

M-BY-00000446

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Полайви, 30мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.
Полайви, 140мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Полайви, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 30 мг:
Каждый флакон с порошком для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 30 мг полатузумаба ведотина. После восстановления 1 мл восстановленного раствора содержит 20 мг полатузумаба ведотина.

Полайви, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 140 мг:
Каждый флакон с порошком для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 140 мг полатузумаба ведотина. После восстановления 1 мл восстановленного раствора содержит 20 мг полатузумаба ведотина.

Полатузумаб ведотин представляет собой конъюгат антитело-препарат, состоящий из антимиотического агента монометилауристатин Е (ММАЕ), ковалентно связанного с CD79b-таргетным моноклональным антителом (рекомбинантный гуманизированный иммуноглобулин G1 [IgG1], продуцируемый в клетках яичников китайского хомячка посредством технологии рекомбинантной ДНК).

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1 настоящего приложения.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий (лиофилизат для приготовления концентрата).

Лиофилизат от белого до серовато-белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Полайви в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-SHR) показан к применению у взрослых пациентов с ранее нелеченной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДБККЛ).

Полайви в комбинации с препаратами Бендамустин и Ритуксимаб показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, которые не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Полайви следует вводить только под наблюдением медицинского персонала, имеющего опыт диагностики и лечения онкологических больных.

Режим дозирования

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДБККЛ).

Ранее нелеченый пациенты.

Рекомендуемая доза препарата Полайви составляет 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии каждые 21 день в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-CHP) на протяжении 6 циклов. В день 1 после введения преднизолона препарат Полайви, ритуксимаб, циклофосфамид и доксорубицин можно вводить в любой последовательности. Преднизолон вводится в дни 1-5 каждого цикла. Циклы 7 и 8 представляют собой ритуксимаб в виде монотерапии.

Также см. ОХЛП на химиотерапевтические препараты, применяемые в комбинации с препаратом Полайви для терапии пациентов с ранее нелеченной ДБККЛ.

Пациенты с рецидивирующей/рефрактерной ДБККЛ.

Рекомендуемая доза Полайви составляет 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии каждые 21 день в комбинации с препаратами Бендамустин и Ритуксимаб на протяжении 6 циклов. В день 1 каждого цикла Полайви, Бендамустин и Ритуксимаб можно вводить в любой последовательности. При введении с Полайви рекомендуемая доза препарата Бендамустин составляет 90 мг/м²/сутки в день 1 и 2 каждого цикла; рекомендуемая доза препарата Ритуксимаб составляет 375 мг/м² в день 1 каждого цикла. Из-за ограниченного клинического опыта у пациентов, получавших 1,8 мг/кг Полайви в общей дозе >240 мг, рекомендуется не превышать дозу 240 мг за цикл.

Пациенты с ранее нелеченной и рецидивирующей/рефрактерной ДБККЛ

В случае, если премедикация ранее не проводилась, следует провести премедикацию антигистаминным препаратом и антипиретиком перед применением Полайви.

Более позднее введение или пропуск дозы

При пропуске запланированной дозы Полайви необходимо ввести препарат как можно раньше. Между введениями следует выдерживать интервал в 21 день.

Коррекция дозы

В случае развития инфузионной реакции следует уменьшить скорость введения или прервать инфузию. Следует незамедлительно и полностью прекратить применение препарата Полайви при возникновении у пациента реакций, угрожающих жизни.

Существуют различные возможные схемы коррекции дозы препарата Полайви у пациентов с ранее нелеченной и с рецидивирующей/рефрактерной ДБККЛ (см. таблицы ниже).

Для коррекции дозы при периферической нейропатии (см. раздел 4.4) см. Таблицу 1 ниже.

Таблица 1 Коррекция дозы Полайви при периферической нейропатии (ПН)

МРК 00000446	Степень тяжести периферической нейропатии в день 1 любого цикла	Коррекция дозы
<i>Ранее нелеченная ДБККЛ</i>	2 степень тяжести*	Сенсорная нейропатия ☐ Снизить дозу препарата Полайви до 1.4 мг/кг. ☐ Если явление 2 степени тяжести сохраняется или возобновляется в день 1 следующего цикла, снизить дозу препарата Полайви до 1.0 мг/кг. ☐ Если при дозе 1.0 мг/кг явление 2 степени тяжести возникает в день 1 следующего цикла, следует прекратить применение препарата Полайви. Двигательная нейропатия ☐ Приостановить введение препарата Полайви до снижения тяжести явления до ≤ 1 степени. ☐ Возобновить применение препарата Полайви в следующем цикле в дозе 1.4 мг/кг. ☐ Если при дозе 1.4 мг/кг явление 2 степени тяжести возникает в день 1 следующего цикла, следует приостановить введение препарата Полайви до снижения тяжести явления до ≤ 1 степени. Затем возобновить применение препарата Полайви в дозе 1.0 мг/кг. ☐ Если при дозе 1.0 мг/кг явление 2 степени тяжести возникает в день 1 следующего цикла, следует прекратить применение препарата Полайви. При одновременном возникновении сенсорной и двигательной нейропатии необходимо следовать

M-BY-00000446

		наиболее строгим ограничениям, указанным выше.
	3 степень тяжести*	Сенсорная нейропатия ☐ Приостановить введение препарата Полайви до снижения тяжести явления до ≤ 2 степени. ☐ Снизить дозу препарата Полайви до 1.4 мг/кг. ☐ Если доза была снижена ранее до 1.4 мг/кг, следует снизить дозу препарата Полайви до 1.0 мг/кг. Если доза была снижена ранее до 1.0 мг/кг, следует прекратить применение препарата Полайви. Двигательная нейропатия ☐ Приостановить введение препарата Полайви до снижения тяжести явления до ≤ 1 степени. ☐ Возобновить применение препарата Полайви в следующем цикле в дозе 1.4 мг/кг. ☐ Если при дозе 1.4 мг/кг возникает явление 2-3 степени тяжести, следует приостановить введение препарата Полайви до снижения тяжести явления до ≤ 1 степени. Затем возобновить применение препарата Полайви в дозе 1.0 мг/кг. ☐ Если при дозе 1.0 мг/кг возникает явление 2-3 степени тяжести, следует прекратить применение препарата Полайви. При одновременном возникновении сенсорной и двигательной нейропатии необходимо следовать наиболее строгим

M-BY-00000446

		ограничениям, указанным выше.
	4 степень тяжести*	Следует прекратить применение препарата Полайви
<i>Рецидивирующая/рефрактерная ДБККЛ</i>	2-3 степень тяжести	Приостановить введение Полайви до снижения тяжести явления до степени ≤ 1 . При снижении тяжести явления до степени ≤ 1 в течение 14 дней включительно следует возобновить введение Полайви в сниженной дозе 1,4 мг/кг на постоянной основе. Если доза была снижена ранее до 1,4 мг/кг, следует прекратить применение Полайви. Если тяжесть явления не снизилась до степени ≤ 1 в течение 14 дней включительно, следует прекратить применение Полайви.
	4 степень тяжести	Следует прекратить применение Полайви.

* Можно продолжить введение терапии R-CHP.

Для коррекции дозы при миелосупрессии (см. раздел 4.4) см. Таблицу 2.

Таблица 2 Коррекция дозы Полайви, химиотерапии и Ритуксимаб при миелосупрессии

Показание	Степень тяжести миелосупрессии в день 1 любого цикла	Показание
<i>Ранее нелеченная ДБККЛ</i>	Нейтропения 3-4 степени тяжести	Приостановить применение всех препаратов до восстановления показателя АЧН (абсолютное число нейтрофилов) до $>1000/\text{мкл}$. При восстановлении показателя АЧН до $>1000/\text{мкл}$ в течение 7 дней включительно в рамках цикла терапии возобновить применение

M-BY-00000446

		всех препаратов без дополнительного снижения дозы. При восстановлении показателя АЧН до $>1000/\text{мкл}$ после дня 7: ☐ возобновить применение всех препаратов, при этом рассмотреть снижение дозы циклофосфида и/или доксорубицина на 25-50%; ☐ если ранее доза циклофосфида и/или доксорубицина была снижена на 25%, рассмотреть снижение дозы одного или обоих препаратов на 50%.
	Тромбоцитопения 3-4 степени тяжести	Приостановить применение всех препаратов до восстановления показателя тромбоцитов до $>75000/\text{мкл}$. При восстановлении показателя тромбоцитов до $>75000/\text{мкл}$ в течение 7 дней включительно возобновить применение всех препаратов без дополнительного снижения дозы. При восстановлении показателя тромбоцитов до $>75000/\text{мкл}$ после дня 7: ☐ возобновить применение всех препаратов, при этом рассмотреть снижение дозы циклофосфида и/или доксорубицина на 25-50%; ☐ если ранее доза циклофосфида и/или доксорубицина была снижена на 25%, рассмотреть снижение дозы одного или обоих препаратов на 50%.
Рецидивирующая/рефрактерная ДБККЛ	Нейтропения 3-4 степени тяжести ^a	Приостановить применение всех препаратов до восстановления показателя АЧН (абсолютное число нейтрофилов) до $>1 \times 10^9/\text{л}$. При восстановлении показателя АЧН до $>1 \times 10^9/\text{л}$ в течение 7 дней включительно возобновить применение всех препаратов без дополнительного снижения дозы. При восстановлении показателя АЧН до $>1 \times 10^9/\text{л}$ после дня 7: ☐ возобновить применение всех препаратов, при этом снизить дозу

M-BY-00000446

		препарата Бендамустин с 90 мг/м² до 70 мг/м² или с 70 мг/м² до 50 мг/м². ☐ если ранее доза препарата Бендамустин была снижена до 50 мг/м², следует прекратить применение всех препаратов.
	Тромбоцитопения 3-4 степени тяжести ^a	Приостановить применение всех препаратов до восстановления показателя тромбоцитов до >75 x10⁹/л. При восстановлении показателя тромбоцитов до >75 x10⁹/л в течение 7 дней включительно возобновить применение всех препаратов без дополнительного снижения дозы. При восстановлении показателя тромбоцитов до >75 x10⁹/л после дня 7: ☐ возобновить применение всех препаратов, при этом снизить дозу препарата Бендамустин с 90 мг/м² до 70 мг/м² или с 70 мг/м² до 50 мг/м². ☐ если ранее доза препарата Бендамустин была снижена до 50 мг/м², следует прекратить применение всех препаратов.

