

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: полатузумаб ведотин*.

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

Каждый флакон содержит 30 мг полатузумаба ведотина.

1 мл раствора после восстановления содержит 20 мг полатузумаба ведотина.

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

Каждый флакон содержит 140 мг полатузумаба ведотина.

1 мл раствора после восстановления содержит 20 мг полатузумаба ведотина.

*Полатузумаб ведотин представляет собой конъюгат антитело-препарат, состоящий из антимиотического агента монометилауристатина Е (ММАЕ), который ковалентно связан с моноклональным антителом к CD79b (рекомбинантный гуманизированный иммуноглобулин G1 (IgG1), продуцируемый в клетках яичника китайского хомячка по технологии рекомбинантной ДНК).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Лиофилизат от белого до серовато-белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

Препарат Полайви в комбинации с бендамустином и ритуксимабом показан к применению у взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДБККЛ, которые не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапия препаратом Полайви должна назначаться онкологом или гематологом. Врач, имеющий опыт применения химиотерапевтических препаратов, должен быть доступен в процессе проводимой терапии.

Препарат Полайви должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом.

Режим дозирования

Ранее нелеченная ДБККЛ

Рекомендуемая доза препарата Полайви составляет 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии каждые три недели в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном 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.

Рецидивирующая/рефрактерная ДБККЛ

Рекомендуемая доза препарата Полайви составляет 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии каждые три недели в комбинации с бендамустином и ритуксимабом на протяжении 6 циклов. В день 1 каждого цикла препарат Полайви, бендамустин и ритуксимаб можно вводить в любой последовательности. При введении с препаратом Полайви рекомендуемая доза бендамустина составляет 90 мг/м²/сутки в день 1 и 2 каждого цикла; рекомендуемая доза ритуксимаба – 375 мг/м² в день 1 каждого цикла. Рекомендуется не превышать дозу 240 мг/цикл в связи с ограниченным клиническим опытом у пациентов, получавших 1,8 мг/кг препарата Полайви в общей дозе >240 мг.

Ранее нелеченная и рецидивирующая/рефрактерная ДБККЛ

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

Пропуск в плановом введении

При пропуске запланированной дозы препарата Полайви необходимо ввести препарат как можно раньше; между введениями следует выдерживать рекомендуемый интервал в три недели.

Коррекция дозы

В случае развития инфузионной реакции следует уменьшить скорость введения или прервать инфузию. При возникновении жизнеугрожающих реакций следует незамедлительно и полностью прекратить применение препарата Полайви и не возобновлять его в дальнейшем.

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

Для коррекции дозы с целью контроля периферической нейропатии (см. раздел 4.4) см. таблицу 1 ниже.

Таблица 1. Коррекция дозы препарата Полайви при периферической нейропатии.

Показание	Степень тяжести периферической нейропатии в день 1 любого цикла	
Ранее нелеченная ДБKKЛ	2 степень тяжести*	<u>Сенсорная нейропатия</u> • 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. <u>Двигательная нейропатия</u> • 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 наиболее строгим ограничениям, указанным выше.
	3 степень тяжести*	<u>Сенсорная нейропатия</u> • 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. <u>Двигательная нейропатия</u> • 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 ограничениям, указанным выше.
	4 степень тяжести	Следует прекратить применение препарата Полайви.
Рецидивирующая/рефрактерная ДБKKЛ	2–3 степень тяжести	Приостановить введение препарата Полайви до снижения тяжести явления до ≤ 1 степени. При снижении тяжести явления до ≤ 1 степени в течение 14 дней включительно следует возобновить введение препарата в сниженной дозе 1,4 мг/кг и не повышать ее в дальнейшем. Если доза была снижена ранее до 1,4 мг/кг, следует прекратить применение препарата Полайви. Если тяжесть явления не снизилась до ≤ 1 степени в течение 14 дней включительно, следует прекратить применение препарата Полайви.
	4 степень тяжести	Следует прекратить применение препарата Полайви.

* Можно продолжить введение терапии R-CHP.

Для коррекции дозы с целью контроля миелосупрессии (см. раздел 4.4) см. таблицу 2 ниже.

Таблица 2. Коррекция дозы препарата Полайви, химиотерапии и ритуксимаба при миелосупрессии.

Показание	Степень тяжести миелосупрессии в день 1 любого цикла	Коррекция дозы
Ранее нелеченная ДБККЛ	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 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	Нейтропения 3–4	Приостановить применение всех препаратов до восстановления показателя

ДБККЛ	степени тяжести ^а	АЧН до >1000/мкл. При восстановлении показателя АЧН до >1000/мкл в течение 7 дней включительно возобновить применение всех препаратов без дополнительного снижения дозы. При восстановлении показателя АЧН до >1000/мкл после дня 7: • возобновить применение всех препаратов, при этом снизить дозу бендамустина с 90 мг/м² до 70 мг/м² или с 70 мг/м² до 50 мг/м²; • если ранее доза бендамустина была снижена до 50 мг/м², следует прекратить применение всех препаратов.
	Тромбоцитопения 3–4 степени тяжести ^а	Приостановить применение всех препаратов до восстановления показателя тромбоцитов до >75000/мкл. При восстановлении показателя тромбоцитов до >75000/мкл в течение 7 дней включительно возобновить применение всех препаратов без дополнительного снижения дозы. При восстановлении показателя тромбоцитов до >75000/мкл после дня 7: • возобновить применение всех препаратов, при этом снизить дозу бендамустина с 90 мг/м² до 70 мг/м² или с 70 мг/м² до 50 мг/м²; • если ранее доза бендамустина была снижена до 50 мг/м², следует прекратить применение всех препаратов.

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

Для коррекции дозы с целью контроля инфузионных реакций (см. раздел 4.4) см. таблицу 3 ниже.

