივის პლიუს BR-ის ჯგუფში, PN-ის პირველი შემთხვევის დაწყების საშუალო დრო იყო 1,6 თვე, ამასთან PN მოვლენების მქონე პაციენტების 39,1% -ში დაფიქსირდა მოვლენის აღგება.

ინფექციები

ინფექციები, პნევმონიისა და სხვა სახის ინფექციების ჩათვლით, დაფიქსირდა პოლივის პლიუს BR-ის ჯგუფში პაციენტების 48,3% -ში და მხოლოდ BR-ის ჯგუფში კი პაციენტების 51,3% -ში. პოლივის პლიუს BR-ის ჯგუფში სერიოზული ინფექციები დაფიქსირდა პაციენტების 27,2% -ში და ფატალური ინფექციები კი 6,6% -ში. BR-ის ჯგუფში სერიოზული ინფექციები დაფიქსირდა პაციენტთა 30,8% -ში და ფატალური ინფექციები კი დაფიქსირდა პაციენტების 10,3% -ში. ოთხმა პაციენტმა (2,6%) პოლივის პლიუს BR-ის ჯგუფში მკურნალობა შეწყვიტეს ინფექციის გამო, ხოლო 2 პაციენტს მოუხდა თერაპიის შეჩერება (5,1%) BR-ის ჯგუფში.

პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათია (PML)
PML– ის ერთი შემთხვევა, რომელიც ფატალური აღმოჩნდა, გამოვლინდა ერთ პაციენტში, რომელიც მკურნალობდა პოლივი პლუს ბენდამუსტინით და ობინუტუზუმებით. ამ პაციენტს იქამდე ჩატარებული ჰქონდა თერაპიის სამი წინასწარი ხაზი, რომელიც მოიცავდა ანტი CD20 ანტისხეულებით თერაპიას.

ჰეპატოტოქსიურობა

სხვა კვლევაში, ღვიძლის სერიოზული ტოქსიურობის ორი შემთხვევა (ჰეპატოცელულარული დაზიანება და ღვიძლის სტეატოზი) დაფიქსირდა და იყო შექცევადი.

კუჭ-ნაწლავის ტოქსიურობა

კუჭ-ნაწლავის ტოქსიურობის შემთხვევები დაფიქსირდა პოლივის პლუს BR– ის ჯგუფის პაციენტების 72.8% -ში, ხოლო BR– ის ჯგუფში იგივე მოვლენა აღინიშნა პაციენტების 66.7% -ში. შემთხვევათა უმეტესობა იყო 1-2 ხარისხის, ხოლო 3-4 ხარისხის შემთხვევები დაფიქსირდა პოლივის პლუს BR-ის ჯგუფის პაციენტების 16.5% -ში, რაც შეეხება BR-ის ჯგუფს, იგივე მოვლენა დაფიქსირდა 12.9% პაციენტებში. კუჭ-ნაწლავის ტოქსიურობის ყველაზე გავრცელებული მოვლენები იყო დიარეა და გულისრევა.

საექვო გვერდითი რეაქციების შესახებ შეტყობინება

ძალზედ მნიშვნელოვანია საექვო გვერდითი რეაქციების თაობაზე შეტყობინების გადაცემა წამლის შესახებ ავტორიზაციის (ბაზარზე გატანის ნებართვის) მიღების შემდეგ. ეს საშუალებას იძლევა გავაგრძელოთ სამკურნალო საშუალების სარგებლის / რისკის ბალანსის მონიტორინგი. ჯანდაცვის პროფესიონალებს სთხოვენ შეატყობინონ ნებისმიერი საექვო გვერდითი რეაქციის შესახებ ანგარიშგების ეროვნული სისტემის მეშვეობით.

4.9 ჭარბი დოზირება

დოზის გადაჭარბების გამოცდილება არ არსებობს ადამიანის კლინიკურ კვლევებში. დღემდე შემოწმებული ყველაზე მაღალი დოზაა 2.4 მგ / კგ ინტრავენური ინფუზიის სახით; ეს ასოცირდება PN მოვლენების უფრო მაღალ სიხშირესთან და სიმძიმესთან. პაციენტებს, რომლებმაც პოლივის გადაჭარბებული დოზა მიიღეს, დაუყოვნებლივ უნდა შეწყვიტონ ინფუზია და უნდა მოხდეს მათი მჭიდრო კონტროლი.

5. ფარმაკოლოგიური თვისებები

5.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები

ფარმაკოთერაპიული ჯგუფი: ანტინეოპლასტიური საშუალებები; სხვა
ანტინეოპლასტიური საშუალებები; მონოკლონური ანტისხეულები ATC კოდი: L01XC37

მოქმედების მექანიზმი

პოლატუზუმაბ ვედოტინი არის CD79b-მიმართული ანტისხეული-წამლის კონიუგატი, რომელიც შერჩევითად მიმართავს ძლიერ ანტიმიტოზურ აგენტს (monomethyl auristatin E,

ანუ MMAE) B უჯრედებისკენ, რაც იწვევს ავთვისებიანი B- უჯრედების განადგურებას. პოლატუზუმაბ ვედოტინის მოლეკულა შეიცავს MMAE -ს, რომელიც კოვალენტურად არის დაკავშირებული ჰუმანიზებულ იმუნოგლობულინი G1-ს მონოკლონურ ანტისხეულებთან ადვილადმოცილებადი ლინკერის მეშვეობით. მონოკლონური ანტისხეული მაღალი აფინურობითა და შერჩევითობის პრინციპით ებმის CD79b-ს, რომელიც წარმოადგენს B-უჯრედის ზედაპირული რეცეპტორის კომპონენტს. CD79b ექსპრესია ხდება B ხაზის უჯრედებში, როგორც ნორმალურ (პლაზმური უჯრედების გამოკლებით) ისე ავთვისებიან B უჯრედებში ; იგი ექსპრესირდება დიფუზური დიდი B უჯრედული ლიმფომის უჯრედების $> 95\%$ -ში. CD79b-თან დაკავშირების შემდეგ, პოლატუზუმაბ ვედოტინი ინტერნალიზდება, ხოლო ლინკერი მოშორდება ლიზოსომური პროტეაზების მეშვეობით, რათა მოხდეს MMAE უჯრედში გადასვლა. MMAE უკავშირდება მიკროტუბულებს და კლავს გამრავლებად უჯრედებს მათი დაყოფის დათრგუნვისა და აპოპტოზის ინდუქციის გზით.

ფარმაკოდინამიკური მოქმედება

გულის ელექტროფიზიოლოგია

პოლატუზუმაბ ვედოტინი არ იწვევს საშუალო QTc ინტერვალის კლინიკურად რელევანტურ გახანგრძლივებას, რაზეც მიუთითებს ორი ღია კვლევის ეკგ მონაცემები , რეკომენდებული დოზით მიღებისას პაციენტებში, რომელთაც აქვთ ადრე ნამკურნალევი B-უჯრედული ავთვისებიანი სიმსივნე.

კლინიკური ეფექტურობა და უსაფრთხოება

პოლივის ეფექტურობა შეფასდა საერთაშორისო, მულტიცენტრულ, ღია კვლევაში (GO29365), რომელიც მოიცავდა 80 პაციენტისაგან შემდგარ რანდომიზებულ ჯგუფს, რომლებიც ადრე მკურნალობდნენ DLBCL- ს. პაციენტების შერჩევა ხდებოდა 1:1 შეფარდებით, რომ მიეღოთ პოლივის პლიუს BR (ბენდამუსტინი) ან მხოლოდ BR ექვსი 21-დღიანი ციკლის სახით. პაციენტები სტრატეფიცირებულნი იყვნენ პასუხების ხანგრძლივობით ბოლო მკურნალობაზე ≤ 12 თვე ან > 12 თვე.

კვლევაში დასაშვები პაციენტები არ იყვნენ აუტოლოგური ღეროვანი უჯრედების გადანერგვის კანდიდატები (HSCT) და ჰქონდათ რეციდივის ეპიზოდი ან გამოუვლინდათ რეფრაქტერული დაავადება მინიმუმ ერთი სისტემური ქიმიოთერაპიის სქემის მიღების შემდეგ. კვლევამ გამოირჩხა პაციენტები, რომელთაც აღენიშნებათ წინასწარი ალოგენური HSCT, ცენტრალური ნერვული სისტემის ლიმფომა, ტრანსფორმირებული ინდოლენტური ლიმფომა, მე-3 ხარისხის FL, გულსისხლძარღვთა ან ფილტვის მნიშვნელოვანი დაავადებები, აქტიური ინფექციები, AST ან ALT $> 2.5 \times \text{ULN}$ ან საერთო ბილირუბინი $\geq 1.5 \times \text{ULN}$, კრეატინინი $> 1.5 \times \text{ULN}$ (ან CrCl < 40 მლ/წთ), რაც არ არის გამოწვეული ძირითადი ლიმფომით.

პოლივის შეყვანა ხდებოდა ინტრავენური ინფუზიის გზით დოზით 1.8 მგ/კგ 1-ლი ციკლის მე-2 დღეზე და მე-2-6 ციკლების 1-ელ დღეზე. ბენდამუსტინი დოზით 90 მგ/მ² დღეში შეიყვანებოდა ინტრავენურად 1-ლი ციკლის მე-2 და მე-3 დღეზე და 2-6 ციკლების 1-ელ და მე-2 დღეზე. რიტუქსიმაბი დოზით 375 მგ/მ² შეიყვანებოდა 1-6 ციკლების 1-ელ დღეს.