^a Если первичной причиной является лимфома, снижение дозы бендамустина может не потребоваться.

Для коррекции дозы при инфузионных реакциях (см. раздел 4.4) см. Таблицу 3.

Таблица 3: Коррекция дозы Полайви при инфузионных реакциях

Показание	Степень тяжести инфузионной реакции в день 1 любого цикла	Коррекция дозы
Ранее нелеченная и рецидивирующая/рефрактерная ДБККЛ	Инфузионная реакция 1-3 степени тяжести	Прервать инфузию Полайви и провести поддерживающую терапию. При первом возникновении реакции 3 степени тяжести, проявляющейся хрипами в легких, бронхоспазмом или генерализованной крапивницей, полностью прекратить применение Полайви и не возобновлять его в дальнейшем.

M-BY-00000446

		При повторном возникновении реакций 2 степени тяжести, проявляющихся хрипами в легких или крапивницей или возобновлении любого симптома 3 степени тяжести полностью прекратить применение Полайви и не возобновлять его в дальнейшем. В остальных случаях после полного разрешения симптомов, инфузия может быть возобновлена с уменьшением скорости введения до 50% от скорости, достигнутой до прерывания инфузии. При отсутствии симптомов, связанных с инфузионной реакцией, скорость инфузии можно увеличивать с шагом 50 мг/ч каждые 30 минут. В следующем цикле инфузию Полайви следует проводить в течение 90 минут. При отсутствии инфузионных реакций последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут. Необходимо проводить премедикацию во всех циклах.
	Инфузионная реакция 4 степени тяжести	Незамедлительно прекратить инфузию Полайви. Провести поддерживающую терапию. Полностью прекратить применение Полайви и не возобновлять его в дальнейшем.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста ≥ 65 лет не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы Полайви у пациентов с клиренсом креатинина (КК) ≥ 30 мл/мин не требуется. Рекомендуемая доза у пациентов с КК < 30 мл/мин не установлена в связи с ограниченными данными.

Пациенты с нарушением функции печени

Следует избегать введения Полайви у пациентов с нарушением функции печени средней или тяжелой степени тяжести (показатель билирубина превышает 1,5хверхняя граница нормы [ВГН]).

При введении Полайви пациентам с нарушением функции печени легкой степени тяжести (показатель билирубина выше ВГН, но $\leq 1,5$ хВГН или активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) больше ВГН) изменений в стартовой дозе не требуется.

В изучаемой популяции пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (определяемой как активность АСТ или АЛТ $> 1,0$ – $2,5$ хВГН или показатель общего билирубина $> 1,0$ до $1,5$ хВГН) отмечалось увеличение экспозиции неконъюгированного ММАЕ на 40%, которое не считалось клинически значимым.

Дети

Безопасность и эффективность Полайви у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

M-BY-00000446

Способ применения

Полайви предназначен для внутривенного введения.

Длительность внутривенной инфузии при введении первой дозы Полайви должна составлять 90 минут. Пациентов следует наблюдать на предмет развития инфузионных реакций/реакций гиперчувствительности во время первой инфузии и в течение не менее 90 минут после ее завершения.

Если предыдущая инфузия переносилась хорошо, последующие инфузии Полайви можно проводить на протяжении 30 минут. Пациентов следует наблюдать во время инфузии и в течение не менее 30 минут после ее завершения.

Приготовление концентрата Полайви и его разведение следует проводить в асептических условиях под наблюдением медицинского работника. Полайви следует вводить путем внутривенной инфузии через отдельную инфузионную систему, оснащенную встроенным или дополнительным стерильным, апиогенным фильтром с низким связыванием белков (с диаметром пор 0,2 или 0,22 мкм) и катетером. Вводить Полайви внутривенно струйно или болюсно запрещено.

Инструкция по приготовлению концентрата препарата и его последующему разведению перед введением представлена в разделе 6.6.

Меры предосторожности перед подготовкой к введению или введением лекарственного препарата

Полайви содержит цитотоксический компонент, который ковалентно связан с моноклональным антителом. Необходимо следовать соответствующим процедурам по обращению с препаратом и его утилизации (см. раздел 6.6).

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе 6.1.

Острые тяжелые инфекции (см. раздел 4.4).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

С целью улучшения контроля применения биологических лекарственных препаратов необходимо четко фиксировать торговое наименование и номер серии введенного лекарственного препарата.

Миелосупрессия

У пациентов, получавших Полайви, отмечались случаи серьезной и тяжелой нейтропении и фебрильной нейтропении, начиная с первого цикла терапии. В ходе клинической разработки препарата требовалось профилактическое введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Таким образом, следует рассмотреть необходимость проведения профилактики в ходе терапии. При применении Полайви также могут наблюдаться тромбоцитопения или анемия 3 или 4 степени тяжести. Перед каждым введением Полайви следует проводить общий развернутый анализ крови. У пациентов с нейтропенией и/или тромбоцитопенией степени тяжести 3 или 4 следует рассмотреть более частое

М-BY-00000446

проведение лабораторных анализов и/или прерывание или прекращением применения Полайви (см. раздел 4.2).

Периферическая нейропатия

У пациентов, получавших Полайви, отмечались случаи периферической нейропатии, начиная с первого цикла терапии, а при введении последующих доз риск возрастает. У пациентов с периферической нейропатией в анамнезе может наблюдаться ухудшение состояния. Преимущественно наблюдались случаи сенсорной периферической нейропатии. Однако, также отмечались случаи моторной и сенсорно-моторной периферической нейропатии. Пациентов следует наблюдать на предмет развития симптомов периферической нейропатии, таких как гипестезия, гиперстезия, парестезия, дизестезия, нейропатическая боль, чувство жжения, мышечная слабость или нарушение походки. Пациентам с впервые выявленной периферической нейропатией или ухудшением состояния при периферической нейропатии может потребоваться прерывание введения, снижение дозы или прекращение применения Полайви (см. раздел 4.2).

Инфекции

Сообщалось о серьезных, угрожающих жизни или с летальным исходом инфекциях, в том числе оппортунистических, таких как пневмония (включая *пневмоцистную пневмонию* и пневмонию, вызываемую другими грибами), бактериемия, сепсис, герпетическая инфекция и цитомегаловирусная инфекция у пациентов, получающих Полайви (см. раздел 4.8). Отмечались случаи реактивации латентных инфекций. В ходе лечения пациентам необходимо тщательное наблюдение на предмет возникновения признаков бактериальной, грибковой или вирусной инфекции, а также предоставление медицинской консультации при появлении признаков и симптомов. Следует рассмотреть необходимость проведения профилактики инфекционных заболеваний в период лечения Полайви. Не следует применять Полайви у пациентов с острой инфекцией тяжелой степени тяжести. У пациентов с серьезными инфекциями необходимо прекратить применение Полайви и сопутствующей химиотерапии.

Вirus иммунодефицита человека (ВИЧ)

Применение Полайви у пациентов с ВИЧ не оценивалось. Информация касательно сопутствующего применения с ингибиторами изофермента СУР3А представлена в разделе 4.5.

Иммунизация

Во время терапии Полайви не следует применять живые или аттенуированные вакцины. У пациентов, недавно получивших живые вакцины, исследования не проводились.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

При применении Полайви наблюдались случаи развития ПМЛ (см. раздел 4.8). Следует проводить тщательное наблюдение пациентов на предмет возникновения или усугубления неврологических, когнитивных или поведенческих отклонений, свидетельствующих о развитии ПМЛ. При подозрении на ПМЛ применение Полайви и сопутствующей химиотерапии следует приостановить. При подтверждении диагноза применение Полайви и сопутствующую химиотерапию необходимо прекратить и не возобновлять в дальнейшем.

M-BY-00000446

Синдром лизиса опухоли

У пациентов с высокой опухолевой нагрузкой и быстро пролиферирующей опухолью риск синдрома лизиса опухоли может быть повышен. Перед началом терапии Полайви следует принять соответствующие/профилактические меры, согласно локальным руководствам. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет возникновения синдрома лизиса опухоли в ходе терапии Полайви.

Инфузионные реакции

Полайви может вызывать инфузионные реакции, в том числе тяжелые. Самые поздние отсроченные инфузионные реакции отмечались через 24 часа после введения Полайви. Перед применением Полайви следует ввести антигистаминный препарат и антипиретик, а во время инфузии следует тщательно следить за состоянием пациентов. При возникновении инфузионной реакции следует прервать инфузию и оказать соответствующую медицинскую помощь (см. раздел 4.2).

Эмбриофетальная токсичность

В силу механизма действия и согласно данным доклинических исследований, Полайви может оказывать повреждающее действие на плод при его применении беременной женщиной (см. раздел 5.3). Беременная женщина должна быть проинформирована о риске для плода.