Таблица 3. Коррекция дозы препарата 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 препарата Полайви и провести поддерживающее лечение. При первом появлении хрипов в легких, бронхоспазма или генерализованной крапивницы 3 степени тяжести

		полностью прекратить применение препарата Полайви и не возобновлять его в дальнейшем. При повторном появлении хрипов в легких или крапивницы 2 степени тяжести или возобновлении любого симптома 3 степени тяжести полностью прекратить применение препарата Полайви и не возобновлять его в дальнейшем. В остальных случаях после полного разрешения симптомов инфузия может быть возобновлена с уменьшением скорости введения на 50% от таковой до прерывания инфузии. При отсутствии симптомов, связанных с инфузионной реакцией, скорость инфузии можно увеличить с шагом 50 мг/ч каждые 30 минут. В следующем цикле инфузию препарата 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 терапии.
	Инфузионная реакция 4 степени тяжести	Незамедлительно остановить инфузию препарата Полайви. Провести поддерживающее лечение. Полностью прекратить применение препарата Полайви и не возобновлять его в дальнейшем.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекции дозы препарата 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 печеночной недостаточностью

Следует избегать введения препарата Полайви у пациентов с нарушением функции печени средней или тяжелой степени тяжести (показатель билирубина $> 1,5 \times \text{ВГН}$ (верхней границы нормы)).

При введении препарата Полайви пациентам с нарушением функции печени легкой степени тяжести (показатель билирубина больше ВГН в $\leq 1,5$ раза или активность АСТ (аспартатаминотрансферазы) $> \text{ВГН}$) коррекции начальной дозы не требуется.

В изучаемой популяции пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (определяемой как активность АСТ или АЛТ (аланинаминотрансферазы) $> 1,0\text{--}2,5 \times \text{ВГН}$ или показатель общего билирубина $> 1,0\text{--}1,5 \times \text{ВГН}$) отмечалось увеличение экспозиции неконъюгированного ММАЕ не более чем на 40%, которое не считалось клинически значимым.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Полайви у детей и подростков (< 18 лет) не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.

Препарат Полайви предназначен для внутривенного введения.

Длительность внутривенной инфузии при введении первой дозы препарата Полайви должна составлять 90 минут. Пациентов следует наблюдать на предмет 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 можно проводить на протяжении 30 минут. Пациентов следует наблюдать во время инфузии и в течение не менее 30 минут после ее завершения.

Приготовление концентрата (восстановленного раствора) препарата Полайви и его разведение (приготовление раствора для инфузий) должно проводиться в асептических условиях.

Препарат Полайви следует вводить путем внутривенной капельной инфузии через отдельную инфузионную систему со встроенным или дополнительным стерильным, апиrogenным фильтром с низким связыванием белков (с диаметром пор 0,2 или 0,22 мкм) и катетером. Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

Меры предосторожности перед подготовкой к введению или введением препарата

Препарат 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 полатузумабу ведотину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Активные тяжелые инфекции (см. раздел 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

В медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование и номер серии препарата.

Миелосупрессия

У пациентов, получавших препарат Полайви, отмечались случаи серьезной и тяжелой нейтропении и фебрильной нейтропении, начиная с первого цикла терапии. В ходе клинической разработки препарата требовалась профилактика гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, таким образом, следует рассмотреть необходимость проведения профилактики в ходе терапии.

При применении препарата Полайви также могут отмечаться тромбоцитопения или анемия 3 или 4 степени тяжести. Перед каждым введением препарата Полайви следует проверять общий развернутый анализ крови. У пациентов с нейтропенией и/или тромбоцитопенией 3 или 4 степени тяжести следует рассмотреть более частое проведение лабораторных анализов и/или прерывание или прекращение применения препарата Полайви (см. раздел 4.2).

Периферическая нейропатия

У пациентов, получавших препарат Полайви, отмечались случаи периферической нейропатии, начиная с первого цикла терапии; при последующих введениях риск возрастает. У пациентов с периферической нейропатией в анамнезе может наблюдаться ухудшение состояния.

Преимущественно наблюдались случаи сенсорной периферической нейропатии, однако также отмечались случаи двигательной периферической нейропатии и сенсорно-двигательной периферической нейропатии. Пациентов следует наблюдать на предмет симптомов периферической нейропатии, таких как гипестезия, гиперестезия, 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 препарата Полайви (см. раздел 4.2).

Инфекции

У пациентов, получавших препарат Полайви, отмечались инфекции (серьезные, угрожающие жизни или с летальным исходом, в том числе оппортунистические), а именно: пневмония (включая пневмоцистную пневмонию, вызываемую *pneumocystis jirovecii*, и пневмонию, вызываемую другими грибами), бактериемия, сепсис, герпетическая инфекция и цитомегаловирусная инфекция (см. раздел 4.8). Отмечались случаи реактивации латентных инфекций. Пациентам необходимо тщательное наблюдение в ходе лечения на предмет возникновения признаков бактериальной, грибковой или вирусной инфекции и медицинская консультация при появлении признаков и симптомов.

Следует рассмотреть необходимость проведения профилактики инфекционных заболеваний в ходе лечения препаратом Полайви.

Не следует применять препарат Полайви у пациентов с активной тяжелой инфекцией. У пациентов с серьезными инфекциями необходимо прекратить применение препарата Полайви и сопутствующей химиотерапии.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)

Применение препарата Полайви у пациентов с ВИЧ не оценивалось. Информация касательно одновременного применения с ингибиторами изофермента CYP3A представлена в разделе 4.5.