80 პაციენტიდან, რომლებიც რანდომულად შეირჩნენ რომ მიეღოთ პოლივი პლიუს BR (n = 40) ან მხოლოდ BR (n = 40), უმეტესობა იყო თეთრკანიანი (71%) და მამაკაცი (66%). პაციენტთა საშუალო ასაკი იყო 69 წელი (დიაპაზონი: 30 - 86 წელი). 80 პაციენტიდან 64-ს (80%) ჰქონდა ECOG -ის ქულა (PS) 0 - 1 და 80 პაციენტიდან 14 პაციენტს (18%) ჰქონდა ECOG PS 2. პაციენტების უმეტესობას (98%) ჰქონდა DLBCL, რომელიც სხვაგვარად არ არის სპეციფიური (NOS). საერთო ჯამში, პაციენტთა 48% -ს ჰქონდა გააქტიურებული B-უჯრედული (ABC) DLBCL და 40% -ს ჰქონდა გერმინაციული ცენტრის B-უჯრედულის მსგავსი (GCB) DLBCL-ი. ძირითადი მიზეზების მქონე პაციენტები არ იყვნენ HSCT-ისთვის შესაფერისი კანდიდატები, ამ მიზეზებს შორისაა ასაკი (40%), სასიცოცხლო დანიშნულების თერაპიაზე არასაკმარისი პასუხი (26%) და მკურნალობამდე ჩატარებული უშედეგო გადანერგვის შემთხვევები (20%). წინასწარ ჩატარებული თერაპიული კურსების საშუალო რაოდენობა იყო 2 (დიაპაზონი: 17), პაციენტების 29% (n = 23) იღებდა წინასწარი თერაპიის ერთ კურსს, 25% (n = 20) იღებდა 2 კურსს და 46% (n = 37) 3 ან მეტი წინასწარი თერაპიის კურსს. რანდომიზებული II ფაზის pola + BR ჯგუფში ერთი პაციენტის გარდა, არცერთ პაციენტს არ ჰქონდა მიღებული ბენდამუსტინის მკურნალობა იქამდე. პაციენტთა 80% -ს ჰქონდა რეფრაქტორული დაავადება.

პაციენტებისთვის, რომლებმაც მიიღეს პოლატუზუმაბ ვედოტინი პლიუს BR და შეფასდა მათი CD3 + ლიმფოციტების რაოდენობა, აღმოჩნდა რომ CD3 + ლიმფოციტების აბსოლუტური რაოდენობა იყო > 200 უჯრედი / მკლ 95%, 79% და 83% -ში პაციენტებში რომელთაც ჩატარდათ ანალიზი თერაპიის დაწყებამდე (n = 134), მკურნალობის დასრულებისას (n = 72) და მკურნალობის დასრულებიდან 6 თვის შემდეგ (n = 18) შესაბამისად.

კვლევის ძირითადი საბოლოო წერტილი იყო სრული პასუხის (CR) მაჩვენებელი მკურნალობის ბოლოს (მე -6 ციკლის პირველი დღიდან 6-8 კვირის შემდეგ), რაც შეფასებულია PET-CT- კვლევით დამოუკიდებელი მიმოხილვის კომიტეტის მიერ (IRC).

ცხრილი 5 კვლევაში G029365 ეფექტურობის შეჯამება პაციენტებში რომლებსაც წინასწარ აქვთ ჩატარებული DLBCL -ის მკურნალობა

	პოლივი + ბენდამუსტინი + რიტუქსიმაბი N = 40	ბენდამუსტინი + რიტუქსიმაბი N = 40
დაკვირვების საშუალო დრო 22 თვე		
პირველადი სამიზნე		
სრული რეაგირების მაჩვენებელი * (IRC შეფასებულია) მკურნალობის ბოლოს ** მოპასუხეები(%) განსხვავება პასუხის მაჩვენებელში (%) [95% CI] p-მნიშვნელობა (CMH chi-squared test***)	16 (40.0) 22.5 [2.6, 40.2] 0.0261	7 (17.5)
ძირითადი მეორადი და სამიზნე სამიზნეები		
პასუხის ხანგრძლივობა (INV-assessed) პაციენტთა რაოდენობა, რომლებიც შედიან ანალიზში პაციენტების რაოდენობა გართულებებით (%) საშუალო DOR (95% CI), თვეები HR [95% CI] p-მნიშვნელობა (Log-Rank test, stratified***)	28 17 (60.7) 10.3 (5.6, NE) 0.44 [0.20, 0.95] 0.0321	13 11 (84.6) 4.1 (2.6, 12.7)
საერთო რეაგირების მაჩვენებელი * (INV- შეფასებულია) მკურნალობის ბოლოს ** მოპასუხეები (%) (CR, PR) განსხვავება პასუხის მაჩვენებელში (%) [95% CI] p-მნიშვნელობა (CMH chi-squared test***) სრული პასუხი (%) (CR) განსხვავება პასუხის მაჩვენებელში (%) [95% CI] p-მნიშვნელობა (CMH chi-squared test***) ნაწილობრივი პასუხი (%) (PR) 95% CI Clopper-Pearson	19 (47.5) 30.0 [9.5, 47.4] 0.0036 17 (42.5) 27.5 [7.7, 44.7] 0.0061 2 (5.0) [0.6, 16.9]	7 (17.5) 6 (15.0) 1 (2.5) [0.06, 13.2]
ზოგადი რეაგირების საუკეთესო შეფასება * (INV- შეფასებულია) მოპასუხეები (%) (CR, PR) განსხვავება პასუხის მაჩვენებელში (%) [95% CI] სრული პასუხი (%) (CR) 95% CI Clopper-Pearson	28 (70.0) 37.5 [15.6, 54.7] 23 (57.5) [40.9, 73.0]	13 (32.5) 8 (20.0) [9.1, 35.7]

	პოლივი + ბენდამუსტინი + რიტუქსიმაბი N = 40	ბენდამუსტინი + რიტუქსიმაბი N = 40
	დაკვირვების საშუალო დრო 22 თვე	
ნაწილობრივი რეაგირება (%) (PR) 95% CI Clopper-Pearson	5 (12.5) [4.2, 26.8]	5 (12.5) [4.2, 26.8]

CI: სარწმუნოების ინტერვალი; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: სრული პასუხი; DOR: Duration of Response; HR: რისკის კოეფიციენტი; INV: მკვლევარი; IRC: Independent Review Committee; NE: არ ფასდება; PR: ნაწილობრივი პასუხი

*PET-CT დამყარებული პასუხი ლუგანოს მოდიფიცირებული 2014 კრიტერიუმებით: ძვლის ტვინის PET-CT CR დასტურის საჭიროება. PET-CT PR საჭიროება PET და CT კრიტერიუმებით ურთიერთშეთანხმებით.

** მკურნალობის დამთავრება განისაზღვრებოდა როგორც 6-8 კვირა 6 ციკლის 1-ლი დღიდან, ან კვლევის ბოლო მკურნალობიდან.

*** სტრატეფიცირება ხდებოდა პასუხის ხანგრძლივობის მიხედვით უშუალოდ მკურნალობამდე (≤ 12 თვე vs > 12 თვე)

საერთო გადარჩენადობა (OS) იყო საძიებო საბოლოო სამიზნე, რომელიც არ იყო 1-ლი ტიპის ცდომილებით გაკონტროლებული. პოლივისა და BR კომბინაციის ჯგუფში საშუალო საერთო გადარჩენადობა (OS) იყო 12.4 თვე (95% CI: 9.0, NE) vs 4.7 თვე (95% CI: 3.7, 8.3) საკონტროლო ჯგუფში. OS HR– სთვის დაუზუსტებელი შეფასება იყო 0,42. საბაზისო კოვარიაციების გავლენის აღრიცხვისას OS HR დაფიქსირდა 0.59-ის ნიშნულით. კოვარიაციებში შედიოდა პირველადი რეფრაქტერული სტატუსი, წინასწარ ჩატარებული თერაპიის კურსების რაოდენობა, IPI და ღეროვანი უჯრედების წინასწარი გადანერგვა.

მკვლევარის მიერ შეფასებული პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენადობის მაჩვენებელი (PFS) იყო საძიებო სამიზნე, რომელიც არ კონტროლდებოდა ტიპის 1 შეცდომით. საშუალო PFS პოლივის დამატებული BR(ბენდამუსტინი) ჯგუფში იყო 7.6 თვე (95% CI: 6.0, 17.0) მაშინ, როცა საკონტროლო ჯგუფში შეადგენდა 2.0 თვეს (95% CI: 1.5, 3.7). PFS HR– ის დაუზუსტებელი შეფასება 0,34 იყო.

იმუნოგენურობა

ისევე როგორც ყველა თერაპიული ცილის გამოყენებისას, იმუნური პასუხი შესაძლოა გამოვლინდეს პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობენ პოლატუზუმაბ ვედოტინით. GO29365 კვლევის ყველა ჯგუფში, 134 პაციენტიდან 8 (6,0%) შემთხვევაში დადებითი აღმოჩნდა პოლატუზუმაბის ვედოტინის საწინააღმდეგო ანტისხეულების მიმართ ტესტი, რომელიც შესრულდა საწყისი ეტაპიდან ერთი ან მეტი დროის მონაკვეთში. შვიდი კლინიკური კვლევის შედეგების საფუძველზე ცნობილია რომ, 536 პაციენტიდან 14 (2,6%) პაციენტში დაფიქსირდა დადებითი პასუხი პოლატუზუმაბ ვედოტინის ანტისხეულების ტესტზე, რომელიც შესრულდა საწყისი ეტაპიდან ერთი ან მეტი დროის მონაკვეთში. ანტი-პოლატუზუმაბ ვიდოტინის ანტისხეულების ტესტზე დადებითი პაციენტების შეზღუდული რაოდენობის გამო, არ შეიძლება გაკეთდეს საფუძვლიანი დასკვნა თუ რა გავლენა აქვს მედიკამენტის ეფექტურობასა ან უსაფრთხოებაზე ორგანიზმის იმუნოგენურ თვისებებს.

იმუნოგენობის ანალიზის შედეგები მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული რამდენიმე ფაქტორზე, მათ შორის, ანალიზის სენსიტიურობასა და სპეციფიურობაზე, ანალიზის მეთოდოლოგიაზე, ნიმუშის დამუშავებაზე, ნიმუშის შეგროვების დროზე, თანმხლებ მედიკამენტებზე და ძირითად დაავადებაზე. ამ მიზეზების გამო, პოლატუზუმაბ

ვედოტინის ანტისხეულების შემთხვევების შედარება სხვა პროდუქტების ანტისხეულების შემთხვევებთან შეიძლება იყოს მცდარი.