Женщинам с детородным потенциалом необходимо рекомендовать использование эффективных способов контрацепции во время лечения и в течение не менее 9 месяцев после введения последней дозы Полайви (см. раздел 4.6). Мужчинам и их партнерам с детородным потенциалом необходимо рекомендовать использование эффективных способ контрацепции во время лечения и в течение не менее 6 месяцев после введения последней дозы Полайви (см. раздел 4.6).

Фертильность

В доклинических исследованиях применение полатузумаба ведотина приводило к токсическому воздействию на яички, что может оказывать отрицательное влияние на мужскую репродуктивную функцию и фертильность (см. раздел 5.3). Таким образом, мужчинам, получающим Полайви, рекомендуется собрать и сохранить образцы спермы до начала лечения (см. раздел 4.6).

Пациенты пожилого возраста

Среди 435 пациентов с ранее нелеченной ДБККЛ, которые получали препарат Полайви в комбинации с R-CHP в исследовании GO39942, 227 пациентов (52.2%) были в возрасте ≥ 65 лет. У пациентов ≥ 65 лет частота серьезных нежелательных реакций (НР) составила 39.2% по сравнению с пациентами < 65 лет (28.4%). Сходная частота серьезных НР наблюдалась у пожилых пациентов в группе пациентов, получавших R-CHOP.

Среди 151 ранее лечившегося пациента с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, получавшего Полайви в комбинации с препаратами Бендамустин и Ритуксимаб (БР) (в исследовании GO29365, 103 (68%) были пациенты в возрасте ≥ 65 лет. Частота развития серьезных нежелательных реакций у пациентов в возрасте ≥ 65 лет (55%) была идентична таковой у пациентов в возрасте < 65 лет (56%). Клинические исследования Полайви не включают в себя достаточного числа пациентов в возрасте ≥ 65 лет для определения ответа, отличающегося от такового у более молодых пациентов.



М-BY-00000446

Гепатотоксичность

Тяжелые случаи гепатотоксичности, соответствовавшие гепатоцеллюлярному повреждению, включая повышение уровня трансаминаз и/или билирубина, регистрировали у пациентов, получающих Полайви (см. раздел 4.8). Риск развития гепатотоксичности может повышаться при наличии заболевания печени в анамнезе, исходном повышении активности печеночных ферментов и сопутствующем приеме лекарственных препаратов. Следует контролировать активность печеночных ферментов и показатель билирубина (см. раздел 4.2).

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу. Таким образом, можно сказать, что он практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Отдельные клинические исследования лекарственных взаимодействий полатузумаба ведотина у человека не проводились.

Лекарственные взаимодействия с сопутствующими лекарственными препаратами, к которым относятся ингибиторы, субстраты или индукторы CYP3A4 и ингибиторы P-gp

Основываясь на фармакологическом моделировании на физиологической основе (PBPK) ММАЕ высвобождаемого из полатузумаба ведотина, установлено, что мощные ингибиторы CYP3A4 и P-gp (например, кетоконазол) могут увеличивать площадь под кривой концентрация- время (AUC) для неконъюгированного ММАЕ на 48%. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении с ингибитором изофермента CYP3A4. Следует более тщательно наблюдать за состоянием пациентов, одновременно получающих мощные ингибиторы CYP3A4 (например, боцепревир, кларитромицин, кобицистат, индинавир, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол), на предмет развития признаков токсичности.

Не предполагается влияния неконъюгированного ММАЕ на AUC одновременно применяемых лекарственных препаратов, являющихся субстратами CYP3A4 (например, мидазолам).

Мощные индукторы CYP3A4 (например, рифампицин, карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, зверобой продырявленный [*Hypericum perforatum*]) могут снижать экспозицию неконъюгированного ММАЕ.

Лекарственные взаимодействия с препаратами Ритуксимаб и Бендамустин, циклофосфамид и доксорубин в комбинации с полатузумабом ведотином

Фармакокинетика (ФК) препаратов Ритуксимаб, Бендамустин, циклофосфамид и доксорубин при одновременном применении с полатузумабом ведотином не изменяется. Согласно данным популяционного ФК анализа, одновременное применение препарата Ритуксимаб связано с повышением AUC ММАЕ, конъюгированного с антителом (асММАЕ), в плазме на 24% и снижением AUC неконъюгированного ММАЕ в плазме на 37%. AUC плазмы конъюгированного ММАЕ и неконъюгированного ММАЕ для Полайви плюс P-СНР был в соответствии с другими исследованиями Полайви. Коррекция дозы не требуется.

Бендамустин не оказывает влияния на AUC асММАЕ и неконъюгированного ММАЕ в плазме.

M-BY-00000446

4.6 Фертильность, беременность и лактация.

Женщины с детородным потенциалом/контрацепция у мужчин и женщин

Женщины

Пациентам с детородным потенциалом необходимо рекомендовать использование эффективных способов контрацепции во время лечения полатузумабом ведотином и в течение не менее 9 месяцев после введения последней дозы.

Мужчины

Мужчинам и их партнерам детородного потенциала необходимо рекомендовать использование эффективных способов контрацепции во время лечения полатузумабом ведотином и в течение не менее 6 месяцев после введения последней дозы.

Беременность

Данные в отношении беременных женщин, применяющих Полайви, отсутствуют. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3). Полатузумаб ведотин может оказывать повреждающее действие на плод при его применении беременной женщиной в силу механизма действия и по данным доклинических исследований. У женщин детородного потенциала необходимо исключить беременность до начала лечения. Применение Полайви не рекомендуется во время беременности и у женщин с детородным потенциалом, не использующих средства контрацепции, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли полатузумаб ведотин или его метаболиты в грудное молоко у человека. Риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, не может быть исключен. Женщинам следует прекратить грудное вскармливание во время терапии Полайви и в течение не менее 3 месяцев после получения последней дозы.

Фертильность

В ходе доклинических исследований применение полатузумаба ведотина приводило к токсическому воздействию на яички, что может оказывать негативное влияние на мужскую репродуктивную функцию и фертильность (см. раздел 5.3).

Таким образом, мужчинам, получающим этот лекарственный препарат, рекомендуется собрать и сохранить образцы спермы до начала лечения. Мужчинам, получающим Полайви, не рекомендуется планировать зачатие ребенка во время лечения и в течение не менее 6 месяцев после введения последней дозы.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Полайви оказывает незначительное влияние на способность к управлению транспортными средствами и работать с механизмами. При применении препарата Полайви могут отмечаться инфузионные реакции, периферическая нейропатия, повышенная утомляемость и головокружение (см. разделы 4.4 и 4.8).

M-BY-00000446

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность препарата Полайви оценивали у 435 пациентов в исследовании GO39942 (POLARIX). Нежелательные реакции (НР), описанные в разделе 4.8, были идентифицированы:

☐ во время лечения и последующего наблюдения за пациентами с ранее нелеченной ДБККЛ, которым вводили препарат Полайви в комбинации с R-CHP (n=435) или R-15 CHOP (n=438), в рамках опорного клинического исследования GO39942 (POLARIX). В группе пациентов, получавших терапию препаратом Полайви в комбинации с R-CHP, 91.7% пациентов получали лечение препаратом Полайви в течение 6 циклов по сравнению с 88.5% пациентов, получавших винкристин в группе R-CHOP в течение 6 циклов.

У пациентов с ранее нелеченной ДБККЛ, которым вводили препарат Полайви в комбинации с R-CHP:

☐ наиболее частыми ($\geq 30\%$) НР у пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации R-CHP, были периферическая нейропатия (52.9%), тошнота (41.6%), нейтропения (38.4%) и диарея (30.8%).

☐ у 24.1% пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с R-CHP, отмечались серьезные НР.

☐ наиболее частыми серьезными НР, которые наблюдались у $\geq 5\%$ пациентов, были фебрильная нейтропения (10.6%) и пневмония (5.3%).

☐ НР, которая привела к отмене терапии у $>1\%$ пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с R-CHP, была пневмония (1.1%).

Безопасность препарата Полайви оценивали у 151 пациента в исследовании GO29365. НР, описанные в разделе 4.8, были идентифицированы:

☐ во время лечения и последующего наблюдения за пациентами, ранее получавших лечение по поводу ДБККЛ (n=151), в рамках опорного клинического исследования GO29365. Сюда входят пациенты, которые получали терапию в ходе вводной фазы (n=6), рандомизированные пациенты (n=39) и пациенты из расширенной когорты (n=106), получавшие препарат Полайви в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, по сравнению с рандомизированными пациентами (n=39), получавшими только бендамустин и ритуксимаб. Пациенты в группах лечения препаратом Полайви получили в среднем 5 циклов терапии, в то время как рандомизированные пациенты в группе сравнения получили в среднем 3 цикла терапии.

У пациентов, ранее получавших лечение по поводу ДБККЛ, которые получали препарат Полайви в комбинации с бендамустином и ритуксимабом:

☐ наиболее частыми ($\geq 30\%$) НР (всех степеней) у пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, были нейтропения (45.7%), диарея (35.8%), тошнота (33.1%), тромбоцитопения (32.5%), анемия (31.8%) и периферическая нейропатия (30.5%).

☐ у 41.7% пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, отмечались серьезные НР.

☐ наиболее частыми серьезными НР, которые наблюдались у $\geq 5\%$ пациентов, были фебрильная нейтропения (10.6%), сепсис (9.9%), пневмония (8.6%) и пирексия (7.9%).