Иммунизация

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

Прогрессивная многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

При применении препарата Полайви наблюдались случаи ПМЛ (см. раздел 4.8). Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет возникновения или усугубления неврологических, когнитивных или поведенческих отклонений, свидетельствующих о развитии ПМЛ. При подозрении на ПМЛ применение препарата Полайви и сопутствующей химиотерапии следует приостановить. При подтверждении диагноза ПМЛ применение препарата Полайви и сопутствующую химиотерапию необходимо полностью прекратить и не возобновлять в дальнейшем.

Синдром лизиса опухоли

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

Инфузионные реакции

Препарат Полайви может вызывать инфузионные реакции, в том числе тяжелые. Отсроченные инфузионные реакции отмечались, самое позднее, через 24 часа после введения препарата Полайви.

Перед применением препарата Полайви следует ввести антигистаминный препарат и антипиретик, за пациентами следует тщательно наблюдать во время инфузии. При возникновении инфузионной реакции следует прервать инфузию и оказать соответствующую медицинскую помощь (см. раздел 4.2).

Эмбриофетальная токсичность

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

Пациенткам с детородным потенциалом необходимо рекомендовать использование надежных способов контрацепции во время лечения и в течение не менее 9 месяцев после введения последней дозы препарата Полайви (см. раздел 4.6). Пациентам-мужчинам и их партнерам с детородным потенциалом необходимо рекомендовать использование надежных способов контрацепции во время лечения и в течение не менее 6 месяцев после введения последней дозы препарата Полайви (см. раздел 4.6).

Фертильность

В ходе доклинических исследований 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 препарат Полайви, рекомендуется собрать и сохранить образцы спермы до начала лечения (см. раздел 4.6).

Пожилые пациенты

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 (ритуксимаб + циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон).

Среди 151 пациента, ранее получавшего лечение по поводу ДБККЛ, и которые получали препарат Полайви в комбинации с бендамустином и ритуксимабом в исследовании GO29365, 103 пациента (68%) были ≥ 65 лет. У пациентов ≥ 65 лет отмечалась сходная частота серьезных НР (55%) по сравнению с пациентами < 65 лет (56%). Клинические исследования препарата Полайви не включают достаточного числа пациентов ≥ 65 лет для определения ответа отличающегося от такового у более молодых пациентов.

Гепатотоксичность

У пациентов, получавших препарат Полайви, отмечались серьезные случаи гепатотоксичности, согласующиеся с гепатоцеллюлярным повреждением, а именно: увеличение активности трансаминаз и/или билирубина (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).

Экстравазация

У пациентов, получавших препарат Полайви, были зарегистрированы случаи повреждения тканей вследствие экстравазации в месте введения препарата (включая явления тяжелой степени тяжести). Для минимизации риска необходимо обеспечить надлежащий венозный доступ перед началом инфузии и внимательно следить за местом введения препарата на предмет любых признаков экстравазации на протяжении всего периода введения препарата. При подозрении на экстравазацию следует прекратить инфузию и наблюдать за нежелательными реакциями (см. раздел 4.8).

При симптомах легкой степени тяжести оставшуюся дозу можно ввести в другую конечность после обеспечения надежного венозного доступа. При симптомах средней и тяжелой степени тяжести инфузию можно возобновить в другую конечность по решению лечащего врача.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

Лекарственные взаимодействия с ингибиторами, субстратами или индукторами изофермента CYP3A и ингибиторами P-гликопротеина (P-гп)

Данные о взаимодействии были получены с использованием симуляций на фармакокинетической модели, основанной на физиологии. Данные симуляции проводились для ММАЕ, высвобождаемого из полатузумаба ведотина. По результатам симуляций мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 и P-гп (например, кетоконазол), могут увеличивать AUC (площадь под кривой «концентрация-время») неконъюгированного ММАЕ на 48%. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении полатузумаба ведотина и ингибитора изофермента CYP3A4. Следует более тщательно мониторировать пациентов, одновременно получающих мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, боцепревир, кларитромицин, кобицистат, индинавир, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол) на предмет признаков токсичности.

Не предполагается влияния неконъюгированного ММАЕ на AUC одновременно применяемых субстратов изофермента CYP3A4 (например, мидазолам).

Мощные индукторы изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, зверобой продырявленный) могут снижать экспозицию неконъюгированного ММАЕ.

Лекарственные взаимодействия с ритуксимабом, бендамустином, циклофосфамидом и доксорубицином в комбинации с полатузумабом ведотином

Фармакокинетика ритуксимаба, бендамустина, циклофосфамида и доксорубицина при одновременном применении с полатузумабом ведотином не изменяется. Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа одновременное применение ритуксимаба связано с повышением AUC конъюгированного ММАЕ (асММАЕ) в плазме на 24% и снижением AUC неконъюгированного ММАЕ в плазме на 37%. Показатели AUC конъюгированного и неконъюгированного ММАЕ в плазме при применении препарата Полайви в комбинации с R-CHP соответствовали таковым в других исследованиях препарата Полайви. Коррекции дозы не требуется.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщины

Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения и вплоть до 9 месяцев после завершения терапии.

Мужчины

Пациенты-мужчины и их партнерши с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения и вплоть до 6 месяцев после завершения терапии.

Беременность

Данные о применении полатузумаба ведотина у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3). Полатузумаб ведотин может оказывать повреждающее действие на плод при его применении беременной женщиной в силу механизма действия препарата и согласно данным доклинических исследований. У женщин с детородным потенциалом необходимо проверить статус беременности до начала лечения. Применение препарата Полайви во время беременности и у женщин с детородным потенциалом, не использующих контрацепцию, не рекомендуется, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Лактация

Сведения о проникновении полатузумаба ведотина (метаболитов) в грудное молоко отсутствуют. Не исключен риск для новорожденных (детей). Следует прекратить грудное вскармливание в период лечения препаратом Полайви и в течение, как минимум, 3 месяцев после введения последней дозы.