პედიატრიული პოპულაცია

ევროპის წამლის სააგენტომ უარი თქვა პოლივის კვლევის შედეგების წარდგენის ვალდებულებაზე მწიფე- B-უჯრედული ნეოპლაზიების მქონე პედიატრიული პოპულაციის ყველა ქვეჯგუფში (იხილეთ პედიატრიული გამოყენების შესახებ ინფორმაციისთვის ქვეთავი 4.2).

აღნიშნულ სამკურნალო პროდუქტს ავტორიზაცია მიღებული ჰქონდა ე.წ. "პირობითი დამტკიცების" სქემით. ეს ნიშნავს, რომ საჭიროა ამ სამკურნალო პროდუქტისათვის შემდგომ მტკიცებულებების დამატება.

ევროპის წამლის სააგენტო განიხილავს ახალ ინფორმაციას ამ სამკურნალო საშუალების შესახებ ყოველწლიურად და ამჟამინდელი SmPC განახლდება საჭიროებისამებრ.

5.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

ანტისხეულთან კონიუგირებული MMAE (acMMAE) -ს პლაზმური ექსპოზიცია პროპორციულად იზრდება პოლატუზუმბ ვედოტინის დოზების დიაპაზონის ფარგლებში 0.1 -დან 2.4 მგ/კგ-მდე. პირველი 1.8 მგ / კგ პოლატუზუმბ ვედოტინის დოზის შემდეგ, acMMAE საშუალო მაქსიმალური კონცენტრაცია (C_{max}) იყო 803 ($\pm$ 233) ნგ / მლ, ხოლო ფართობი კონცენტრაციის დროის მრუდის ქვეშ ნულოვანი დროიდან უსასრულომდე (AUC_{inf}) იყო 1860 ($\pm$ 966)) დღე • ნგ / მლ. პოპულაციის PK ანალიზზე დაყრდნობით, ციკლი 3-ის acMMAE AUC სავარაუდოდ იზრდება დაახლოებით 30% -ით ციკლი 1-ის AUC-თან შედარებით, და აღწევს 90%-ზე მეტს ციკლი 6-ისათვის. მე -6 ციკლში ნახევარდაშლის პერიოდი იყო დაახლოებით 12 დღე (95% CI, 8,1 19,5 დღე) acMMAE- სთვის. პოპულაციის PK ანალიზის საფუძველზე, 6 ციკლის ბოლოს acMMAE- ს პროგნოზირებული კონცენტრაცია არის თეორიული სტაბილური მდგომარეობის მოცულობის დაახლოებით 80%. არა-კონიუგირებული MMAE- ს, პოლატუზუმბ ვედოტინის ციტოტოქსიური კომპონენტის ზემოქმედება, პროპორციულად ზრდის დოზას 0,1-დან 2,4 მგ / კგ-მდე პოლატუზუმბ ვედოტინის დოზის დიაპაზონში. MMAE პლაზმური კონცენტრაციები რაც მოჰყვა ფორმირების სიჩქარეს, ანელებს კინეტიკას. პირველი 1,8 მგ / კგ პოლატუზუმბ ვედოტინის დოზის შემდეგ, C_{max} შეადგენდა 6,82 ($\pm$ 4,73) ნგ / მლ, მაქსიმალური კონცენტრაციის დრო პლაზმაში იყო 2,5 დღე, ხოლო ნახევარდაშლის პერიოდი კი დაახლოებით 4 დღეს უტოლდებოდა.

არაკონიუგირებული MMAE პლაზმური ექსპოზიცია იყო $<3\%$ acMMAE ექსპოზიციისა. პოპულაციურ PK ანალიზზე დაყრდნობით, არაკონიუგირებული MMAE პლაზმური ექსპოზიცია (AUC) სავარაუდოდ მცირდებოდა განმეორებითი დოზირებისას ყოველ 3 კვირაში.

პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკის სიმულაციების საფუძველზე, მგრძნობელობის ანალიზით გამოვლინდა, რომ 100 კგ – ზე მეტი სხეულის წონის მქონე პაციენტებისთვის არაკონიუგირებული MMAE– ს ექსპოზიცია უნდა გაიზარდოს 27% -ით.

შეწოვა

პოლივი ინიშნება ინტრავენური ინფუზიის სახით. შეყვანის სხვა გზებთან დაკავშირებით ჩატარებული არ არის არანაირი კვლევები.

განაწილება

acMMAE განაწილების ცენტრალური მოცულობა განსაზღვრული პოპულაციური ანალიზით არის 3.15 L, რაც პლაზმის მოცულობას მიუახლოვდა. *In vitro*, MMAE ზომიერად შეკავშირებულია ადამიანის პლაზმის ცილებთან (71%-დან 77% -მდე). MMAE მნიშვნელოვნად არ ინტეგრირდება სისხლის წითელ უჯრედებში *in vitro* გარემოში; ხოლო სისხლისა და პლაზმის თანაფარდობა არის 0.79-დან 0.98-მდე, *in vitro*.

In vitro მონაცემები მიუთითებს, რომ MMAE არის P-გპ სუბსტრატი, მაგრამ არ თრგუნავს P-გპ-ს კლინიკურად შესაბამის კონცენტრაციებში.

ბიოტრანსფორმაცია/მეტაბოლიზმი

პოლატუზუმაბ ვედოტინზე სავარაუდოდ ცნობილია, რომ კატაბოლიზმს განიცდის მცირე პეპტიდებამდე, ამინომჟავებამდე, არაკონიუგირებულ MMAE-მდე და არაკონიუგირებულ MMAE-დაკავშირებულ კატაბოლიტებამდე. MMAE მეტაბოლიტების დონე არ იზომება ადამიანის პლაზმაში.

ინ ვიტრო გამოკვლევების თანახმად, MMAE წარმოადგენს CYP3A4 / 5-ის სუბსტრატს, მაგრამ არ იწვევს CYP-ის მთავარი ფერმენტების გააქტიურებას. MMAE არის CYP3A4 / 5-ის სუსტი, დროზე დამოკიდებული ინჰიბიტორი, მაგრამ არ აინჰიბირებს CYP3A4 / 5-ს კლინიკურად მნიშვნელოვან კონცენტრაციამდე.

MMAE არ ახდენს CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, ან CYP2D6-ის ინჰიბირებას.

გამოყოფა

პოპულაციის PK ანალიზის საფუძველზე, ცნობილია, რომ კონიუგატი (acMMAE) ძირითადად გამოიდევენება ორგანიზმიდან არასპეციფიური ხაზოვანი კლირენსით, რომლის მოცულობაა 0,9 ლ / დღეში. *In vivo* კვლევები ვირთხებზე, პოლატუზუმაბ ვედოტინის (radiolabel on MMAE-ზე) გამოყენებით აჩვენებს, რომ რადიოაქტიურობის დიდი ნაწილი გამოიყოფა განავალთან ერთად და მხოლოდ მცირე ნაწილი რადიოაქტიური ნაერთისა გამოიყოფა შარდით.

პედიატრიული პაციენტები

პედიატრიულ პოპულაციაში (<18 წლის) კვლევები პოლატუზუმაბ ვედოტინის ფარმაკოკინეტიკის შესასწავლად არ ჩატარებულა.

მოზრდილები

20 - 89 წლის ასაკის პაციენტების პოპულაციის PK ანალიზებზე დაყრდნობით, ცნობილია რომ ასაკს გავლენა არ მოუხდენია acMMAE-ს და არაკონიუგირებული MMAE-ს ფარმაკოკინეტიკაზე. მნიშვნელოვანი განსხვავება არ დაფიქსირებულა acMMAE-ს და არაკონიუგირებული MMAE-ს ფარმაკოკინეტიკაში <65 წლის ასაკის (n = 187) და ≥ 65 წლის პაციენტებში (n = 273).

თირკმლის დაზიანება

პოპულაციის PK ანალიზზე დაყრდნობით ცნობილია, რომ თირკმლის ფუნქციის მსუბუქი (CrCL 60-89 mL/min, n = 161) და საშუალო (CrCL 30- 59 mL/min, n = 109) დაზიანების მქონე პაციენტებში acMMAE -ს და არაკონიუგირებული MMAE-ს ექსპოზიცია თირკმლის ნორმალური ფუნქციის მქონე (CrCL $\geq$ 90 mL/min, n = 185) პაციენტების მსგავსია.

არასაკმარისი მონაცემები არსებობს, რათა შეფასდეს თირკმლის ფუნქციის მძიმე (CrCL 15-29 mL/min, n = 3) დაქვეითების გავლენა PK-ზე. არ არსებობს ასევე მონაცემები თირკმლის დაავადების ტერმინალური სტადიის მქონე და/ან დიალიზზე მყოფ პაციენტებში.

ღვიძლის დაზიანება

პოპულაციური PK ანალიზის საფუძველზე ცნობილია, რომ ღვიძლის ფუნქციის მსუბუქი დაქვეითებისას [AST ან ALT >1.0 to $2.5 \times$ ULN ან საერთო ბილირუბინი $>1.0 - 1.5 \times$ ULN], n = 54], acMMAE -ს ექსპოზიცია მსგავსია ღვიძლის ნორმალური ფუნქციის მქონე პაციენტებისა, მაშინ როცა არაკონიუგირებული MMAE AUC იყო 40%-ით მომატებული ღვიძლის ნორმალური ფუნქციის მქონე პაციენტებთან (n = 399) შედარებით.

არასაკმარისი მონაცემები არსებობს იმის შესახებ, თუ რა გავლენას ახდენს ღვიძლის ზომიერი უკმარისობა (საერთო ბილირუბინი $> 1.5 - 3 \times$ ULN, n = 2) PK-ზე. მონაცემები არ არის ხელმისაწვდომი ღვიძლის მძიმე უკმარისობის ან ღვიძლის გადანერგვის მქონე პაციენტებში.