☐ НР, которая привела к отмене терапии у $>5\%$ пациентов, была тромбоцитопения (7.9%).

Резюме нежелательных реакций

Данные по НР у 586 пациентов, получавших препарат Полайви, представлены в таблице 4 ниже.

M-BY-00000446

В данном разделе НР сгруппированы в соответствии с классами систем органов и категориями частоты медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. Для описания частоты НР используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$). В рамках каждой категории частоты НР представлены в порядке снижения серьезности.\

Таблица 4 Резюме нежелательных реакций, возникающих у пациентов, получавших Полайви в клинических испытаниях

Инфекционные и паразитарные заболевания	
Очень часто	пневмония ^а , инфекция верхних дыхательных путей
Часто	сепсис, герпесвирусная инфекция ^а , цитомегаловирусная инфекция, инфекция мочевыводящих путей ^в .
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень часто	фебрильная нейтропения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения
Часто	лимфопения, панцитопения
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Очень часто	гипокалиемию, снижение аппетита
Часто	гипокальциемию, гипоальбуминемию
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	периферическая нейропатия
Часто	головокружение
Нарушения со стороны органа зрения	
Нечасто	нечеткость зрительного восприятия ^б .
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Очень часто	Кашель
Часто	Пневмонит, одышка ^в .
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто	диарея, тошнота, запор, рвота, мукозиты ^в , боль в животе
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто	алопеция ^в
Часто	зуд, инфекции кожи ^в , сыпь ^в , сухость кожи ^в .
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Часто	Артралгия, миалгия ^в
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Очень часто	повышенная утомляемость, пирексия, астения

M-BY-00000446

Часто	периферический отек ^в , озноб
Результаты лабораторных и инструментальных исследований	
Очень часто	снижение массы тела
Часто	повышение активности трансаминаз, повышение активности липаз ^б , гипофосфатемия
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций	
Очень часто	инфузионные реакции

^а НР с летальным исходом.

^б НР, которые отмечались только у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДБККЛ.

^в НР, которые отмечались только у ранее нелеченных пациентов с ДБККЛ.

Перечисленные НР отмечались как у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДБККЛ, так и у ранее нелеченных пациентов с ДБККЛ, за исключением тех, для которых есть сноски.

Редкие и очень редкие НР: отсутствуют.

Описание отдельных нежелательных реакций на лекарственный препарат

Миелосупрессия

В плацебо-контролируемом исследовании GO39942 (POLARIX) в связи с развитием нейтропении терапию прекратили 0.5% пациентов, которые получали препарат Полайви в комбинации с R-CHP. Ни один из пациентов, получавших терапию по схеме R-CHOP, не прекратил лечение в связи с развитием нейтропении. Явления тромбоцитопении привели к прекращению терапии у 0.2% пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с R-CHP, по сравнению с 0% пациентов, получавших терапию по схеме R-CHOP. Ни один из пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с R-CHP и получавших терапию по схеме R-CHOP, не прекратил терапию в связи с анемией.

В открытом исследовании GO29365 в связи с развитием нейтропении терапию прекратили 4.0% пациентов, получавших Полайви в комбинации с БР, по сравнению с 2.6% пациентов, получавших только БР. Явления тромбоцитопении привели к прекращению терапии у 7.9% пациентов, получавших Полайви в комбинации БР, по сравнению с 5.1% пациентов, получавших только БР. Ни один из пациентов, получавших Полайви в комбинации с БР и получавших только БР, не прекратил терапию в связи с анемией. Явления нейтропении, тромбоцитопении и анемии ≥ 3 степени тяжести отмечались у 40.4%, 25.8% и 12.6% пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, соответственно.

Периферическая нейропатия

В плацебо-контролируемом исследовании GO39942 (POLARIX) у пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с R-CHP, явления периферической нейропатии 1, 2 и 3 степени тяжести отмечались с частотой 39.1%, 12.2% и 1.6%, соответственно. У пациентов, получавших терапию по схеме R-CHOP, явления периферической нейропатии 1, 2 и 3 степени тяжести отмечались с частотой 37.2%, 15.5% и 1.1%, соответственно. Ни у одного из пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с R-CHP или получавших терапию по схеме R-CHOP, явлений периферической нейропатии 4-5 степеней тяжести не отмечалось. В связи с периферической нейропатией 0.7% пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с R-CHP, прекратили терапию по сравнению с 2.3% пациентов, получавших терапию по схеме R-CHOP. В связи с периферической нейропатией у

M-BY-00000446

4,6% пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с R-CHP, была снижена доза по сравнению с 8,2% пациентов, получавших терапию по схеме R-CHOP.

У пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с R-CHP, медиана времени до развития первого явления периферической нейропатии составила 2,27 месяцев по сравнению с 1,87 месяцев у пациентов, получавших терапию по схеме R-CHOP; у 57,8% пациентов с периферической нейропатией сообщалось о разрешении явления на момент даты среза данных по сравнению с 66,9% пациентов, получавших терапию по схеме R-CHOP. Медиана времени до разрешения явления периферической нейропатии составила 4,04 месяца по сравнению с 4,6 месяцев у пациентов, получавших терапию по схеме R-CHOP.

В открытом исследовании GO29365 у пациентов, получавших Полайви в комбинации с БР, явления периферической нейропатии 1 и степени тяжести 2 отмечались с частотой 15,9% и 12,6% соответственно. У пациентов, получавших только БР, явления периферической нейропатии степени тяжести 1 и 2 наблюдались с частотой 2,6% и 5,1% соответственно. У одного пациента, получавшего Полайви в комбинации с БР, наблюдалась периферическая нейропатия степени тяжести 3. В группе пациентов, получавших только БР, таких явлений не отмечали. Явления периферической нейропатии степени тяжести 4–5 не отмечались ни у одного из пациентов, получавших Полайви в комбинации с БР и получавших только БР. В связи с периферической нейропатией 2,6% пациентов прекратили терапию Полайви, у 2,0% пациентов доза препарата была снижена. Ни у одного из пациентов, получавших только БР, не потребовалось прекращения терапии или снижения дозы в связи с периферической нейропатией. У пациентов, получавших Полайви в комбинации с БР, медиана времени до развития первого явления периферической нейропатии составила 1,6 месяцев. У 39,1% пациентов с периферической нейропатией сообщалось о разрешении явления.

Инфекции

В плацебо-контролируемом исследовании GO39942 (POLARIX) у 49,7% пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с R-CHP, и у 42,7% пациентов, получавших терапию по схеме R-CHOP, наблюдались инфекции, включая пневмонию и другие виды инфекций. Инфекции 3-4 степени тяжести отмечались у 14,0% пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с R-CHP, и у 11,2% пациентов, получавших терапию по схеме R-CHOP. У 14,0% пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с R-CHP, отмечались серьезные инфекции; инфекции с летальным исходом зарегистрированы у 1,1% пациентов. У 10,3% пациентов, получавших терапию по схеме R-CHOP, отмечались серьезные инфекции; инфекции с летальным исходом зарегистрированы у 1,4% пациентов. В связи с развитием инфекции терапию прекратили 7 пациентов (1,6%), получавших препарат Полайви в комбинации с R-CHP, по сравнению с 10 пациентами (2,3%), получавших терапию по схеме R-CHOP.

В открытом исследовании GO29365 у 48,3% пациентов, получавших Полайви в комбинации с БР, и у 51,3% пациентов, получавших только БР, наблюдались инфекции, включая пневмонию и другие виды инфекций. У 27,2% пациентов, получавших Полайви в комбинации с БР, отмечались серьезные инфекции. Инфекции с летальным исходом зарегистрированы у 6,6% пациентов. У 30,8% пациентов, получавших только БР, отмечались серьезные инфекции. Инфекции с летальным исходом зарегистрированы у 10,3% пациентов. В связи с развитием инфекции терапию прекратили четыре пациента (2,6%), получавших Полайви в комбинации с БР, по сравнению с 2 пациентами (5,1%), получавшими только БР.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

В плацебо-контролируемом исследовании GO39942 (POLARIX) случаев ПМЛ не отмечалось.

М-BY-00000446

В открытом исследовании GO29365 при применении Полайви в комбинации с бендамустином и обинутузумабом был зарегистрирован один случай ПМЛ с летальным исходом. Этот пациент ранее получил три линии терапии, включавшей в себя антитела к CD-20.

Гепатотоксичность

В плацебо-контролируемом исследовании GO39942 (POLARIX) у 10.6% пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с R-CHP, и у 7.3% пациентов, получавших терапию по схеме R-CHOP, отмечались случаи гепатотоксичности. В группе пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с R-CHP, большинство явлений были 1-2 степени тяжести (8.7%); явления 3 степени тяжести наблюдались у 1.8% пациентов. Явлений 4 или 5 степени тяжести не было. Случай серьезной гепатотоксичности был отмечен у 1 пациента (0.2%) и был обратимым.

В другом исследовании было отмечено 2 случая серьезной гепатотоксичности (гепатоцеллюлярное повреждение и стеатоз печени), которые были обратимыми.

Токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта

В плацебо-контролируемом исследовании GO39942 (POLARIX) явления токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались у 76.1% пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с R-CHP, по сравнению с 71.9% пациентов, получавших терапию по схеме R-CHOP. Большинство явлений были 1-2 степени тяжести, явления ≥ 3 степени тяжести отмечались у 9.7% пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с R-CHP, по сравнению с 8.2% пациентов, получавших терапию по схеме R-CHOP. Самыми частыми проявлениями токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта были тошнота и диарея.