Фертильность

В ходе доклинических исследований 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 данный препарат, рекомендуется собрать и сохранить образцы спермы до начала лечения. Мужчинам, получающим препарат Полайви, не рекомендуется заводить 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 слабое влияние на способность управлять 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).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность препарата Полайви оценивали у 435 пациентов в исследовании GO39942 (POLARIX). 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-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 винкрестин 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 ниже.

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.

Инфекции и инвазии: очень часто – пневмония^а, инфекция верхних дыхательных путей; часто – сепсис^а, герпесвирусная инфекция^а, цитомегаловирусная инфекция, инфекция мочевыводящих путей^б.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – фебрильная нейтропения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения; часто – лимфопения, панцитопения.

Нарушения метаболизма и питания: очень часто – гипокалиемия, снижение аппетита; часто – гипокальциемия, гипоальбуминемия.

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^б.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, тошнота, запор, рвота, воспаление слизистой оболочки полости рта^б, боль в животе; часто – боль в верхней части живота^б.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – алопеция^б; часто – зуд, инфекции кожи^б, сыпь^б, сухость кожи^б.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани: часто – артралгия, миалгия^б.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто – пирексия, повышенная утомляемость, астения; часто – периферический отек^В, озноб, нечасто – экстравазация в месте введения препарата^В.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – снижение массы тела; часто – повышение активности трансаминаз, повышение активности липаз^В, гипофосфатемия.

Травмы, интоксикации и осложнения процедур: очень часто – инфузионная реакция.

^А НР с летальным исходом.

^В 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

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 препарат Полайви в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, по сравнению с 2,6% пациентов, получавших только бендамустин и ритуксимаб. Явления тромбоцитопении привели к прекращению терапии у 7,9% пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, по сравнению с 5,1% пациентов, получавших только бендамустин и ритуксимаб. Ни один из пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, и получавших только бендамустин и ритуксимаб, 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 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 препарат Полайви в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, явления периферической нейропатии 1 и 2 степени тяжести отмечались с частотой 15,9% и 12,6%, соответственно. У пациентов, получавших только бендамустин и ритуксимаб, явления периферической нейропатии 1 и 2 степени тяжести отмечались с частотой 2,6% и 5,1%, соответственно. У пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, отмечалось одно явление периферической нейропатии 3 степени тяжести. У пациентов, получавших только бендамустин и ритуксимаб, явлений периферической нейропатии 3 степени тяжести не отмечалось. Ни у одного из пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с бендамустином и ритуксимабом и получавших только бендамустин и ритуксимаб, явлений периферической нейропатии 4–5 степеней тяжести не отмечалось. В связи с периферической нейропатией 2,6% пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, прекратили терапию препаратом Полайви, у 2,0% была снижена доза препарата Полайви. Ни у одного из пациентов, получавших только бендамустин и ритуксимаб, не потребовалось прекращения терапии или снижения дозы в связи с периферической нейропатией. У пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, 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 препарат Полайви в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, и у 51,3% пациентов, получавших только бендамустин и ритуксимаб, наблюдались инфекции, включая пневмонию и другие виды инфекций. У 27,2% пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, отмечались серьезные инфекции; инфекции с летальным исходом зарегистрированы у 6,6% пациентов. У 30,8% пациентов, получавших только бендамустин и ритуксимаб, отмечались серьезные инфекции; инфекции с летальным исходом зарегистрированы у 10,3% пациентов. В связи с развитием инфекции терапию прекратили 4 пациента (2,6%), получавших препарат Полайви в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, по сравнению с 2 пациентами (5,1%), получавших только бендамустин и ритуксимаб.

ПМЛ

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

В открытом исследовании GO29365 при применении препарата Полайви в комбинации с бендамустином и обинутумабом, был зарегистрирован один случай ПМЛ с летальным исходом. Этот пациент ранее получил три линии терапии, включавшей 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 токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались у 72,8% пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, по сравнению с 66,7% пациентов, получавших только бендамустин и ритуксимаб. Большинство явлений были 1–2 степени тяжести, явления 3–4 степени тяжести отмечались у 16,5% пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, по сравнению с 12,9% пациентов, получавших только бендамустин и ритуксимаб. Самыми частыми проявлениями токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта были диарея и тошнота.

Экстравазация

В плацебо-контролируемом исследовании GO39942 (POLARIX) случаи экстравазации в месте введения препарата наблюдались у 0,92% пациентов, получавших препарат Полайви в комбинации с R-CHP, по сравнению с 0,46% пациентов, получавших терапию по схеме R-CHOP.

Следующие нежелательные реакции были выявлены при пострегистрационном применении препарата Полайви на основании спонтанных сообщений и описанных в литературе случаев (см. раздел 4.4).

У пациентов, получавших препарат Полайви, наблюдались случаи повреждения тканей вследствие экстравазации в месте введения препарата (включая явления тяжелой степени тяжести). Признаки и симптомы повреждения в месте введения препарата вследствие экстравазации включали жжение, покалывание, боль, дискомфорт, отек и покраснение в месте инъекции, некоторые из симптомов прогрессировали до более тяжелых проявлений, таких как образование волдырей, некроз, язва и повреждение тканей, например, целлюлит.

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.

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а
тел. +375 (17) 299 55 14; факс +375 (17) 242 00 29
e-mail: rcpl@rceth.by
www.rceth.by

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
010000, г. Астана, район Байконур, ул. Амангелди Иманова, д. 13
тел. +7 (7172) 235 135
e-mail: farm@dari.kz
www.ndda.kz

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
тел. 8 (800) 550 99 03
e-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru
www.roszdravnadzor.gov.ru

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

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; другие моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами.

Код АТХ: L01FX14.