5.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოების მონაცემები

სისტემური ტოქსიურობა

როგორც ვირთაგვებში, ასევე „ცინომოლგუს მაიმუნებში“, გამოხატული სისტემური ტოქსიურობა, რომელიც ასოცირდებოდა MMAE-ს და პოლატუზუმაბ ვედოტინის მიღებასთან, მოიცავდა ძვლის ტვინის შექცევად ტოქსიურობას და მასთან დაკავშირებულ პერიფერიული სისხლის უჯრედების მხრივ ცვლილებებს.

გენოტოქსიურობა

პოლატუზუმაბ ვედოტინის კანცეროგენობის შემსწავლელი კვლევები არ ჩატარებულა. MMAE არ იყო მუტაგენური ბაქტერიული რევერსიული მუტაციის ცდაში (Ames) L5178Y თავის ლიმფომის პირდაპირი მუტაციის ტესტში.

MMAE ავლენდა გენოტოქსიურობას in vivo ვირთხების ძვლის ტვინის მიკრონუკლეურ კვლევაში, ანეუგენური მექანიზმით. ეს მექანიზმი ადასტურებს MMAE-ს, როგორც მიკროტუბულის დამაზიანებელი აგენტის ფარმაკოლოგიურ ეფექტს.

კანცეროგენობა

პოლატუზუმაბი ვედოტინის და/ან MMAE-ს კანცეროგენობის შემსწავლელი კვლევები არ ჩატარებულა.

ნაყოფიერების დაქვეითება

ცხოველებზე ნაყოფიერების შემსწავლელი კვლევები არ ჩატარებულა პოლატუზუმბ ვედოტინის გამოყენებით. ამასთან, ვირთხების ტოქსიურობის 4-კვირიანი კვლევის შედეგები მიუთითებს, რომ პოლატუზუმბ ვედოტინმა შესაძლოა დააზარალოს მამაკაცის რეპროდუქციული ფუნქცია და ნაყოფიერება. სამწუხაროდ სათესლეების სათესლე მილის დეგენერაციის უკუგანვითარება (აღდგენა) არ მოხდა 6-კვირიანი მკურნალობისგან თავისუფალი პერიოდის შემდეგ და ეს ფაქტი კორელაციაშია სათესლე ჯირკვლების წონის შემცირებასა და მნიშვნელოვან ცვლილებებთან, რაც ჩანს მამაკაცებში მცირე და / ან რბილი სათესლეების აუტოფსიურ მასალაზე, მამაკაცებში რომლებიც იღებდნენ 2 მგ / კგ პოლატუზუმბ ვედოტინს.

რეპროდუქციული ტოქსიკურობა

ცხოველებზე ტერატოგენურობის შემსწავლელი სპეციფიური კვლევები არ ჩატარებულა პოლატუზუმბ ვედოტინის გამოყენებით. თუმცა აღსანიშნავია, რომ ორსული ვირთხების მკურნალობამ 0.2 მგ / კგ – ზე MMAE– ით გამოიწვია ემბრიოლეტალურობა და ნაყოფის განვითარების მრავლობითი მანკები (მათ შორის გამონაყარი ენაზე, მალროტაციული კიდურები(წრიული მოძრაობის არარსებობა), გასტროშიზისი (კუჭის კედლის კუნთის თანდაყოლილი დეფექტი) და აგნათია). სისტემური ზემოქმედება (AUC) ვირთხებში 0.2 მგ / კგ MMAE დოზით შეადგენს AUC- ს დაახლოებით 50% პაციენტებში, რომლებმაც მიიღეს რეკომენდებული დოზა 1.8 მგ / კგ პოლივი ყოველ 21 დღეში ერთხელ.

6. ფარმაცევტული მონაცემები

6.1 დამხმარე ნივთიერებების ჩამონათვალი

ქარვის მაჟავა
ნატრიუმის ჰიდროქსიდი (pH რეგულირებისთვის)
საქაროზა
პოლისორბატ 20 (E 432)

6.2 შეუთავსებლობა

აღნიშნული სამკურნალო პრეპარატი არ უნდა იყოს შერეული ან განზავებული სხვა სამკურნალო საშუალებებთან, გარდა 6.6 პუნქტში აღნიშნულისა.

6.3 შენახვის ვადა

გაუხსნელი ფლაკონი
2 წელი

მომზადებული ხსნარი

მიკრობიოლოგიური თვალსაზრისით, მომზადებული ხსნარი დაუყოვნებლივ უნდა იქნას გამოყენებული. თუ დაუყოვნებლივ არ გამოიყენება, გამოყენებამდე შენახვის დროსა და პირობებზე პასუხისმგებლობა მომხმარებელს ეკისრება და ჩვეულებრივ არ უნდა აღემატებოდეს 24 საათს (2 °C – 8 °C), მაცივრის პირობებში; გარდა ამისა, განზავება აუცილებლად უნდა ჩატარდეს კონტროლირებად და ვალიდურ ასეპტიკურ პირობებში.

ქიმიური და ფიზიკური გამოყენების სტაბილურობა ნარჩუნდება 72 საათის განმავლობაში სამაცივრე (2 °C – 8 °C) ტემპერატურაზე და 24 საათის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე (9 °C – 25 °C).

განზავებული ხსნარი

მიკრობიოლოგიური თვალსაზრისით, ინფუზიისთვის მომზადებული ხსნარი დაუყოვნებლივ უნდა იქნას გამოყენებული. თუ დაუყოვნებლივ არ გამოიყენება, გამოყენებამდე შენახვის დროსა და პირობებზე პასუხისმგებლობა მომხმარებელს ეკისრება და ჩვეულებრივ არ უნდა აღემატებოდეს 24 საათს (2 °C – 8 °C), მაცივრის პირობებში; გარადა ამისა, განზავება აუცილებლად უნდა ჩატარდეს კონტროლირებად და ვალიდურ ასეპტიკურ პირობებში.

ინფუზიისთვის განკუთვნილი, მომზადებული ხსნარის ქიმიური და ფიზიკური გამოყენების სტაბილურობა ნარჩუნდება ცხრილი 6-ში მოცემული დროის პერიოდებისთვის. განზავებული ხსნარი უნდა განადგურდეს, თუ შენახვის დრო აღემატება მე -6 ცხრილში მითითებულ დროის პერიოდებს.

ცხრილი 6

ნაჩვენებია დროის ხანგრძლივობა, რომლის განმავლობაშიც ვლინდება ინფუზიისთვის მომზადებული ხსნარის ქიმიური და ფიზიკური მდგრადობა

გამხსნელი , რომელიც გამოიყენება საინფუზიო ხსნარის მოსამზადებლად	საინფუზიო ხსნარის შენახვის პირობები ¹
ნატრიუმის ქლორიდი 9 მგ / მლ (0.9%)	72 საათამდე მაცივარში (2 °C – 8 °C) ან 4 საათამდე ოთახის ტემპერატურაზე (9 °C – 25 °C)
ნატრიუმის ქლორიდი 4,5 მგ / მლ (0,45%)	72 საათამდე მაცივარში (2 °C – 8 °C) ან 8 საათამდე ოთახის ტემპერატურაზე (9 °C – 25 °C)
5% გლუკოზა	72 საათამდე მაცივარში (2 °C – 8 °C) ან 8 საათამდე ოთახის ტემპერატურაზე (9 °C – 25 °C)

¹ პროდუქტის სტაბილურობის უზრუნველსაყოფად, ნუ გადააჭარბებთ შენახვის ხანგრძლივობას.

6.4 შენახვის განსაკუთრებული სიფრთხილის ზომები

შეინახეთ მაცივარში (2 °C - 8 °C).

არ გაყინოთ.

შეინახეთ ფლაკონი თავისივე კოლოფში სინათლისაგან მისი დაცვის მიზნით.

სამკურნალო საშუალების განზავების შემდეგ შენახვის პირობები იხილეთ ქვეთავში 6.3

6.5 ჭურჭლის ბუნება და შემცველობა

პოლივი 30 მგ ფხვნილი, საინფუზიო ხსნარისთვის განკუთვნილი კონცენტრატისთვის:

პოლივი მოწოდებულია 6 მლ იან ფლაკონში (უფერო ტიპის 1 მინა), რომელიც იკეტება რეზინის საცობით, რომელიც დაფარულია ფლუოროზინის ლამინატით, დალუქულია ალუმინის ბეჭდით, თეთრი პლასტმასის ჩამოსაფარებელი თავსახურით და შეიცავს 30 მგ პოლატუზუმბ ვედოტინს. შეფუთვის ზომა ერთი ფლაკონი.

პოლივი 140 მგ ფხვნილი, საინფუზიო ხსნარისთვის განკუთვნილი კონცენტრატისთვის:

პოლივი მოწოდებულია 20 მლ იან ფლაკონში (უფერო ტიპის 1 მინა), რომელიც იკეტება რეზინის საცობით, რომელიც დაფარულია ფლუოროზინის ლამინატით, დალუქულია ალუმინის ბეჭდით, თეთრი პლასტმასის ჩამოსაფარებელი თავსახურით და შეიცავს 140 მგ პოლატუზუმბ ვედოტინს. შეფუთვის ზომა ერთი ფლაკონი.

6.6 განკარგვისა და სხვა დამუშავების განსაკუთრებული სიფრთხილის ზომები

ზოგადი სიფრთხილის ზომები

პოლივი შეიცავს ციტოტოქსიურ კომპონენტს. მისი შეყვანა უნდა მოხდეს იმ ექიმის მეთვალყურეობის ქვეშ, რომელიც გამოცდილია ციტოტოქსიური საშუალებების გამოყენებაში. გამოყენებული უნდა იქნას ანტინეოპლაზიური და ციტოტოქსიური მედიკამენტების სათანადო დამუშავებისა და განკარგვა/განადგურების პროცედურები.

ინფუზიისთვის მომზადებული ხსნარი არ შეიცავს კონსერვანტს და განკუთვნილია მხოლოდ ერთჯერადი დოზისთვის. უნდა დავიცვათ სათანადო ასეპტიკური ტექნიკა ამ სამკურნალო საშუალების გამოყენების დროს.