В открытом исследовании GO29365 явления со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались у 72.8% пациентов, получавших Полайви в комбинации с БР, по сравнению с 66.7% пациентов, получавших только БР. Большинство явлений были степени тяжести 1–2, явления степени тяжести 3–4 отмечались у 16.5% пациентов, получавших Полайви в комбинации с БР, по сравнению с 12.9% пациентов, получавших только БР. Самыми частыми проявлениями токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта были диарея и тошнота.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения "польза - риск" лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

4.9 Передозировка

В клинических исследованиях случаев передозировки у человека не отмечалось. Максимальная изученная доза на данный момент составляет 2.4 мг/кг в виде внутривенной инфузии, что было связано с более высокой частотой и тяжестью явлений периферической нейропатии. У пациентов с передозировкой следует незамедлительно прервать инфузию и тщательно наблюдать за их состоянием.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

M-BY-00000446

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства. Другие противоопухолевые средства.
Моноклональные антитела. Код АТХ: L01XC37

Механизм действия

Полатузумаб ведотин - конъюгат антитело-лекарственный препарат, нацеленный на CD79b, который преимущественно доставляет мощный антимиотический агент (монометилауристатин Е или MMAE) к В-клеткам, что, в свою очередь, приводит к гибели злокачественных В-клеток. Молекула полатузумаба ведотина состоит из MMAE, ковалентно связанного с гуманизированным моноклональным антителом (иммуноглобулин G1) посредством расщепляемого линкера. Моноклональное антитело обладает высокой аффинностью и селективностью к CD79b, который расположен на поверхности рецепторов В-клеток. Экспрессия CD79b происходит только в нормальных клетках в пределах линий В-клеток (за исключением плазматических клеток) и злокачественных В-клетках; CD79b экспрессируется в >95% случаев диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Связываясь с CD79b, полатузумаб ведотин быстро интернализируется. Линкер расщепляется лизосомальными протеазами, что обеспечивает поступление MMAE внутрь клетки. MMAE связывается с микротрубочками и приводит к гибели делящихся клеток путем ингибирования процесса деления клеток и индуцирования апоптоза.

Фармакодинамические эффекты

Кардиоэлектрофизиология

Полатузумаб ведотин не удлиняет средний интервал QTc в какой-либо клинически значимой степени, согласно данным электрокардиографии (ЭКГ) в двух открытых исследованиях у пациентов, ранее получавших терапию по причине В-клеточных злокачественных новообразований в рекомендованной дозе.

Клиническая эффективность и безопасность

Ранее нелеченная ДБККЛ

Эффективность препарата Полайви оценивали в международном, многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании (POLARIX, GO39942) у 879 пациентов с ранее нелеченной ДБККЛ.

В исследование включали пациентов в возрасте 18-80 лет с баллом IPI 2-5 и общесоматическим статусом по шкале ECOG 0-2. По результатам гистологического исследования опухоль относились к следующим подтипам ДБККЛ: без дополнительных уточнений (БДУ), из активированных В-клеток (ABC), из В-клеток герминальных центров фолликулов (GCB), к В-клеточной лимфоме высокой степени злокачественности (HGBL)(БДУ, с двойной транслокацией, с тройной транслокацией), и к другим подтипам В-крупноклеточных лимфом (EBV-положительная, богатая Т-клетками и/или гистиоцитами). У пациентов не было известной лимфомы в центральной нервной системе (ЦНС) или периферической нейропатии >1 степени.

Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 в группы применения препарата Полайви в комбинации с R-CHP или R-CHOP в течение шести трехнедельных циклов с последующими двумя дополнительными циклами ритуксимаба в виде монотерапии в обеих группах. Пациентов стратифицировали по баллу IPI (2 по сравнению с 3-5), наличию или отсутствию генерализованной лимфаденопатии (поражение ≥ 7.5 см) и географическому региону.

Препарат Полайви вводили внутривенно в дозе 1.8 мг/кг в день 1 циклов 1-6. R-CHP или R-CHOP вводили, начиная со дня 1 циклов 1-6 с последующим введением только ритуксимаба в день 1 циклов 7-8. Режим дозирования в каждой группе был следующим:

M-BY-00000446

- Группа Полайви + R-CHP: Полайви 1.8 мг/кг, ритуксимаб 375 мг/м², циклофосфамид 750 мг/м², доксорубин 50 мг/м² и преднизон 100 мг/сут в дни 1-5 каждого цикла внутрь.
- Группа R-CHOP: ритуксимаб 375 мг/м², циклофосфамид 750 мг/м², доксорубин 50 мг/м², винкристин 1.4 мг/м² и преднизон 100 мг/сут в дни 1-5 каждого цикла внутрь.

Две группы лечения были в целом сбалансированы в отношении исходных демографических характеристик и характеристик заболевания. Медиана возраста составляла 65 лет (диапазон: 19 – 80 лет), 53.6% пациентов относились к европеоидной расе, 53.8% были мужского пола, 43.8 % имели генерализованную лимфаденопатию, у 38.0% был балл IPI 2, у 62.0 % был балл IPI 3-5, и у 88.7 % отмечалась 3 или 4 стадия заболевания. У большинства пациентов (84.2 %) была подтверждена ДБККЛ (включая подтипы БДУ, ABC и GCB).

У 211 пациентов клеточное происхождение опухоли (COO) не было определено.

По результатам анализа уровня экспрессии генов среди пациентов с установленным COO (n=668) у 33.1 % пациентов был ABC подтип ДБККЛ, у 52.7 % пациентов был GCB подтип ДБККЛ.

Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования по оценке исследователя (ВБП ИССЛ). Медиана общей продолжительности последующего наблюдения составила 28.2 месяца. Результаты оценки эффективности представлены в таблице 4 и на рис. 1.

Таблица 5 Резюме эффективности у пациентов с ранее нелеченной ДБККЛ, в исследовании GO39942 (POLARIX).

	Полайви + R-CHP N = 440	R-CHOP N = 439
Первичная конечная точка		
ВБП ^{1,*}		
Число (%) пациентов с явлениями	107 (24.3 %)	134 (30.5 %)
ОР (95% ДИ)	0.73 [0.57, 0.95]	
Значение р ^{3,**}	0.0177	
показатель ВБП за 2 года (%)	76.7	70.2
[95% ДИ]	[72.65, 80.76]	[65.80, 74.61]
Ключевые вторичные конечные точки		
БСВ _{эфф} ¹		
Число (%) пациентов с явлением	112 (25.5 %)	138 (31.4 %)
ОР [95% ДИ]	0.75 [0.58, 0.96]	
Значение р ^{3,**}	0.0244	
Объективная частота ответа (ОЧО) на момент окончания терапии ²		
Пациенты, ответившие на лечение (%) (ПО, ЧО)	376 (85.5 %)	368 (83.8 %)
Различие в частоте ответа (%) [95 % ДИ]	1.63 [-3.32, 6.57]	
ПО (%) Частота ^{2,*}		
Пациенты, у которых был достигнут ответ на терапию (%)	343 (78.0 %)	325 (74.0 %)
Различие в частоте ответа (%) [95 ДИ]	3.92 [-1.89, 9.70]	
ЧО (%)	33 (7.5 %)	43 (9.8 %)
95 % ДИ по методу Клоппера-Пирсона	[5.22, 10.37]	[7.18, 12.97]

ВБП: Комитет независимой централизованной оценки по слепой схеме; ДИ: доверительный интервал; ОР: отношение рисков; БСВ_{эфф}: эффективность в отношении бессобытийной выживаемости: использовали для учета событий БСВ, связанных с эффективностью и определяемых как период времени с даты рандомизации до самого первого возникновения одного из следующих событий: прогрессирование/рецидив заболевания, смерть по любой причине, основная причина эффективности, определенная исследователем, кроме прогрессирования/рецидива заболевания, которая потребовала

M-BY-00000446

начала не оговоренной протоколом терапии по поводу лимфомы (NALT), если биопсия, которую выполняли после завершения терапии, была положительной на остаточное заболевание, вне зависимости от того, была ли начата NALT или нет; КМХ: Кохран-Мантель-Хензель

1) По оценке ИССЛ

2) По оценке BICR

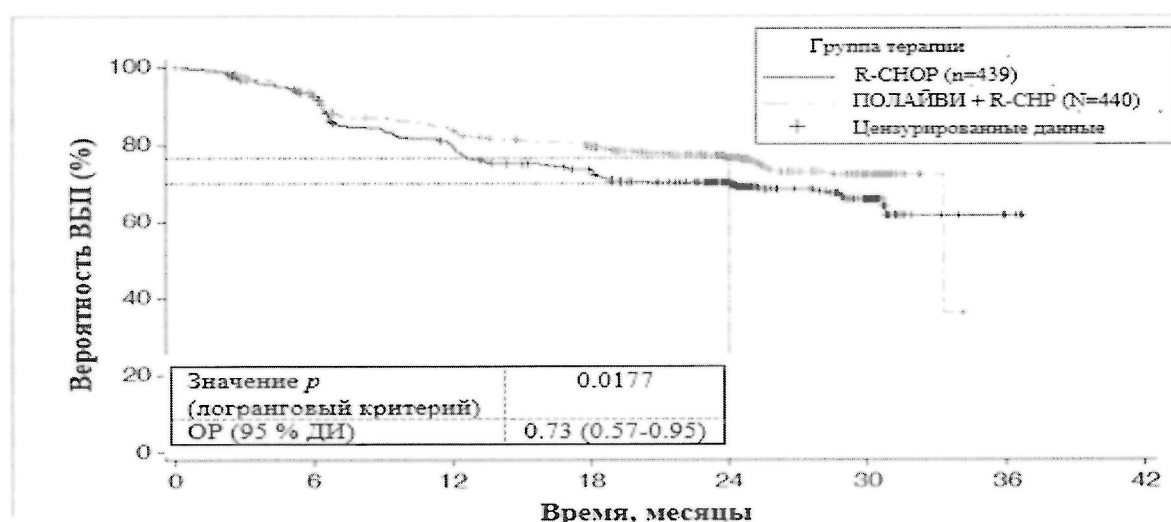
3) Логарифмический ранговый критерий, стратифицированный

*Согласно Критериям ответа, принятым в г. Лугано в 2014 г.