Механизм действия

Полатузумаб ведотин представляет собой CD79b-таргетный конъюгат антитело-препарат, который преимущественно доставляет мощный антимиелотический агент ММАЕ к В-клеткам, что, в свою очередь, приводит к гибели злокачественных В-клеток. Молекула полатузумаба ведотина состоит из ММАЕ, ковалентно связанного с гуманизированным моноклональным антителом (IgG1) 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 ДБККЛ. Связываясь с CD79b, полатузумаб ведотин быстро интернализируется; линкер расщепляется лизосомальными протеазами, что обеспечивает поступление ММАЕ внутрь клетки. ММАЕ связывается с микротрубочками и приводит к гибели делящихся клеток путем ингибирования процесса деления клеток и индуцирования апоптоза.

Фармакодинамические эффекты

Кардиоэлектrofизиология

Полатузумаб ведотин не удлиняет средний интервал QTc в какой-либо клинически значимой степени согласно данным по электрокардиографии (ЭКГ) в двух открытых исследованиях у пациентов, ранее получавших терапию по поводу 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-СНР или R-СНОР 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 $\geq 7,5$ см) и географическому региону.

Препарат Полайви вводили внутривенно в дозе 1,8 мг/кг в день 1 циклов 1–6. R-СНР или R-СНОР 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:

- Группа Полайви + R-СНР: 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-СНОР: 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 (СОО) не было определено.

По результатам анализа уровня экспрессии генов среди пациентов с установленным СОО (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 4. 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 $p^{3,**}$	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 $p^{3,**}$	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]

BICR: Комитет независимой централизованной оценки по слепой схеме; ДИ: доверительный интервал; ОР: отношение рисков; БСВэфф: 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 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

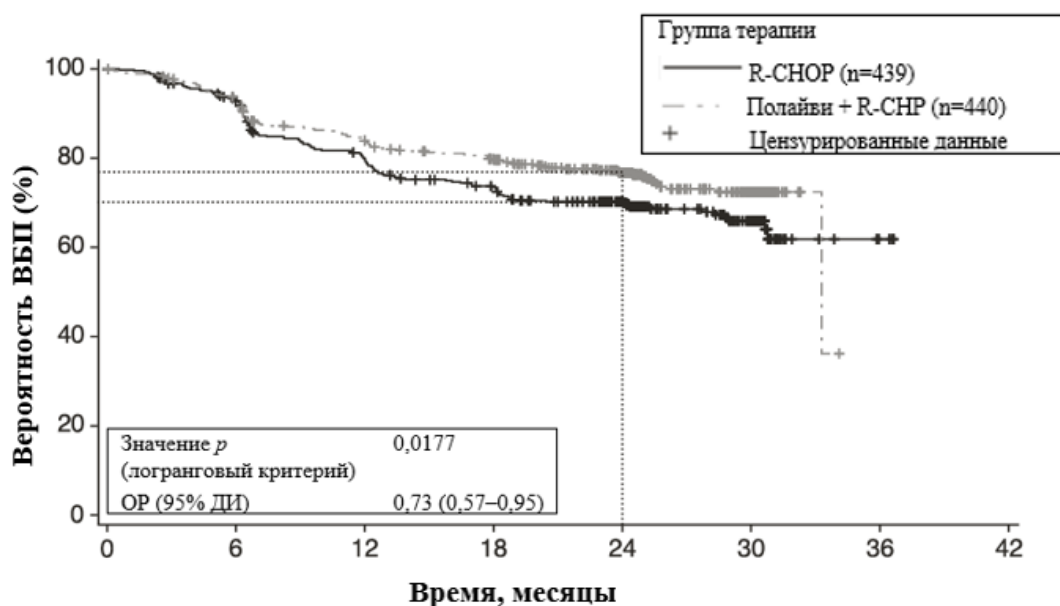
- 1) По оценке ИССЛ
- 2) По оценке BICR
- 3) Логарифмический ранговый критерий, стратифицированный

*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-CHP	440	404	353	327	246	78	НПО НПО

Рецидивирующая или рефрактерная ДБККЛ

Эффективность препарата Полайви оценивали в международном, многоцентровом, открытом исследовании (GO29365), которое включало рандомизированную когорту из 80 пациентов, ранее получавших лечение по поводу ДБККЛ.

Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения препарата Полайви в комбинации с бендамустином и ритуксимабом или только бендамустин и ритуксимаб в течение шести трехнедельных циклов. Пациенты были стратифицированы по длительности ответа на предшествующее лечение ≤ 12 месяцев или > 12 месяцев.

В исследование включали пациентов, которые не являлись кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и имели рецидивирующее или рефрактерное заболевание после получения, по меньшей мере, одной предшествующей линии системной химиотерапии.

Из исследования исключались пациенты с предшествующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, лимфомой центральной нервной системы, трансформированной индолентной лимфомой, фолликулярной лимфомой степени 3b, серьезными сердечно-сосудистыми или легочными заболеваниями, активными инфекциями, активностью АСТ или АЛТ $>2,5 \times \text{ВГН}$ или показателем общего билирубина $\geq 1,5 \times \text{ВГН}$, показателем креатинина $>1,5 \times \text{ВГН}$ (или КК <40 мл/мин), если только основным заболеванием не являлась лимфома.

Препарат Полайви вводили внутривенно в дозе 1,8 мг/кг в день 2 цикла 1 и в день 1 циклов 2–6. Бендамустин в дозе 90 мг/м² в сутки вводили внутривенно 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, рандомизированных для получения препарата Полайви в комбинации с бендамустином и ритуксимабом (n=40) или только бендамустина и ритуксимаба (n=40), большинство пациентов принадлежали к европеоидной расе (71%) и были мужского пола (66%).

Медиана возраста составляла 69 лет (диапазон: 30–86 лет). У 64 из 80 пациентов (80%) балл оценки общесоматического статуса (ОС) по шкале ECOG составлял 0–1, а у 14 из 80 пациентов (18%) балл оценки ОС по ECOG составлял 2.