პოლივი შეყვანამდე უნდა მოვამზადოთ საინექციო სტერილური წყლის გამოყენებით და განზავდეს ინტრავენურ საინფუზიო პარკში, რომელიც შეიცავს ნატრიუმის ქლორიდს 9 მგ / მლ (0,9%) საინექციო ხსნარს, ან ნატრიუმის ქლორიდის 4,5 მგ / მლ (0,45%) საინექციო ხსნარს, ან 5% გლუკოზას.

მომზადებული ხსნარი და ინფუზიისთვის განკუთვნილი ხსნარი არ უნდა გავყინოთ ან დავტოვოთ მზის პირდაპირი სხივების ზემოქმედების ქვეშ.

ინსტრუქციები მომზადებისათვის

- პოლივი 30 მგ: სტერილური შპრიცის გამოყენებით, ნელა შეჰყავთ 1,8 მლ სტერილური საინექციო წყალი 30 მგ პოლივის ფლაკონში, რომ მივიღოთ ერთჯერადი დოზირებისთვის საჭირო ხსნარი, რომელიც შეიცავს 20 მგ / მლ პოლატუზუმბ ვედოტინს. მიმართეთ ნაკადი ფლაკონის კედლისკენ და არა პირდაპირ ლიოფილიზებულ მასაზე.
- პოლივი 140 მგ: სტერილური შპრიცის გამოყენებით ნელა შეჰყავთ 7,2 მლ სტერილური საინექციო წყალი 140 მგ პოლივის ფლაკონში, რომ მივიღოთ ერთჯერადი დოზირებისთვის საჭირო ხსნარი, რომელიც შეიცავს 20 მგ / მლ

- პოლატუზუმაზე ვედოტის. მიმართეთ ნაკადი ფლაკონის კედლისკენ და არა პირდაპირ ლიოფიზირებულ მასაზე.
- ფრთხილად ატრიალეთ ფლაკონი, სანამ მთლიანად არ დაიშლება შიგთავსი. არ შეანჯღრიოთ.
 - მომზადებული საინექციო ხსნარი ვიზუალურად უნდა შემოწმდეს ნაწილაკების შემცველობაზე და ფერის შეცვლაზე. მომზადებული ხსნარი არ უნდა შეიცავდეს ხილულ ნაწილაკებს, უნდა იყოს გამჭვირვალე ან ოდნავ ოპალური. მომზადებული ხსნარის შეფერილობა უნდა იყოს უფერო ან ბაცი ყავისფერი. არ გამოიყენოთ ხსნარი, რომელიც შეიცავს ხილულ ნაწილაკებს, ამღვრეული ან გაუფერულებულია.

განზავების ინსტრუქცია

1. პოლივი უნდა განზავდეს ინტრავენური ხსნარისთვის საჭირო საინფუზიო პარკში 0,72 - 2,7 მგ / მლ საბოლოო კონცენტრაციამდე, მინიმალური მოცულობით 50 მლ, რომელიც შეიცავს 9 მგ / მლ ნატრიუმის ქლორიდის საინექციო ხსნარს, ან 4,5 მგ / მლ ნატრიუმის ქლორიდის საინექციო ხსნარს, ან 5% გლუკოზას.
 2. განსაზღვრეთ 20 მგ / მლ მომზადებული ხსნარის მოცულობა საჭირო დოზის საფუძველზე (იხილეთ ქვემოთ):
- $$\text{პოლივის საერთო დოზა (mL), რომელიც უნდა განზავდეს} = \frac{\text{პოლივის დოზა (მგ/კგ)} \times \text{პაციენტის წონა (კგ)}}{\text{მომზადებული ფლაკონის კონცენტრაცია (20 მგ/მლ)}}$$
3. ამოიღეთ საჭირო მოცულობის მზა ხსნარი პოლივის ფლაკონიდან სტერილური შპრიცის გამოყენებით და განაზავეთ ინტრავენური ინფუზიის პარკში. გადაადგმეთ/გაანადგურეთ ფლაკონში დარჩენილი გამოუყენებელი ნაწილი.
 4. ნაზად შეურიეთ საინფუზიო პაკეტის შიგთავსი მისი ნელა შებრუნებით. არ შეანჯღრიოთ.
 5. შეამოწმეთ, საინფუზიო პაკეტის შიგთავსი ხომ არ შეიცავს ნაწილაკებს და გადაადგმეთ, თუ კი ნაწილაკები არსებობს მასში.

მოერიდეთ ინფუზიისთვის მომზადებული ხსნარის ტრანსპორტირებას, რადგან ნჯღრევის ალბათობამ შეიძლება აგრეგაცია გამოიწვიოს. თუ მომზადებული საინფუზიო ხსნარის ტრანსპორტირება აუცილებელია, გამოდევნეთ ჰაერი საინფუზიო პაკეტიდან და შეზღუდეთ ტრანსპორტირება 30 წუთამდე ოთახის ტემპერატურაზე (9 ° C - 25 ° C) ან შეასრულეთ 24 საათის განმავლობაში სამაცივრე პირობებში (2 ° C - 8 ° C). ჰაერის ამოტუმბვის შემთხვევაში, საჭიროა გამწოვი სპაიკის მქონე საინფუზიო სისტემიდან მოვახდინოთ ინფუზიის დროს ზუსტი დოზირება. განზავებული პროდუქტის შენახვის საერთო ჯამურ დროს დამატებული ტრანსპორტირების დრო არ უნდა აღემატებოდეს მე - 6 ცხრილში მითითებულ შენახვის საერთო ხანგრძლივობას (იხ. ქვეთავი 6.3).

პოლივის შეყვანა უნდა მოხდეს სპეციალური ინფუზიური სისტემის გამოყენებით, რომელიც აღჭურვილია სტერილური, არაპიროგენული, ცილების შებოჭვის დაბალი უნარის მქონე ან დამატებით ფილტრით (0,2 ან 0,22 მიკრომეტრი ფორების ზომით) და კათეტერით.

პოლივი თავსებადია ინტრავენურ საინფუზიო ტომრებთან, პოლივინილის ქლორიდის (PVC) ან პოლიოლეფინების მასალებთან, როგორცაა პოლიეთილენის (PE) და პოლიპროპილენის პაკეტები, გარდა ამისა, შეუთავსებლობა არ დაფიქსირებულა PVC, PE, პოლიურეთანის, პოლიბუტადიენის აკრილონიტრილ ბუტადიენ სტირენის, პოლიკარბონატის, პოლიეთერურეთანის, ფლურიირებული ეთილენპროპილენის, ან

პოლიტეტრაფლორეთილენის და ფილტრაციის მემბრანებთან, რომლებიც წარმოადგენენ პოლიეთერსულფონის ან პოლისულფონის მასალას.

განადგურება

პოლივი მოწოდებულია მხოლოდ ერთჯერადი გამოყენებისათვის.

ნებისმიერი გამოუყენებელი სამკურნალო პროდუქტი ან ნარჩენები უნდა განადგურდეს ადგილობრივი მოთხოვნების შესაბამისად.

7. მარკეტინგის ავტორიზაციის მფლობელი

Roche რეგისტრაცია GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
გერმანია

8. მარკეტინგის ავტორიზაციის მფლობელის ნომერი

EU/1/19/1388/001
EU/1/19/1388/002

9. პირველი ავტორიზაციის თარიღი / ავტორიზაციის განახლება

პირველი ავტორიზაციის თარიღი:: 16 იანვარი 2020

10. ტექსტის განახლების/გადახედვის თარიღი

აღნიშნული მედიკამენტის შესახებ დეტალური ინფორმაცია მოცემულია ევროპის წამლის სააგენტოს ვებგვერდზე <http://www.ema.europa.eu>.

პრეპარატის გამოყენების ინსტრუქცია: ინფორმაცია პაციენტისთვის

პოლივი 30 მგ კონცენტრატის ფხვნილი საინფუზიო ხსნარის მოსამზადებლად
პოლივი 140 მგ კონცენტრატის ფხვნილი საინფუზიო ხსნარის მოსამზადებლად
პოლატუზუმაზ ვედოტინი

▼ ეს მედიკამენტი ექვემდებარება დამატებით მონიტორინგს. ეს ხელს შეუწყობს უსაფრთხოებასთან დაკავშირებული ახალი ინფორმაციის სწრაფ განსაზღვრას. თქვენ დაგვეხმარებით, თუ მოახსენებთ ნებისმიერ გვერდით მოვლენას, რომელიც შესაძლოა გქონდეთ. იხილეთ მე-4 ქვეთავის ბოლო ნაწილი გვერდითი მოვლენების მოხსენების წესის შესახებ.

ყურადღებით წაიკითხეთ ეს ბროშურა თავიდან ბოლომდე, სანამ ამ წამლის მიღებას დაიწყებთ, რადგან ის შეიცავს თქვენთვის მნიშვნელოვან ინფორმაციას.

- შეინახეთ ეს ბროშურა. შეიძლება მისი ხელმეორედ წაკითხვა დაგჭირდეთ.
- თუ გაქვთ დამატებითი კითხვები, დაუსვით ისინი თქვენს ექიმს ან ექთანს.
- თუ გექნებათ რაიმე სახის გვერდითი მოვლენა, გაესაუბრეთ თქვენს ექიმს ან ექთანს. ეს შეიძლება იყოს ნებისმიერი შესაძლო გვერდითი მოვლენები, რომლებიც ამ ბროშურაში არ არის ჩამოთვლილი. იხილეთ ქვეთავი 4.

რას მოიცავს ეს ბროშურა

1. რა არის პოლივი და რისთვის გამოიყენება ის
2. რა უნდა იცოდეთ მანამ, სანამ მიიღებთ პოლივს
3. როგორ მიიღება პოლივი
4. შესაძლო გვერდითი მოვლენები
5. პოლივის შენახვის წესები
6. პაკეტის შემადგენლობა და სხვა ინფორმაცია

1. რა არის პოლივი და რისთვის გამოიყენება ის

რა არის პოლივი

პოლივი კიბოს საწინააღმდეგო პრეპარატია, რომელიც შეიცავს აქტიურ ნივთიერებას პოლატუზუმაზ ვედოტინს.