** Со стратификацией по баллу IPI (2 по сравнению с 3-5), наличию или отсутствию генерализованной лимфаденопатии, географическому региону

На момент промежуточного анализа вторичная конечная точка по общей выживаемости (ОВ) была незрелой и статистически не отличалась [стратифицированное отношение рисков 0.94 (95% ДИ, 0.65, 1.37); $p=0.7524$].

Рисунок 1. Кривая Каплана-Мейера ВБП по оценке ИССЛ в исследовании GO39942 (POLARIX).



Пациенты, входящие в группу риска

R-CHOP	439	389	330	296	220	78	3	НПО
ПОЛАЙВИ + R-CHOP	440	404	353	327	246	78	НПО	НПО

Рецидивирующая или рефрактерная ДБККЛ

Эффективность Полайви оценивали в международном многоцентровом открытом исследовании (GO29365), которое включало в себя рандомизированную когорту из 80 пациентов, ранее получавших лечение диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для приема Полайви в комбинации с БР или только БР в течение шести циклов, продолжительностью три недели. Пациенты были стратифицированы по продолжительности ответа на последнее предшествующее лечение продолжительностью ≤ 12 месяцев или > 12 месяцев.

Подходящие пациенты не являлись кандидатами на трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), у них наблюдалось рецидивирующее или рефрактерное заболевание после прохождения, по крайней мере, одного предшествующего режима системной химиотерапии. В исследование не включили пациентов с предшествующей аллогенной ТГСК, лимфомой центральной нервной системы, трансформированной индолентной лимфомой, фолликулярной лимфомой 3b степени тяжести, серьезным сердечно-сосудистым или легочным заболеванием, острыми инфекциями,

M-BY-00000446

активностью АСТ или аланинтрансаминазы (АЛТ) $> 2,5 \times \text{ВГН}$ или общим билирубином $\geq 1,5 \times \text{ВГН}$, креатинином $> 1,5 \times \text{ВГН}$ (или КК < 40 мл/мин), если только лимфома не является первопричиной.

Полайви вводили внутривенно в дозе 1,8 мг/кг в день 2 цикла 1 и в день 1 циклов 2–6. Бендамустин вводили внутривенно в дозе 90 мг/м² в сутки в дни 2 и 3 цикла 1 и в дни 1 и 2 циклов 2–6. Ритуксимаб вводили в дозе 375 мг/м² в день 1 циклов 1–6.

Среди 80 пациентов, которые были рандомизированы для получения Полайви в комбинации с БР ($n = 40$) или только БР ($n = 40$), большинство относились к европеоидной расе (71%) и являлись мужчинами (66%). Средний возраст составлял 69 лет (диапазон: 30–86 лет). У шестидесяти четырех из 80 пациентов (80%) показатель общего состояния по шкале ECOG составлял от 0 до 1, а у 14 из 80 пациентов (18%) показатель общего состояния по шкале ECOG составлял 2. У большинства пациентов (98%) диффузная В-крупноклеточная лимфома была без дополнительных уточнений (БДУ). В целом, у 48% пациентов наблюдалась диффузная В-крупноклеточная лимфома ABC-типа (из активированных В-клеток), а у 40% – диффузная В-крупноклеточная лимфома GCB-типа (из В-клеток зародышевого центра). К основным причинам, по которым пациенты не являлись кандидатами на ТГСК, относили возраст (40%), недостаточный ответ на терапию спасения (26%) и предшествующую недостаточность трансплантата (20%). Среднее количество предшествующих терапий составляло 2 (диапазон: 1–7), при этом 29% ($n = 23$) прошли одну предшествующую терапию, 25% ($n = 20$) – 2 предшествующих терапии и 46% ($n = 37$) – 3 или более предшествующих терапии. Все, кроме одного пациента в группе, получавшей Полайви в комбинации с БР в рандомизированной фазе II, не проходили лечение препаратом Бендамустин. У 80% пациентов отмечали рефрактерное заболевание. Для пациентов, которые получали полатузумаб ведотин в комбинации с БР и у которых оценивали количество CD3 + лимфоцитов, абсолютное количество CD3 + лимфоцитов составляло $> 0,2 \times 10^9/\text{л}$ у 95%, 79% и 83% пациентов, обследованных до лечения ($n = 134$), в конце лечения ($n = 72$) и через 6 месяцев после окончания лечения ($n = 18$) соответственно.

Первичной конечной точкой исследования являлся процент пациентов с полным объективным ответом (CR) в конце лечения (через 6–8 недель после дня 1 цикла 6 или последнего лечения в рамках исследования), согласно оценке с помощью ПЭТ-КТ, проведенной Комитетом по независимой оценке (IRC).

Таблица 6 Резюме эффективности у пациентов, ранее получавших лечение по причине диффузной В-крупноклеточной лимфомы, на основании данных исследования GO29365

Критерии эффективности	Полайви + бендамустин + ритуксимаб N = 40	Бендамустин + ритуксимаб N = 40
Среднее время наблюдения 22 месяца		
Первичная конечная точка		
Процент пациентов с полным объективным ответом* (согласно оценке IRC) в конце лечения**		
Пациенты с откликом на лечение (%)	16 (40,0)	7 (17,5)
Разница в процентах пациентов с объективным ответом (%) [95% ДИ]	22,5 [2,6, 40,2]	
p-значение (модификация Кохрана-Мантеля-Хензеля критерия хи-квадрат для множественных сравнений***)	0,0261	

M-BY-00000446

Ключевая вторичная конечная точка и конечная точка поискового исследования		
Длительность ответа (оценка при помощи INV)		
Количество пациентов, включенных в анализ	28	13
Количество (%) пациентов с явлением	17 (60,7)	11 (84,6)
Средняя длительность ответа (95% ДИ), месяцев	10,3 (5,6, НО)	4,1 (2,6, 12,7)
ОР [95% ДИ]	0,44 [0,20, 0,95]	
p-значение (логранговый критерий, стратифицированный***)	0,0321	
Общий процент пациентов с объективным ответом* (согласно оценке с помощью INV) в конце лечения**		
Пациенты с откликом на лечение (%) (CR, PR)	19 (47,5)	7 (17,5)
Разница в процентах пациентов с объективным ответом (%) [95% ДИ]	30,0 [9,5, 47,4]	
p-значение (модификация Кохрана-Мантеля-Хензеля критерия хи-квадрат для множественных сравнений***)	0,0036	
Процент пациентов с полным объективным ответом (%) (CR)	17 (42,5)	6 (15,0)
Разница в процентах пациентов с объективным ответом (%) [95% ДИ]	27,5 [7,7, 44,7]	
p-значение (модификация Кохрана-Мантеля-Хензеля критерия хи-квадрат для множественных сравнений***)	0,0061	
Процент пациентов с частичным объективным ответом (%) (PR)	2 (5,0)	1 (2,5)
95% ДИ по методу Клоппера-Пирсона	[0,6, 16,9]	[0,06, 13,2]
Общий процент пациентов с наилучшим объективным ответом* (согласно оценке с помощью INV)		
Пациенты с откликом на лечение (%) (CR, PR)	28 (70,0)	13 (32,5)
Разница в процентах пациентов с объективным ответом (%) [95% ДИ]	37,5 [15,6, 54,7]	
Процент пациентов с полным объективным ответом (%) (CR)	23 (57,5)	8 (20,0)
95% ДИ по методу Клоппера-Пирсона	[40,9, 73,0]	[9,1, 35,7]
Процент пациентов с частичным объективным ответом (%) (PR)	5 (12,5)	5 (12,5)
95% ДИ по методу Клоппера-Пирсона	[4,2, 26,8]	[4,2, 26,8]

ДИ: доверительный интервал; CMH: Кохран-Мантель-Хензель; CR: полный объективный ответ; DOR: длительность ответа; ОР: отношение рисков; INV: исследователь; IRC: Комитет по независимой оценке; НО: не поддающийся оценке; PR: частичный объективный ответ

M-BY-00000446

* В соответствии с модифицированными критериями Лугано 2014 г.: Требуется подтверждение на костном мозге в отношении полного объективного ответа (CR) при помощи ПЭТ-КТ. Частичный объективный отклик методом (PR) ПЭТ-КТ должен соответствовать критериям ПЭТ-КТ и критериям КТ.

**6–8 недель после дня 1 цикла 6 или последнего лечения в рамках исследования

***Стратификация по продолжительности ответа на предшествующую терапию (≤ 12 месяцев по сравнению с > 12 месяцев)

Общая выживаемость (OS) являлась конечной точкой поискового исследования, которая не контролировалась ошибкой 1 рода. Средний показатель OS в группе, получавшей Полайви в комбинации с БР, составил 12,4 месяцев (95% ДИ: 9,0, НО (не поддающийся оценке)) по сравнению с 4,7 месяцев (95% ДИ: 3,7, 8,3) в группе сравнения. Нескорректированная оценка ОР по OS составила 0,42. С учетом влияния исходных ковариат ОР по OS было скорректировано до 0,59. Ковариаты включали в себя первичный рефрактерный статус, количество предшествующих линий терапии, Международный прогностический индекс и предшествующую трансплантацию стволовых клеток.