У большинства пациентов (98%) была ДБККЛ БДУ. В общей сложности у 48% пациентов был ABC подтип ДБККЛ, а у 40% — GCB подтип ДБККЛ. Основными причинами того, что пациенты не являлись кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, были возраст (40%), недостаточный ответ на консервативную терапию (26%) и неэффективность ранее перенесенной трансплантации (20%). Медиана числа предыдущих линий терапии составляла 2 (диапазон: 1–7), при этом 29% (n=23) пациентов ранее получали одну линию терапии, 25% (n=20) ранее получали две линии терапии, а 46% (n=37) ранее получали 3 или более линий терапии. Все пациенты, за исключением одного пациента в группе полатузумаба ведотина в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, принимавшие участие в рандомизированном исследовании II фазы, ранее не получали лечение бендамустином.

У 80% пациентов наблюдалось рефрактерное заболевание. У пациентов, получавших полатузумаб ведотин в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, с оценкой количества CD3+ лимфоцитов, абсолютное количество CD3+ лимфоцитов составляло >200 клеток/мкл у 95%, 79% и 83% пациентов, проанализированных до начала терапии (n=134), в конце терапии (n=72) и через 6 месяцев после окончания терапии (n=18) соответственно.

Первичной конечной точкой исследования была частота ПО в конце терапии (через 6–8 недель после дня 1 цикла 6 или последнего введения исследуемого препарата) по оценке Независимого наблюдательного комитета (ННК) посредством ПЭТ-КТ.

Таблица 6. Резюме эффективности у пациентов, ранее получавших лечение по поводу ДБККЛ, в исследовании GO29365.

	Полайви + бендамустин + ритуксимаб N=40	Бендамустин + ритуксимаб N=40

	Медиана периода наблюдения - 22 месяца	
Первичная конечная точка		
Частота ПО* (по оценке ННК) в конце терапии**		
Пациенты, у которых был достигнут ответ на терапию (%)	16 (40,0)	7 (17,5)
Различие в частоте ответа (%) [95 % ДИ]	22,5 [2,6; 40,2]	
Значение р (КМХ, критерий хи-квадрат***)	0,0261	
Ключевые вторичные и поисковые конечные точки		
Длительность ответа (по оценке ИССЛ)		
Число пациентов, включенных в анализ	28	13
Число (%) пациентов с явлением	17 (60,7%)	11 (84,6%)
Медиана длительности ответа (95% ДИ), месяцы	10,3 (5,6; НПО)	4,1 (2,6; 12,7)
ОР [95% ДИ]	0,44 (0,20; 0,95)	
Значение р (логранговый критерий, стратифицированный***)	0,0321	
Общая частота ответа* (по оценке ИССЛ) в конце терапии**		
Пациенты, ответившие на лечение (%) (ПО, ЧО)	19 (47,5)	7 (17,5)
Различие в частоте ответа (%) [95% ДИ]	30,0 [9,5, 47,4]	
Значение р (КМХ, критерий хи-квадрат***)	0,0036	
ПО (%)	17 (42,5)	6 (15,0)
Различие в частоте ответа (%) [95% ДИ]	27,5 [7,7; 44,7]	
Значение р (КМХ, критерий хи-квадрат***)	0,0061	
ЧО (%)	2 (5,0)	1 (2,5)
95% ДИ по методу Клоппера-Пирсона	[0,6; 16,9]	[0,06; 13,2]
Наилучшая общая частота ответа* (по оценке ИССЛ)		
Пациенты, ответившие на лечение (%) (ПО, ЧО)	28 (70,0)	13 (32,5)
Различие в частоте ответа (%) [95% ДИ]	37,5 [15,6; 54,7]	
ПО (%)	23 (57,5)	8 (20,0)
95% ДИ по методу Клоппера-Пирсона	[40,9; 73,0]	[9,1; 35,7]

Частичный ответ (%) (ЧО)	5 (12,5)	5 (12,5)
95% ДИ по методу Клоппера-Пирсона	[4,2; 26,8]	[4,2; 26,8]

НПО: не подлежит оценке

*В соответствии с модифицированной классификацией, принятой в г. Лугано в 2014 г.: требуется подтверждение ПО в отношении костного мозга посредством ПЭТ-КТ. Для подтверждения ЧО по результатам ПЭТ-КТ требовалось соответствие критериям ПЭТ-КТ и ЧО.

**6–8 недель после дня 1 цикла 6 или последнего введения исследуемого препарата

***Стратификация по длительности ответа на предшествующую терапию (≤ 12 месяцев и > 12 месяцев).

ОВ представляла собой поисковую конечную точку без контроля ошибки первого рода. Медиана ОВ в группе, получавшей препарат Полайви в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, составила 12,4 месяца (95% ДИ: 9,0; НПО) по сравнению с 4,7 месяцами (95% ДИ: 3,7; 8,3) в контрольной группе. Нескорректированное расчетное ОР для ОВ составляло 0,42. С учетом влияния исходных ковариат ОР для ОВ было скорректировано до 0,59. Ковариаты включали первичный статус отношении рефрактерности, число предшествующих линий терапии, IPi и перенесенную трансплантацию стволовых клеток.

ВБП по оценке исследователя представляла собой поисковую конечную точку без контроля ошибки первого рода.

Медиана ВБП в группе, получавшей препарат Полайви в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, составляла 7,6 месяцев (95% ДИ: 6,0; 17,0) по сравнению с 2,0 месяцами (95% ДИ: 1,5; 3,7) в контрольной группе. Нескорректированное расчетное ОР для ВБП составляло 0,34.