რისთვის გამოიყენება პოლივი

პოლივით მკურნალობენ „დიფუზურ B-მსხვილუჯრედოვან ლიმფომას“, რომელმაც განიცადა რეციდივირება, ან რომელიც არ გაუმჯობესდა წარსულში ჩატარებული მინიმუმ ერთი თერაპიული კურსით, და როდესაც პაციენტს არა აქვს ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციის მიღების უნარი.

დიფუზური B-მსხვილუჯრედოვანი ლიმფომა არის კიბო, განვითარებული B-ლიმფოციტებისგან, რომლებსაც ასევე B-უჯრედებს უწოდებენ. ეს სისხლის გარკვეული ტიპის უჯრედებია.

როგორ მოქმედებს პოლივი

პოლივის აქტიურ ნივთიერებაში შედის მონოკლონური ანტისხეული, დაკავშირებული მონომეტილ აურისტატინ E-სთან - ნივთიერებასთან, რომელსაც აქვს კიბოს უჯრედების განადგურების უნარი. წამლის შემადგენელი მონოკლონური ანტისხეული უკავშირდება B-უჯრედზე არსებულ სამიზნეს. B-უჯრედთან დაკავშირების შემდეგ, წამალი B-უჯრედებში გამოყოფს მონომეტილ აურისტატინ E-ს (MMAE) და ანადგურებს მათ.

რომელ სხვა მედიკამენტებთან ერთად მიიღება პოლივი

პოლივი მიიღება კიბოს საწინააღმდეგო ორ სხვა მედიკამენტთან - რიტუქსიმაბთან და ბენდამუსტინთან ერთად.

2. რა უნდა იცოდეთ მანამ, სანამ მიიღებთ პოლივის

თქვენ არ უნდა მიიღოთ პოლივი,

- თუ ხართ ალერგიული პოლატუზუმაბ ვედოტინის ან ამ წამლის ნებისმიერი სხვა შემადგენელი ნივთიერების მიმართ (ჩამოთვლილია ქვეთავში 6).

თუ არ ხართ დარწმუნებული, გაესაუბრეთ თქვენს ექიმს ან ექთანს მანამ, სანამ მიიღებთ პოლივის.

სიფრთხილის ზომები

პოლივის მიღებამდე გაესაუბრეთ თქვენს ექიმს ან ექთანს, თუ გეხებათ ჩამოთვლილიდან რომელიმე (ან თუ არ ხართ დარწმუნებული):

- თუ ოდესმე გქონიათ თავის ტვინის და ნერვების შემდეგი პრობლემები:
 - მეხსიერების პრობლემები
 - მოძრაობის გაძნელება ან შემდეგი შეგრძნებები: ნემსების ჩხვლეტის შეგრძნება, წვა, ტკივილი და დისკომფორტი თუნდაც უმნიშვნელო შეხებაზე
 - მხედველობის პრობლემები
- ოდესმე გქონიათ ღვიძლის პრობლემები
- ფიქრობთ, რომ გაქვთ ინფექცია, ან გქონდათ ხანგრძლივად მიმდინარე ან განმეორებით ინფექციები, მაგ. ჰერპესი (იხ. „ინფექციები“ ქვეთავში 4).
- თქვენი აცრის დროა, ან იცით, რომ შეიძლება ახლო მომავალში ვაქცინის გაკეთება დაგჭირდეთ

თუ ჩამოთვლილიდან რომელიმე გეხებათ (ან თუ არ ხართ დარწმუნებული), პოლივის მიღებამდე გაესაუბრეთ თქვენს ექიმს ან ექთანს.

ყურადღება მიაქციეთ შემდეგ გვერდით მოვლენებს

პოლივმა შეიძლება გამოიწვიოს გარკვეული სახის სერიოზული გვერდითი მოვლენები, რომელთა შესახებ დაუყოვნებლივ უნდა აცნობოთ თქვენს ექიმს ან ექთანს, ეს სერიოზული მოვლენებია:

მიელოსუპრესია

მიელოსუპრესია არის მდგომარეობა, რომლის დროსაც სისხლის უჯრედების წარმოქმნის შემცირების გამო ხდება სისხლის წითელი უჯრედების, სისხლის თეთრი უჯრედებისა და

თრომბოციტების რაოდენობის დაქვეითება. თქვენი ექიმი ჩაგიტარებთ ტესტებს სისხლში უჯრედების რაოდენობის შესამოწმებლად.

დაუყოვნებლივ შეატყობინეთ თქვენს ექიმს ან ექთანს, თუ გაქვთ:

- შემცივნება და გაჟრჟოლება
- ტემპერატურის მომატება
- თავის ტკივილი
- დაღლილობის შეგრძნება
- თავბრუსხვევის შეგრძნება
- სიფერმკრთალე
- უჩვეულო სისხლდენა, კანქვეშა დაღურჯება, უფრო ხანგრძლივი სისხლდენა, ვიდრე ჩვეულებრივად სისხლის ადების ან ღრძილებიდან სისხლდენის შემდეგ.

პერიფერიული ნეიროპათია

დაუყოვნებლივ უთხარით თქვენს ექიმს ან ექთანს, თუ გაქვთ პრობლემები კანის მგრძნობელობის შეცვლასთან დაკავშირებით, განსაკუთრებით ხელებზე და ფეხებზე, კერძოდ:

- დაბუჟება
- ჩხვლეტის შეგრძნება
- წვის შეგრძნება
- ტკივილი
- დისკომფორტი ან სისუსტე.

თუ ჩამოთვლილი სიმპტომებიდან რომელიმე გქონდათ პოლივით მკურნალობამდე, დაუყოვნებლივ უთხარით თქვენს ექიმს, თუ ამჩნევთ რაიმე ცვლილებას ამ სიმპტომებში.

თუ გაქვთ პერიფერიული ნეიროპათიის სიმპტომები, თქვენმა ექიმმა შესაძლოა დოზა შეგიმციროთ.

ინფექციები

ინფექციების ნიშნები და სიმპტომები ინდივიდებში სხვადასხვაგვარად არის გამოხატული, დაუყოვნებლივ უთხარით თქვენს ექიმს ან ექთანს, თუ შეამჩნევთ, რომ გაქვთ ინფექციის შემდეგი სიმპტომები:

- ტემპერატურა
- ხველა
- ტკივილი გულ-მკერდის არეში
- დაღლილობა
- მტკივნეული გამონაყარი
- ყელის ტკივილი
- ტკივილი წვის შეგრძნებით შარდვის დროს
- სისუსტის შეგრძნება ან შეუძლოდ ყოფნა.

პროგრესული მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათია (PML)

პროგრესული მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათია (PML) თავის ტვინის ძალზე იშვიათი და სიცოცხლისათვის საშიში ინფექციაა; ის განუვითარდა ერთ პაციენტს, რომელსაც მკურნალობდნენ პოლივით ბენდამუსტინთან და ობინუტუზუმბთან ერთად.

დაუყოვნებლივ შეატყობინეთ თქვენს ექიმს ან ექთანს, თუ გაქვთ:

- მესხიერების დაკარგვა
- მეტყველების გაძნელება
- სიარულის გაძნელება
- მხედველობის პრობლემები.

თუ ჩამოთვლილი სიმპტომებიდან რომელიმე გქონდათ პოლივით მკურნალობამდე, დაუყოვნებლივ უთხარით თქვენს ექიმს, თუ ამჩნევთ რაიმე ცვლილებას ამ სიმპტომებში. თქვენ შესაძლოა მედიკამენტური მკურნალობა დაგჭირდეთ.

სიმსივნის ლიზისის სინდრომი

შესაძლოა, ზოგიერთი პაციენტის სისხლში რამდენიმე ნივთიერების (მაგ. კალიუმი და შარდმჟავა) მაჩვენებლები უჩვეულოდ შეიცვალოს, რაც მკურნალობის დროს კიბოს უჯრედების სწრაფი დაშლით არის გამოწვეული. აღნიშნულს სიმსივნის ლიზისის სიმპტომი ეწოდება. თქვენი ექიმი, პროვიზორი ან ექთანი გაგიკეთებენ სისხლის ტესტებს იმისათვის, რომ უარყონ ან დაადასტურონ ამ სინდრომის არსებობა.

ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები

შესაძლოა განვითარდეს ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები, ალერგიული ან ანაფილაქსიური (მძიმე ალერგიული) რეაქციები. თქვენი ექიმი ან ექთანი დაგაკვირდებიან, გაქვთ თუ არა გვერდითი მოვლენები ინფუზიის განმავლობაში და 30-90 წუთის განმავლობაში ინფუზიის შემდეგ. რაიმე სახის სერიოზული რეაქციის განვითარების შემთხვევაში, თქვენი ექიმი მოგიხსნით პოლივით მკურნალობას.

ღვიძლის დაზიანება

პოლივმა შესაძლოა გამოიწვიოს ღვიძლის უჯრედების ანთება ან დაზიანება, რაც გავლენას ახდენს ღვიძლის ნორმალურ ფუნქციონირებაზე. ღვიძლის უჯრედების დაზიანებამ შესაძლოა გამოიწვიოს კონკრეტული ნივთიერებების (ღვიძლის ფერმენტები და ბილირუბინი) დიდი რაოდენობით გაჟონვა სისხლის მიმოქცევის სისტემაში, სადაც მათი აღმოჩენა სისხლის ტესტებით არის შესაძლებელი.

უმრავლეს შემთხვევაში თქვენ არავითარი სიმპტომი არ გექნებათ, მაგრამ დაუყოვნებლივ უთხარით თქვენს ექიმს ან ექთანს, თუ განვითარდა:

- კანის და თვალის სკლერების გაყვითლება (სიყვითლე).

თქვენი ექიმი ჩაგიტარებთ სისხლის ანალიზს ღვიძლის ფუნქციების გამოსაკვლევად მკურნალობის წინ და რეგულარულად - მკურნალობის დროს.

ბავშვები და მოზარდები

დაუშვებელია ამ მედიკამენტის გამოყენება 18 წლამდე ბავშვებში ან ახალგაზრდებში, რადგან არ არსებობს ინფორმაცია მისი გამოყენების შესახებ ამ ასაკობრივ ჯგუფში.