Оцененная исследователем выживаемость без признаков прогрессирования заболевания (PFS) являлась конечной точкой поискового исследования, которая не контролировалась ошибкой 1-го рода. Средний показатель PFS в группе, получавшей Полайви в комбинации с БР, составил 7,6 месяцев (95% ДИ: 6,0, 17,0) по сравнению с 2,0 месяцами (95% ДИ: 1,5, 3,7) в группе сравнения. Нескорректированная оценка ОР по PFS составила 0,34.

Иммуногенность

Как и при применении всех белковых лекарственных препаратов, у пациентов, получающих полатузумаб ведотин, может развиваться иммунный ответ. Во всех группах лечения в исследовании GO39442 (POLARIX) и GO29365 у 1,4% (6/427) и у 5,2% (12/233) пациентов отмечались положительные результаты анализов на антитела к полатузумабу ведотину, из которых ни у кого не было выявлено нейтрализующих антител. По причине ограниченного числа пациентов с выявленными антителами к полатузумабу ведотину, нельзя сделать выводы о возможном влиянии иммуногенности на эффективность или безопасность лекарственного препарата.

Результаты анализа иммуногенности могут сильно зависеть от нескольких факторов, в том числе от чувствительности и специфичности анализа, методологии анализа, манипуляции с забранными образцами, времени забора образцов, применения сопутствующих препаратов и характера основного заболевания. По этим причинам сравнение частоты обнаружения антител к полатузумабу ведотину и частоты обнаружения антител к другим препаратам может оказаться недостоверным.

Дети

Европейское агентство освободило держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата от обязанности представлять результаты исследований Полайви во всех подгруппах детей при лечении зрелых В-клеточных новообразований. (См. раздел 4.2 по применению у детей).

5.2 Фармакокинетические свойства

Экспозиция конъюгированного с антителом ММАЕ (асММАЕ) в плазме повышалась пропорционально дозе при введении полатузумаба ведотина в диапазоне доз от 0,1 до 2,4 мг/кг. После первого введения полатузумаба ведотина в дозе 1,8 мг/кг средняя максимальная концентрация (C_{max}) асММАЕ составила 803 (± 233) нг/мл, а площадь под кривой концентрация-время для времени от нуля до бесконечности AUC_{inf} составила 1860 (± 966) день•нг/мл. На основании популяционного фармакокинетического анализа, в цикле 3 показатель AUC для асММАЕ повысился на приблизительно 30% по сравнению с циклом 1 и достиг более 90% показателя AUC в цикле 6. Конечный период полувыведения в цикле 6

M-BY-00000446

составил приблизительно 12 дней (95% ДИ 8,1-19,5 дней) для асММАЕ. На основании данных популяционного фармакокинетического анализа, прогнозируемая концентрация асММАЕ в конце цикла 6 составляет приблизительно 80% от теоретического значения в равновесном состоянии. Экспозиция неконъюгированного ММАЕ, цитотоксического компонента полатузумаба ведотина, повышалась пропорционально дозе при применении полатузумаба ведотина в диапазоне доз от 0,1 до 2,4 мг/кг. Концентрации ММАЕ в плазме соответствовали кинетике, ограниченной по скорости образования. После первого введения полатузумаба ведотина в дозе 1,8 мг/кг C_{max} составила 6,82 ($\pm$ 4,73) нг/мл. Время достижения максимальной концентрации в плазме составляет приблизительно 2,5 дня, конечный период полувыведения — приблизительно 4 дня. Экспозиции неконъюгированного ММАЕ в плазме составляют <3% от экспозиций асММАЕ. Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа, после повторного введения лекарственного препарата каждые три недели отмечается снижение экспозиции (AUC) неконъюгированного ММАЕ в плазме.

По результатам моделирования популяционной фармакокинетики, анализ чувствительности показал, что прогнозируемая экспозиция к неконъюгированному ММАЕ для пациентов с массой тела более 100 кг увеличивается на 55%.

Абсорбция

Полайви вводится путем внутривенной инфузии. Исследования по изучению других путей введения не проводились.

Распределение

Согласно оценке популяции, центральный объем распределения асММАЕ составил 3,15 л, что приблизительно равняется объему плазмы. В условиях *in vitro* ММАЕ умеренно связывается (71%-77%) с белками плазмы человека. ММАЕ существенно не распределяется в эритроцитах человека *in vitro*; соотношение количества ММАЕ в крови и плазме составляет от 0,79 до 0,98.

Данные *in vitro* указывают на то, что ММАЕ является субстратом Р-гр, но не является ингибитором Р-гр в клинически значимых концентрациях.

Биотрансформация

Ожидается, что полатузумаб ведотин будет подвергаться катаболизму у пациентов, приводя к образованию малых пептидов, аминокислот, неконъюгированного ММАЕ и его катаболитов. Уровни метаболитов ММАЕ в плазме крови человека не определяли.

Исследования *in vitro* указывают на то, что ММАЕ является субстратом изофермента CYP3A4/5, но не индуцирует основные ферменты семейства цитохрома P450 (CYP). ММАЕ — это слабый, зависимый от времени ингибитор CYP3A4/5, при этом он не является конкурентным ингибитором CYP3A4/5 в клинически значимых концентрациях.

ММАЕ не является ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6.

Элиминация

Согласно анализу популяционной фармакокинетики, конъюгат (асММАЕ) главным образом выводится посредством неспецифичного линейного пути клиренса с показателем 0,9 л/день. В исследованиях *in*

M-BY-00000446

in vivo у крыс, получавших полатузумаб ведотин (с радиоактивной меткой на MMAE), было показано, что большая часть радиоактивности выводится с калом, меньшая часть — с мочой.

Пациенты детского возраста

Исследования по изучению фармакокинетики полатузумаба ведотина у пациентов детского возраста (<18 лет) не проводились.

Пациенты пожилого возраста

Возраст не оказывает влияния на фармакокинетику асMMAE и неконъюгированного MMAE на основании данных популяционного фармакокинетического анализа у пациентов в возрасте 19–89 лет. Существенных различий в фармакокинетике асMMAE и неконъюгированного MMAE у пациентов в возрасте < 65 лет (n=394) и ≥ 65 лет (n=495) не отмечалось.

Пациенты с нарушением функции почек

Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа, у пациентов с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина (КК) 60–89 мл/мин, n=361) или средней (КК 30–59 мл/мин, n=1163) степени тяжести экспозиции асMMAE и неконъюгированного MMAE соответствовали таковым у пациентов с нормальной функцией почек (КК ≥90 мл/мин, n=356). Данных для оценки влияния нарушения функции почек тяжелой степени (КК 15–29 мл/мин, n=4) на фармакокинетику лекарственного препарата недостаточно. Данные по пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности и/или пациентам, которые находятся на диализе, отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции печени

Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа, у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (активность АСТ или АЛТ > 1,0–2,5xВГН или общего билирубина >1,0–1,5xВГН, n=133) экспозиция асMMAE соответствуют таковым у пациентов с нормальной функцией печени, тогда как AUC неконъюгированного MMAE на 40% выше по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (n=737).

Данных для оценки влияния нарушения функции печени средней степени тяжести (общий билирубин >1,5–3xВГН, n=11) на фармакокинетику препарата недостаточно. Данные по пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени или после пересадки печени ограничены.

5.3 Данные доклинической безопасности

Системная токсичность

Как у крыс, так и у яванских макак преобладающая системная токсичность, связанная с введением MMAE и полатузумабом ведотином, включала в себя обратимую токсичность в отношении костного мозга и обуславливала эффекты в клетках периферической крови.

Генотоксичность

В отношении полатузумаба ведотина отдельные исследования мутагенности не проводились. MMAE не являлся мутагенным в биологическом тесте на мутагенность химических веществ (тест Эймса) или в анализе на мутации гена в L5178Y-клетках мышинной лимфомы.

М-BY-00000446

Генотоксичность ММАЕ в исследовании микроядер костного мозга крыс, вероятно, была обусловлена анеугенным механизмом. Этот механизм согласуется с фармакологическим действием ММАЕ как агента, разрушающего микротрубочки.

Канцерогенность

Отдельные исследования канцерогенности полатузумаба ведотина и/или ММАЕ не проводились.

Снижение репродуктивной функции

В отношении полатузумаба ведотина отдельные исследования репродуктивной токсичности не проводились. Однако, результаты 4-недельного исследования токсичности на крысах показывают, что полатузумаба ведотин может нарушать репродуктивную функцию и фертильность самцов. Положительная динамика в дегенерации семенных канальцев яичек не наблюдалась спустя 6 недель после прекращения лечения. Дегенерация коррелировала со снижением массы яичек и общими данными вскрытия мелких и/или мягких яичек у самцов, получавших ≥ 2 мг/кг.