Иммуногенность

Как и при применении всех белковых лекарственных препаратов, у пациентов, получающих полатузумаб ведотин, может развиваться иммунный ответ. В исследованиях GO39442 (POLARIX) и GO29365 у 1,4% (6/427) и у 5,2% (12/233) пациентов отмечались положительные результаты на антитела к полатузумабу ведотину, соответственно; при этом ни у одного из них антитела не были нейтрализующими.

Ввиду ограниченного числа пациентов с выявленными антителами к полатузумабу ведотину, нельзя сделать выводы о возможном влиянии иммуногенности на эффективность и безопасность препарата.

Результаты анализа иммуногенности могут сильно зависеть от различных факторов, таких как чувствительность и специфичность анализа, методология анализа, манипуляции с забранными образцами, время забора образцов, применение сопутствующих препаратов и характер основного заболевания. Исходя из этих соображений, сравнение частоты обнаружения антител к полатузумабу ведотину и частоты обнаружения антител к другим препаратам может оказаться неинформативным.

5.2. Фармакокинетические свойства

Экспозиция 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» от нуля до бесконечности (AUC_{inf}) составила 1860 (± 966) день*нг/мл. На основании популяционного фармакокинетического анализа в цикле 3 показатель AUC для асММАЕ повышался на ~30% по сравнению с циклом 1 и достигал >90% показателя AUC в цикле 6. Терминальный период полувыведения в цикле 6 составил ~12 дней (95% доверительный интервал 8,1–19,5 дней) для асММАЕ.

На основании популяционного фармакокинетического анализа прогнозируемая концентрация асММАЕ в конце цикла 6 составляет ~80% от теоретического значения в равновесном состоянии.

Экспозиции неконъюгированного ММАЕ, цитотоксического компонента полатузумаба ведотина, повышались пропорционально дозе при применении препарата в диапазоне доз от 0,1 до 2,4 мг/кг. Концентрации ММАЕ в плазме соответствовали скорости образования ограниченной кинетики. После первого введения полатузумаба ведотина в дозе 1,8 мг/кг, $C_{\max}$ составила 6,82 ($\pm 4,73$) нг/мл; время до достижения максимальной концентрации в плазме – приблизительно 2,5 дня, терминальный период полувыведения – приблизительно 4 дня. Экспозиции неконъюгированного ММАЕ в плазме составляют <3% от асММАЕ. Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа после повторного введения препарата каждые 3 недели отмечалось снижение экспозиции (AUC) неконъюгированного ММАЕ в плазме.

На основании моделирования популяционной фармакокинетики анализ чувствительности показал, что прогнозируемая экспозиция к неконъюгированному ММАЕ для пациентов с массой тела больше 100 кг увеличивается $\leq 55\%$.

Абсорбция

Препарат Полайви вводится путем внутривенной инфузии. Исследования по изучению других путей введения препарата 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 не распределяется значительным образом 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-гп, но не является ингибитором Р-гп 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 у человека не измерялись.

Исследования *in vitro* указывают на то, что ММАЕ является субстратом изофермента СYP3A4/5, но не индуцирует основные ферменты цитохрома Р450 (СYP). ММАЕ – это слабый, зависимый от времени ингибитор изофермента СYP3A4/5, при этом он не является конкурентным ингибитором изофермента СYP3A4/5 в клинически значимых концентрациях.

ММАЕ не является ингибитором изоферментов СYP1A2, СYP2B6, СYP2C8, СYP2C9, СYP2C19 или СYP2D6.

Элиминация

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

В исследованиях *in vivo* у крыс, получавших полатузумаб ведотин (с радиоактивной меткой на ММАЕ), было показано, что большая часть радиоактивности выводится с калом, меньшая часть – с мочой.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с нарушением функции почек легкой (КК 60–89 мл/мин, $n=361$) или средней (КК 30–59 мл/мин, $n=163$) степени тяжести экспозиции асММАЕ и неконъюгированного ММАЕ соответствовали таковым у пациентов с нормальной функцией почек (КК ≥ 90 мл/мин, $n=356$). Данных для оценки влияния нарушения функции почек тяжелой степени тяжести (КК 15–29 мл/мин, $n=4$) на фармакокинетику препарата недостаточно. Данные по пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности и/или пациентам, которые находятся на диализе, отсутствуют.

Печеночная недостаточность

Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести [активность АСТ или АЛТ $>1,0$ – $2,5 \times$ ВГН или общего билирубина $>1,0$ – $1,5 \times$ ВГН, $n=133$] экспозиции асММАЕ соответствовали таковым у пациентов с нормальной функцией печени, в то время как AUC неконъюгированного ММАЕ была не более чем 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 $>1,5$ – $3 \times$ ВГН, $n=11$) на фармакокинетику препарата недостаточно. Данные по пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести или после пересадки печени ограничены.

Лица пожилого возраста

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

Дети

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

5.3. Данные доклинической безопасности

Системная токсичность

Как у крыс, так и у яванских макак преобладающая системная токсичность, связанная с введением ММАЕ и полатузумаба ведотина, включала обратимую токсичность со стороны костного мозга и связанное с ней влияние на клетки периферической крови.

Генотоксичность

Специальные исследования мутагенности полатузумаба ведотина не проводили.

ММАЕ не проявлял мутагенность в тесте на обратные мутации бактерий (тест Эймса) и в анализе прямых мутаций клеток лимфомы мышей L5178Y.

ММАЕ продемонстрировал генотоксичность с вероятным анеугенным механизмом в рамках микроядерного исследования на клетках костного мозга крыс. Этот механизм согласуется с фармакологическим эффектом ММАЕ как средства, разрушающего микротрубочки.

Канцерогенность

Специальные исследования канцерогенности полатузумаба ведотина и/или ММАЕ не проводили.