სხვა მედიკამენტები და პოლივი

უთხარით თქვენს ექიმს ან ექთანს, თუ თქვენ ღებულობთ, ახლახან მიიღეთ, ან შესაძლოა მიიღოთ ნებისმიერი სხვა წამალი. იგულისხმება როგორც რეცეპტის გარეშე გასაცემი, ისე მცენარეული წამლები.

კონტრაცეფცია (ქალები და მამაკაცები)

თუ ხართ შვილოსნობის ასაკის ქალი, უნდა გამოიყენოთ ჩასახვის საწინააღმდეგო ეფექტური საშუალება (კონტრაცეფცია) მკურნალობის დროს და პოლივის ბოლო დოზის მიღებიდან 9 თვის განმავლობაში.

მამაკაცებმა უნდა გამოიყენონ კონტრაცეფცია მკურნალობის დროს და პოლივის ბოლო დოზის მიღებიდან 6 თვის განმავლობაში.

ორსულობა

მნიშვნელოვანია უთხარით თქვენ ექიმს მკურნალობამდე და მკურნალობის დროს, თუ ხართ ორსულად, ფიქრობთ, რომ შეიძლება იყოთ ორსულად, ან გეგმავთ ორსულობას, რადგან პოლივი შესაძლოა გავლენა მოახდინოს თქვენი ბავშვის ჯანმრთელობაზე. თქვენ არ უნდა გამოიყენოთ ეს მედიკამენტი ორსულობის დროს, გარდა იმ შემთხვევისა, როდესაც თქვენი და თქვენი ექიმის გადაწყვეტილებით თქვენთვის მოტანილი სარგებლობა აჭარებს იმ შესაძლო რისკს, რომელიც თქვენს მუცლად მყოფ ბავშვს ემუქრება.

ძუძუთი კვება

არ კვებოთ ბავშვი ძუძუთი პოლივის მიღების პერიოდში და მინიმუმ 3 თვის განმავლობაში მისი ბოლო დოზის მიღებიდან, რადგან პოლივის მცირე რაოდენობა შესაძლოა დედის რძეში გადავიდეს.

ფერტილობა

ამ მედიკამენტით მკურნალობის პერიოდში მამაკაცებს აძლევენ რეკომენდაციას, რომლის თანახმად სპერმის ნიმუშები აღება და შენახვა უნდა მოხდეს მკურნალობამდე.

ავტომანქანის მართვა და მექანიზმების გამოყენება

პოლივი უმნიშვნელო გავლენას ახდენს მანქანის ან ველოსიპედის მართვის, ასევე ინსტრუმენტების და მექანიზმების გამოყენების უნარზე. ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციის განვითარების ან ნერვის დაზიანების შემთხვევაში (იხ. ქვეთავი 4), არ შეიძლება ავტომანქანის ან ველოსიპედის მართვა, ან რაიმე სახის ინსტრუმენტების და მექანიზმების გამოყენება.

დამატებით ინფორმაციისთვის იხილეთ „გვერდითი მოვლენები“ ქვეთავში 4.

პოლივი შეიცავს ნატრიუმს

ეს მედიკამენტი შეიცავს 1 მმოლ-ზე ნაკლებ ნატრიუმს (23 მგ) თითოეულ დოზაზე, ანუ ის ნატრიუმს პრაქტიკულად არ შეიცავს.

3. როგორ მიიღება პოლივი

პოლივი მიიღება ექიმის მეთვალყურეობის ქვეშ, რომელსაც აქვს ამ პრეპარატით პაციენტების მკურნალობის გამოცდილება. ის კეთდება ინტრავენურად, წვეთოვანი გადასხმის სახით, 90 წუთის განმავლობაში.

რა რაოდენობით მიიღება პოლივი

მედიკამენტის დოზა დამოკიდებულია თქვენი სხეულის წონაზე.

- ჩვეულებრივი საწყისი დოზაა 1.8 მგ სხეულის წონის თითოეულ კილოგრამზე.
- თუ გაქვთ პერიფერიული ნეიროპათია, თქვენმა ექიმმა შესაძლოა შეგიმციროთ დოზა 1,4 მგ-მდე სხეულის წონის თითოეულ კილოგრამზე.

თქვენ ჩაგიტარდებათ მკურნალობის 6 კურსი პრეპარატით პოლივი სხვა ორ მედიკამენტთან - რიტუქსიმაბთან და ბენდამუსტინთან კომბინაციაში.

თითოეული კურსის ხანგრძლივობაა 21 დღე.

თუ პოლივის დოზა გამოტოვებთ

თუ ექიმთან ვიზიტს გააცდენთ. დაუყოვნებლივ დანიშნეთ სხვა ვიზიტი. იმისათვის, რომ მკურნალობა სრულად ეფექტური იყოს, დოზა არ უნდა იქნას გამოტოვებული.

თუ შეწყვეტთ პოლივის მიღებას

არ შეწყვიტოთ პოლივის მიღება ამ საკითხის თქვენს ექიმთან განხილვის გარეშე. რადგან მკურნალობის შეწყვეტამ შესაძლოა გააუარესოს დაავადების მიმდინარეობა.

თუ გაქვთ დამატებითი კითხვები ამ წამლის გამოყენებასთან დაკავშირებით, ჰკითხეთ თქვენს ექიმს ან ექთანს.

4. შესაძლო გვერდით მოვლენები

ისევე, როგორც ყველა სხვა წამალი, ეს წამალიც იწვევს გვერდით მოვლენებს, თუმცა ისინი ყველა პაციენტს არ უვითარდება. ამ წამლის გამოყენებისას აღნიშნული იყო შემდეგი გვერდითი მოვლენები:

სერიოზული გვერდითი მოვლენები

დაუყოვნებლივ უთხარით თქვენს ექიმს ან ექთანს, თუ ამჩნევთ რომელიმეს ჩამოთვლილი გვერდითი მოვლენებიდან - თქვენ შესაძლოა გადაუდებელი სამედიცინო დახმარება დაგჭირდეთ. ეს შეიძლება იყოს ახალი, ან სახეცვლილი არსებული სიმპტომები.

- ტემპერატურა და შემცივნება
- გამონაყარი/ჭინჭრის ციება
- მძიმე ინფექციები
- პნევმონია (ფილტვების ინფექცია)
- ჰერპესული ინფექცია
- ვირუსული ინფექციები

- უჩვეულო სისხლდენა ან კანქვეშა დალურჯება
- მესხიერების დაკარგვა, მეტყველების გაძნელება, სიარულის გაძნელება ან პრობლემები მხედველობის მხრივ
- კანის ან თვალის სკლერების გაყვითლება

სხვა გვერდითი მოვლენები

უთხარით თქვენს ექიმს ან ექთანს, თუ ამჩნევთ რომელიმეს ჩამოთვლილი გვერდითი მოვლენებიდან:

ძალიან ხშირი (შეიძლება ჰქონდეს 10-დან 1-ზე მეტ ადამიანს):

- მძიმე ინფექციები
- ტემპერატურა
- ხველა
- ლებინება
- პნევმონია (ფილტვების ინფექცია)
- ფაღარათი ან ყაზოზა
- გულისრევის შეგრძნება
- მუცლის ტკივილი
- დაღლილობის შეგრძნება (ანემია)
- შიმშილის გრძნობის არქონა
- წონის დაკლება
- ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები
- გაციება
- თავბრუსხვევა
- უჩვეულო შეგრძნებები

ხშირი (შეიძლება ჰქონდეს 10-დან დაახლოებით 1 ადამიანს)

- შემცივნება
- ვირუსული ინფექციები
- ჰერპესული ინფექცია
- პრობლემები სიარულის მხრივ
- ფილტვების ანთება
- ღვიძლის ფერმენტების რაოდენობის მომატება
- სახსრების ტკივილი
- ქავილი

გვერდითი მოვლენების მოხსენება

თუ გეჩნებათ რაიმე სახის გვერდითი მოვლენა, გაესაუბრეთ თქვენს ექიმს, პროვიზორს ან ექთანს. ეს მოიცავს ნებისმიერ შესაძლო გვერდით მოვლენებს, რომლებიც ამ ბროშურაში ჩამოთვლილი არ არის; თქვენ შეგიძლიათ ასევე მოახსენოთ გვერდითი მოვლენები უშუალოდ ეროვნული ანგარიშგების სისტემის საშუალებით. გვერდითი მოვლენების მოხსენებით თქვენ დაეხმარებით დამატებითი ინფორმაციის მიწოდებას წამლის უსაფრთხოების შესახებ.

5. პოლივის შენახვის წესები

პოლივის შენახვაზე საავადმყოფოში ან კლინიკაში პასუხისმგებლები არიან ჯანდაცვის მუშაკები. შენახვის წესები მოცემულია ქვემოთ

- შეინახეთ ეს წამალი ბავშვებისთვის უხილავ და მიუწვდომელ ადგილზე.
- არ გამოიყენოთ ეს წამალი ვადის გასვლის თარიღის შემდეგ, რომელიც მითითებულია მუყაოს კოლოფზე და ფლაკონზე წარწერის EXP. შემდეგ. ვადის გასვლის თარიღი გულისხმობს მითითებული თვის ბოლო დღეს.
- შეინახეთ მაცივარში (2°C – 8°C).
- არ გაყინოთ.
- მზისგან დასაცავად შეინახეთ კონტეინერი მუყაოს კოლოფში, რომელშიც ის იდევს.

არ გადაყაროთ რაიმე სახის წამალი კანალიზაციაში ან საყოფაცხოვრებო ნაგავში. ჰკითხეთ თქვენს ფარმაცევტს, თუ როგორ უნდა გადაყაროთ წამლები, რომლებსაც აღარ იყენებთ. ეს ღონისძიებები ხელს შეუწყობს გარემოს დაცვას.