Репродуктивная токсичность

В отношении полатузумаба ведотина отдельные исследования тератогенности не проводились. Однако, лечение беременных крыс ММАЕ в дозе 0,2 мг/кг приводило к эмбриолетальности и порокам развития плода (включая выступающий язык, вывернутые конечности, гастрошизис и агнатию). Системное воздействие (AUC) ММАЕ в дозе 0,2 мг/кг у крыс составляет примерно 50% от AUC у пациентов при получении ими рекомендованной дозы 1,8 мг/кг Полайви каждые 21 день.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Янтарная кислота
Натрия гидроксид (для корректировки pH)
Сахароза
Полисорбат 20 (Е 432)

6.2 Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать или разводить с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3 Срок годности

Закрытый флакон

30 месяцев

Восстановленный раствор

С точки зрения микробиологической чистоты, восстановленный раствор рекомендуется использовать немедленно. Если раствор не был использован сразу, ответственность за продолжительность и условия его хранения несет пользователь. Как правило, продолжительность хранения не должна превышать 24

М-BY-00000446

часа при хранении в холодильнике (2–8°C), за исключением случаев, когда восстановление раствора производилось в контролируемых и валидированных асептических условиях. Восстановленный раствор являлся стабильным, на основании его химических и физических показателей, до 72 часов при его хранении в холодильнике (2–8°C) и до 24 часов при хранении при комнатной температуре (9–25°C).

Разведенный раствор

С точки зрения микробиологической чистоты, приготовленный раствор для инфузий рекомендуется использовать немедленно. Если раствор не был использован сразу, ответственность за продолжительность и условия его хранения несет пользователь. Как правило, продолжительность хранения не должна превышать 24 часа при хранении в холодильнике (2–8°C), за исключением случаев, когда разведение раствора производилось в контролируемых и валидированных асептических условиях. Стабильность приготовленного раствора для инфузий с точки зрения химических и физических показателей была продемонстрирована при длительностях хранения, перечисленных в Таблице 7. Разведенный раствор следует уничтожить, если время хранения превышает границы, указанные в Таблице 7.

Таблица 7. Длительности хранения, для которых была продемонстрирована стабильность приготовленного раствора для инфузий с точки зрения его химических и физических показателей

Разбавитель, использованный для приготовления раствора для инфузий	Раствор для инфузий условия хранения ¹
Натрия хлорид раствор 9 мг/мл (0,9%)	Не более 72 часов в холодильнике (2–8°C) или не более 4 часов при комнатной температуре (9–25°C)
Натрия хлорид, раствор, 4,5 мг/мл (0,45%)	Не более 72 часов в холодильнике (2–8°C) или не более 8 часов при комнатной температуре (9–25°C)
5% раствор глюкозы	Не более 72 часов в холодильнике (2–8°C) или не более 8 часов при комнатной температуре (9–25°C)

¹Для гарантии стабильности лекарственного препарата не превышайте указанные длительности хранения

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2–8°C).

Не замораживать.

Хранить флакон в картонной коробке для защиты от света.

Условия хранения после восстановления и разбавления лекарственного препарата см. в подразделе 6.3 настоящего раздела.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Полайви, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 30 мг
 Флакон вместимостью 6 мл (из бесцветного стекла гидролитического класса I), укупоренный пробкой (ламинированной фтор-каучуком), обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой, содержащий 30 мг полатузумаба ведотина. Размер упаковки — один флакон.

Полайви, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 140 мг

М-BY-00000446

Флакон вместимостью 20 мл (из бесцветного стекла гидролитического класса I), укупоренный пробкой (ламинированной фтор-каучуком), обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой, содержащий 140 мг полатузумаба ведотина. Размер упаковки — один флакон.

1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку. С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Общие меры предосторожности

Полайви содержит цитотоксический компонент. Введение должно проводиться под контролем квалифицированного врача, обладающего опытом применения цитотоксических лекарственных препаратов. Необходимо следовать процедурам надлежащего обращения с противоопухолевыми и цитотоксическими лекарственными препаратами и их утилизации.

Восстановленный раствор не содержит консервантов и предназначен исключительно для однократного применения. Необходимо следовать надлежащей асептической методике при обращении с этим лекарственным препаратом.

Для приготовления концентрата Полайви следует растворить с использованием стерильной воды для инъекций. Затем для приготовления раствора для инфузий следует развести концентрат в инфузионном пакете, содержащем 9 мг/мл (0,9%) раствора хлорида натрия для инъекций, или 4,5 мг/мл (0,45%) раствора натрия хлорида для инъекций, или 5% раствор глюкозы.

Концентрат и раствор для инфузий нельзя замораживать и подвергать воздействию прямых солнечных лучей.

Инструкция по приготовлению концентрата (восстановленного раствора)

- Полайви 30 мг: с помощью стерильного шприца медленно вводят 1,8 мл стерильной воды для инъекций во флакон, содержащий 30 мг Полайви. Концентрация полатузумаба ведотина в получившемся восстановленном растворе для однократного применения составляет 20 мг/мл. Струя жидкости при этом должна быть направлена в сторону стенки флакона, а не прямо на лиофилизат.
- Полайви 140 мг: с помощью стерильного шприца медленно вводят 7,2 мл стерильной воды для инъекций во флакон, содержащий 140 мг Полайви. Концентрация полатузумаба ведотина в получившемся восстановленном растворе для однократного применения составляет 20 мг/мл. Струя жидкости при этом должна быть направлена в сторону стенки флакона, а не прямо на лиофилизат.
- Аккуратно качают флакон вращательными движениями до полного растворения лиофилизата. Не встряхивать.
- Восстановленный раствор проверяют на предмет изменения цвета и наличия посторонних включений. Восстановленный раствор должен быть бесцветным или с коричневатым оттенком, прозрачным или слегка опалесцирующим, без видимых частиц. Нельзя использовать концентрат при его помутнении, изменении окраски или при наличии в нем видимых частиц.

Инструкция по разведению (приготовлению раствора для инфузий)

М-BY-00000446

1. Восстановленный раствор Полайви следует развести до финальной концентрации в 0,72–2,7 мг/мл в инфузионном пакете минимальной вместимостью 50 мл, содержащем 9 мг/мл раствора натрия хлорида для инъекций, или 4,5 мг/мл раствора натрия хлорида для инъекций, или 5% раствор глюкозы.
2. Определяют объем восстановленного раствора с концентрацией 20 мг/мл, необходимый для введения требуемой дозы препарата Полайви (см. ниже):

Общая доза Полайви

(мл) для дальнейшего разведения =
$$\frac{\text{Доза Полайви (мг/кг)} \times \text{вес пациента (кг)}}{\text{Концентрация восстановленного раствора во флаконе (20 мг/мл)}}$$

3. С помощью стерильного шприца отбирают необходимый объем восстановленного раствора Полайви из флакона и вводят его в инфузионный пакет. Утилизируют любое неиспользованное количество концентрата, оставшееся во флаконе.
4. Раствор в инфузионном пакете осторожно перемешивают путем медленного переворачивания. Не встряхивать.
5. Проверить инфузионный пакет с раствором на предмет посторонних включений. Утилизировать раствор при их наличии.

Следует избегать транспортировки приготовленного раствора для инфузий, поскольку нагрузка, вызываемая перемешиванием, может привести к агрегации. Если приготовленный раствор необходимо транспортировать, следует удалить воздух из инфузионного пакета и ограничить время транспортировки до 30 минут при комнатной температуре (9–25°C) или 24 часов при хранении в холодильнике (2–8°C). Если воздух был удален, необходимо использование инфузионного набора с металлической иглой с воздухоотводом для обеспечения точности дозирования во время инфузии. Суммарное время хранения и транспортировки разведенного лекарственного препарата не должно превышать продолжительность хранения, указанную в Таблице 6 (см. раздел 6.3).

Полайви следует вводить через отдельную инфузионную систему, оснащенную встроенным или дополнительным стерильным, апиогенным фильтром с низким связыванием белков (с диаметром пор 0,2 или 0,22 мкм) и катетером.

Полайви совместим с инфузионными пакетами из следующих материалов, контактирующих с препаратом: поливинилхлорид или полиолефины, такие как полиэтилен и полипропилен. К тому же, не было обнаружено признаков несовместимости с инфузионными наборами или средствами для инфузий из следующих материалов, контактирующих с препаратом: поливинилхлорид, полиэтилен, полиуретан, полибутадиен, акрилонитрил-бутадиен-стирол, поликарбонат, полиэфируретан, фторированный этиленпропилен или политетрафторэтилен; и с фильтрующими мембранами, состоящими из полиэфирсульфона или полисульфона.

Уничтожение

Полайви предназначен только для однократного применения.

Неиспользованный лекарственный препарат или расходные материалы следует утилизировать в соответствии с требованиями местных регуляторных органов.

6.7 Условия отпуска

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

НД РБ
9605 - 2021



M-BY-00000446

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Грензахерштрассе, 124, CH-4070 Базель, Швейцария
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Полайви, 30мг

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Швейцария
Ф. Хоффманн-Ля Рош., Вурмисвег, CH-4303 Кайзераугст, Швейцария

Полайви, 140мг

BSP Pharmaceuticals S.p.A. Via Appia Km 65.561 04013 Latina Scalo (LT) Italy
БСП Фармасьютикалз С.п.А. Виа Аппиа Км 65.561 04013 Латина-Скало (пров. Лати-на), Италия

Выпускающий контроль качества:

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Швейцария
Ф. Хоффманн-Ля Рош., Вурмисвег, CH-4303 Кайзераугст, Швейцария

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

В случае поставок и реализации на территории Республики Беларусь претензии потребителей направлять в адрес

Республика Беларусь

ИООО «Рош Продактс Лимитед»:

220030, г. Минск, ул. Свердлова 2, 1-й этаж, помещение 20

Тел. +375 740 740 9 741; факс +375 740 740 9 742.

E-mail: belarus.safety@roche.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

11012/21

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

18.08.2021

9. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