Нарушение фертильности

Специальные исследования влияния полатузумаба ведотина на фертильность у животных не проводили. Однако, результаты 4-недельного исследования токсичности у крыс показывают, что полатузумаб ведотин может нарушать репродуктивную функцию и фертильность самцов. Дегенерация семенных канальцев семенников не изменилась после 6-недельного периода без лечения и коррелировала со снижением массы семенников и общими данными при вскрытии мелких и/или мягких семенников после периода восстановления у самцов, получавших дозу ≥ 2 мг/кг.

Репродуктивная токсичность

Специальные исследования тератогенности полатузумаба ведотина у животных не проводили. Тем не менее, введение беременным крысам ММАЕ в дозе 0,2 мг/кг приводило к гибели плода и порокам развития плода (включая высунутый язык, мальротацию конечностей, гастрошизис и агнатию). Системная экспозиция (AUC) у крыс, получавших ММАЕ в дозе 0,2 мг/кг, составляет примерно 50% от AUC у пациентов, получавших рекомендованную дозу препарата Полайви, равную 1,8 мг/кг, каждые три недели.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Янтарная кислота
Натрия гидроксид
Сахароза
Полисорбат 20

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года 6 мес.

Концентрат (восстановленный раствор)

С точки зрения микробиологической чистоты приготовленный концентрат следует использовать немедленно. В случаях, когда концентрат не был использован сразу после приготовления, за время и условия хранения отвечает медицинский специалист, готовивший концентрат; обычно хранение приготовленного концентрата не превышает 24 часов при температуре 2–8 °C, в случае, если его приготовление происходило в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Раствор для инфузий

С точки зрения микробиологической чистоты приготовленный раствор для инфузий следует использовать немедленно. В случаях, когда раствор для инфузий не был использован сразу после приготовления, за время и условия хранения отвечает медицинский специалист, готовивший раствор; обычно хранение приготовленного раствора для инфузий не превышает 24 часов при температуре 2–8 °C, в случае, если его приготовление происходило в контролируемых и валидированных асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре 2–8 °С в картонной пачке для защиты от света.

Не замораживать.

Условия хранения после восстановления и разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

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

По 30 мг полатузумаба ведотина во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс I), укупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатым алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой; 1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку; с целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

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

По 140 мг полатузумаба ведотина во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс I), укупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатым алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой; 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 утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Общие меры предосторожности

Препарат Полайви содержит цитотоксический компонент. Следует соблюдать соответствующие процедуры по обращению и утилизации противоопухолевых и цитотоксических средств.

Концентрат не содержит консервантов и предназначен для введения только одной дозы. Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Для приготовления концентрата препарат 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 натрия хлорида 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)

Восстановленный раствор: прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная или слегка коричневатая жидкость.

- Полайви, 30 мг: стерильным шприцем медленно ввести 1,8 мл стерильной воды для инъекций во флакон, содержащий 30 мг препарата Полайви. Концентрация получившегося восстановленного раствора 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: стерильным шприцем медленно ввести 7,2 мл стерильной воды для инъекций во флакон, содержащий 140 мг препарата Полайви. Концентрация получившегося восстановленного раствора для однократного применения составляет 20 мг/мл. Струя жидкости при этом должна быть направлена в сторону стенки флакона, а не прямо на лиофилизат.
- Аккуратно покачать флакон вращательными движениями до полного растворения лиофилизата. Не встряхивать.
- Перед использованием концентрат необходимо проверить на предмет посторонних включений или изменения цвета. Концентрат должен представлять собой прозрачную или слегка опалесцирующую, бесцветную или слегка коричневатую жидкость. Нельзя использовать концентрат, если в нем содержатся видимые частицы, при его помутнении или изменении окраски.

Инструкции по приготовлению раствора для инфузии

1. Восстановленный раствор препарата Полайви следует развести до финальной концентрации 0,72–2,7 мг/мл в инфузионном пакете с минимальным объемом 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. Определить объем восстановленного раствора с концентрацией 20 мг/мл, необходимый для введения требуемой дозы препарата Полайви, следует по формуле:

$$\begin{array}{lcl} \text{Общая доза препарата} & & \text{доза препарата Полайви (мг/кг)} \times \text{масса тела (кг)} \\ \text{Полайви (мл) для} & = & \text{-----} \\ \text{дальнейшего разведения} & & \text{концентрация восстановленного раствора (20 мг/мл)} \end{array}$$

3. С использованием стерильного шприца отобрать рассчитанный объем из флакона с концентратом препарата Полайви и ввести его в инфузионный пакет. Следует утилизировать любое неиспользованное количество концентрата, оставшееся во флаконе.

4. Осторожно перевернуть инфузионный пакет для перемешивания раствора. 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 температуре 2–8 °C. Если воздух был удален, необходимо использование инфузионного набора с металлической иглой с воздуховодом для обеспечения точности дозирования во время инфузии.

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

Не было обнаружено признаков несовместимости между препаратом Полайви и инфузионными пакетами из следующих материалов, контактирующих с препаратом: поливинилхлорид или полиолефины, такие как полиэтилен и полипропилен. Кроме того, 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.

Утилизация

Препарат Полайви предназначен только для однократного применения.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4058 Basel, Switzerland

тел./факс: + 41 61 68 6880192

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

ИООО «Рош Продактс Лимитед»

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

тел. +375 740 740 97 41

e-mail: belarus.safety@roche.com

Республика Казахстан

ТОО «Рош Казахстан»

050051, г. Алматы, Медеуский район, пр. Достык, д. 210

тел. +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com / kaz.quality@roche.com

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»

107031, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

тел. +7 (495) 229 29 99

e-mail: moscow.reception@roche.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002088)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Полайви доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на

официальном сайте уполномоченного
(https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.04.2026 № 7570
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0025)
органа (экспертной организации)