6. პაკეტის შემადგენლობა და სხვა ინფორმაცია

რას შეიცავს პოლივი

- აქტიური ნივთიერებაა პოლატუზუმაბ ვედოტინი.
- პოლივი 30 მგ: თითოეული ფლაკონი შეიცავს 30 მილიგრამ (მგ) პოლატუზუმაბ ვედოტინს.
- პოლივი 140 მგ: თითოეული ფლაკონი შეიცავს 140 მილიგრამ (მგ) პოლატუზუმაბ ვედოტინს.
- განზავების შემდეგ თითოეული მილილიტრი (მლ) შეიცავს 20 მგ პოლატუზუმაბ ვედოტინს.
- დანარჩენი ინგრედიენტებია: ქარვის მჟავა, ნატრიუმის ჰიდროქსიდი, საქაროზა, პოლისორბატი 20. იხ. ქვეთავი „პოლივი შეიცავს ნატრიუმს“.

როგორ გამოიყურება პოლივი და პაკეტების შემადგენლობა

პოლივის საინფუზიო ხსნარის მოსამზადებელი კონცენტრატი-ფხვნილი - ეს არის თეთრი ან ოდნავ მონაცრისფრო გუნდა, რომელიც გამოდის მინის ფლაკონებში.

პოლივის თითოეულ პაკეტში დევს ერთი ფლაკონი.

სარეგისტრაციო მოწმობის მფლობელი

Roche Registration GmbH გერმანია

და/ან

F. Hoffmann-La Roche Ltd. შვეიცარია

მწარმოებელი

პოლივი 30 მგ:

დამზადებულია კომპანიისთვის F. Hoffmann - La Roche Ltd. შვეიცარია, by F. Hoffmann-La Roche Ltd. Kaiseraugst, შვეიცარია

პოლივი 140 მგ:

დამზადებულია კომპანიისთვის F. Hoffmann - La Roche Ltd. შვეიცარია, კომპანიის მიერ BSP Pharmaceuticals S.p.A., Latina Scalo, იტალია

ნებისმიერი ინფორმაციისთვის ამ წამალთან დაკავშირებით, დაუკავშირდით სარეგისტრაციო მოწმობის მფლობელის ადგილობრივ წარმომადგენელს.

ამ ბროშურის ბოლო გადახედვა მოხდა 2020 წლის დეკემბერში

ამ მედიკამენტს მიღებული აქვს „პირობითი დამტკიცება“. ეს ნიშნავს, რომ ეს მედიკამენტი საჭიროებს დამატებით სამეცნიერო მტკიცებულებებს.

ევროპის წამლის სააგენტო მინიმუმ ყოველწლიურად განიხილავს ახალ ინფორმაციას ამ მედიკამენტის შესახებ და წინამდებარე ბროშურა შესაბამისად განახლდება.

ინფორმაციის სხვა წყაროები

დეტალური ინფორმაცია ამ წამლის შესახებ ხელმისაწვდომია ევროპის წამლის სააგენტოს ვებგვერდზე: <http://www.ema.europa.eu/>

შემდეგი ინფორმაცია განკუთვნილია მხოლოდ ჯანდაცვის მუშაკებისთვის:

გათვალისწინებული უნდა იყოს კიბოს საწინააღმდეგო სამკურნალო საშუალებებთან სათანადო მოპყრობის და მათი გაუვნებელყოფის პროცედურები.

გახსნის ინსტრუქციები:

- პოლივი 30 მგ: სტერილური შპრიცით ნელა შეიყვანეთ 1.8 მლ სტერილური საინექციო წყალი პოლივის 30 მგ-იან ფლაკონში - მიიღებთ ხსნარს ერთი დოზისთვის, რომელი შეიცავს 20 მგ/მლ პოლატუზუმბ ვედოტინს. მიმართეთ ნაკადი ფლაკონის კედლისკენ და არა უშუალოდ წამლის ლიოფილიზებული გუნდისკენ.
- პოლივი 140 მგ: სტერილური შპრიცით ნელა შეიყვანეთ 7.2 მლ სტერილური საინექციო წყალი პოლივის 140 მგ-იან ფლაკონში - მიიღებთ ხსნარს ერთი დოზისთვის, რომელი შეიცავს 20 მგ/მლ პოლატუზუმბ ვედოტინს. მიმართეთ ნაკადი ფლაკონის კედლისკენ და არა უშუალოდ წამლის ლიოფილიზებული გუნდისკენ.
- ფრთხილად დაატრიალეთ ფლაკონი, სანამ ფხვნილი წყალში ბოლომდე არ გაიხსნება. არ შეანჯღრიოთ.
- შეამოწმეთ, ხომ არ არის განზავებული ხსნარი გაუფერულებული, ან ხომ არ შეიცავს მყარ ნაწილაკებს. განზავებული ხსნარი უნდა იყოს უფერული ან ოდნავ მოყავისფრო, გამჭვირვალე ან ოდნავ ოპალური, და არ უნდა შეიცავდეს ხილულ მყარ ნაწილაკებს. არ გამოიყენოთ განზავებული ხსნარი, თუ ის არის გაუფერულებული, შემღვრეული, ან შეიცავს ხილულ მყარ ნაწილაკებს.

განზავების ინსტრუქციები

1. პოლივი უნდა განზავდეს და მისი საბოლოო კონცენტრაცია უნდა იყოს 0.72-2.7 მგ/მლ მინიმუმ 50 მლ მოცულობის ინტრავენურ საინფუზიო პაკეტში, რომელიც შეიცავს 9 მგ/მლ ნატრიუმის ქლორიდის საინექციო ხსნარს, ან 4.5 მგ/მლ ნატრიუმის ქლორიდის საინექციო ხსნარს, ან 5%-იან გლუკოზას.

2. განსაზღვრეთ 20 მგ/მლ გახსნილი ხსნარის საჭირო მოცულობა, რომელიც საჭიროა მოთხოვნილი დოზის საფუძველზე (იხ. ქვემოთ):

$$\text{პოლივის მთლიანი დოზა (მლ), რომელიც კიდევ უნდა განზავდეს} = \frac{\text{პოლივის დოზა (მგ/კგ) X პაციენტის წონა (კგ)}}{\text{გახსნილი ხსნარის კონცენტრაცია ფლაკონში (20 მგ/მლ)}}$$
3. ამოიღეთ გახსნილი ხსნარის საჭირო მოცულობა პოლივის ფლაკონიდან სტერილური შპრიცით და გააზავეთ ის ინტრავენურ საინფუზიო პაკეტში. ფლაკონში დარჩენილი წამლის გამოუყენებელი პორცია გადააგდეთ.
4. ფრთხილად აურიეთ საინფუზიო პაკეტში არსებული ხსნარი პაკეტის გადატრიალებით. არ შეანჯღრიოთ.
5. შეამოწმეთ საინფუზიო პაკეტი მყარი ნაწილაკების არსებობაზე და მათი არსებობის შემთხვევაში პაკეტი გადააგდეთ.

კონცენტრატის ხსნარი

მიკრობიოლოგიური თვალსაზრისით, კონცენტრატის ხსნარი დაუყოვნებლივ უნდა იქნას გამოყენებული. თუ კონცენტრატის ხსნარი არ იქნა დაუყოვნებლივ გამოყენებული, შენახვის დრო და პირობები გამოყენების წინ მომხმარებლის პასუხისმგებლობაა და ჩვეულებრივ, არ უნდა აჭარბებდეს 24 საათს მაცივარში ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$), გარდა იმ შემთხვევისა, როდესაც კონცენტრატის ხსნარი მომზადდა კონტროლირებულ და სტანდარტულ ასეპტიკურ პირობებში. ქიმიური და ფიზიკური სტაბილურობა კონცენტრატის ხსნარის გამოყენების დროს დემონსტრირებული იყო მაქსიმუმ 72 საათით მაცივარში ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$) და მაქსიმუმ 24 საათით ოთახის ტემპერატურაზე ($9^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$).

განზავებული ხსნარი

მიკრობიოლოგიური თვალსაზრისით, მომზადებული საინფუზიო ხსნარი დაუყოვნებლივ უნდა იქნას გამოყენებული. თუ ხსნარი არ იქნა დაუყოვნებლივ გამოყენებული, შენახვის დრო და პირობები გამოყენების წინ მომხმარებლის პასუხისმგებლობაა და ჩვეულებრივ, არ უნდა აჭარბებდეს 24 საათს მაცივარში ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$), გარდა იმ შემთხვევისა, როდესაც ხსნარი მომზადდა კონტროლირებულ და სტანდარტულ ასეპტიკურ პირობებში. მომზადებული საინფუზიო ხსნარის ქიმიური და ფიზიკური სტაბილურობა დემონსტრირებული იყო ცხრილში 1 მითითებული ხანგრძლიობით. გადაასხით განზავებული პოლივის ხსნარი, თუ მისი შენახვის დრო აჭარბებს ცხრილში 1 მითითებულ ზღვარს.

ცხრილი 1 ხანგრძლივობები, რომელთა განმავლობაში დემონსტრირებულია მომზადებული საინფუზიო ხსნარის ქიმიური და ფიზიკური სტაბილურობა

საინფუზიო ხსნარის მოსამზადებლად გამოყენებული გამხსნელი	საინფუზიო ხსნარის შენახვის პირობები ¹
ნატრიუმის ქლორიდი 9 მგ/მლ (0.9%)	მაქსიმუმ 72 საათი მაცივარში (2 °C – 8 °C), ან მაქსიმუმ 4 საათი ოთახის ტემპერატურაზე (9 °C – 25 °C)
ნატრიუმის ქლორიდი 4.5 მგ/მლ (0.45%)	მაქსიმუმ 72 საათი მაცივარში (2 °C – 8 °C), ან მაქსიმუმ 8 საათი ოთახის ტემპერატურაზე (9 °C – 25 °C)
5%-იანი გლუკოზა	მაქსიმუმ 72 საათი მაცივარში (2 °C – 8 °C), ან მაქსიმუმ 8 საათი ოთახის ტემპერატურაზე (9 °C – 25 °C)

¹ პროდუქტის სტაბილურობის უზრუნველსაყოფად, არ გადააჭარბოთ შენახვის მითითებულ ხანგრძლივობას.