

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ПОЛАЙВИ®

Регистрационный номер

ЛП-006599

Торговое наименование

Полайви®

Международное непатентованное или группировочное наименование

Полатузумаб ведотин

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 флакон с лиофилизатом содержит:

действующее вещество: полатузумаб ведотин – 140 мг;

вспомогательные вещества: янтарная кислота – 8.27 мг, натрия гидроксид – 3.80 мг, сахароза – 288 мг, полисорбат 20 – 8.4 мг.

1 мл восстановленного раствора содержит 20 мг полатузумаба ведотина.

Описание

Лиофилизат от белого до серовато-белого цвета.

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

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство – антитела моноклональные.

Код АТХ

L01XC37

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Полатузумаб ведотин представляет собой CD79b-таргетный конъюгат антитело-препарат, который преимущественно доставляет мощный антимиотический агент (монометилауристатин E – 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 (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 диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы (ДБККЛ). 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 по электрокардиографии (ЭКГ) в двух открытых исследованиях у пациентов, ранее получавших терапию по поводу В-клеточных злокачественных новообразований в рекомендованной дозе.

Иммуногенность

Как и при применении всех белковых лекарственных препаратов, у пациентов, получающих полатузумаб ведотин, может развиваться иммунный ответ. В исследовании у пациентов с ранее нелеченной ДБККЛ и в исследовании у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДБККЛ 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.

Фармакокинетика

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» 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 (± 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 на 27%.

Всасывание

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 (Р-гликопротеина), но не является ингибитором Р-гп в клинически значимых концентрациях.

Метаболизм

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 P450 (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.

Выведение

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

Пациенты детского возраста

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

Пациенты 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 фармакокинетики асММАЕ и неконъюгированного ММАЕ у пациентов <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=163) степени тяжести экспозиции асММАЕ и неконъюгированного ММАЕ соответствовали таковым у пациентов с нормальной функцией почек (КК \geq 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.

Пациенты с нарушением функции печени

Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести [активность АСТ (аспартатаминотрансферазы) или АЛТ (аланинаминотрансферазы) $>1.0-2.5$ хВГН (верхней границы нормы) или общего билирубина $>1.0-1.5$ хВГН, n=133] экспозиции асММАЕ соответствовали таковым у пациентов с нормальной функцией печени, в то время как АУС 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 $>1.5-3$ хВГН, n=11) на фармакокинетику препарата недостаточно. Данные по пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести или после пересадки печени ограничены.

Показания к применению

В комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-СНР) для лечения взрослых пациентов с ранее нелеченной диффузной В-крупноклеточной лимфомой.

В комбинации с бендамустином и ритуксимабом для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, которые не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к полатузумабу ведотину или к другим вспомогательным веществам препарата в анамнезе.

Беременность и период грудного вскармливания.

Дети и подростки <18 лет.

Активные тяжелые инфекции (см. раздел «Особые указания»).

С осторожностью

Нарушение функции почек тяжелой степени тяжести; терминальная стадия почечной недостаточности; пациенты, которые находятся на диализе.

Нарушение функции печени средней и тяжелой степеней тяжести; пациенты после пересадки печени.

Одновременное применение с ингибитором изофермента СУР3А4.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Женщины детородного потенциала/контрацепция у мужчин и женщин

Женщины

Пациенткам детородного потенциала необходимо рекомендовать использование эффективных способов контрацепции во время лечения полатузумабом ведотином и в течение не менее 9 месяцев после введения последней дозы.

Мужчины

Пациентам-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

Применение препарата Полайви® во время беременности противопоказано. Данные у беременных женщин, применяющих препарат Полайви®, отсутствуют. Исследования у животных показали репродуктивную токсичность. 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 детородного потенциала необходимо проверить статус беременности до начала лечения.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выводится ли полатузумаб ведотин или его метаболиты с грудным молоком у человека. Риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, не может быть исключен. Женщинам следует прекратить грудное вскармливание во время терапии 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.

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.

Способ применения и дозы

Препарат Полайви[®] должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом. Препарат предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.

Рекомендуемый режим дозирования

Ранее нелеченная диффузная В-крупноклеточная лимфома

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.

Рецидивирующая/рефрактерная диффузная В-крупноклеточная лимфома

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 диффузная В-крупноклеточная лимфома

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 «Особые указания») см. таблицу 1 ниже.

Таблица 1. Коррекция дозы препарата Полайви® при периферической нейропатии.

Показание	Степень тяжести периферической нейропатии в день 1 любого цикла	Коррекция дозы
<i>Ранее нелеченная ДБККЛ</i>	2 степень тяжести*	<p><u>Сенсорная нейропатия</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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®. <p><u>Двигательная нейропатия</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Приостановить введение препарата Полайви® до снижения тяжести явления до ≤1 степени. Возобновить применение препарата Полайви® в следующем цикле в дозе 1.4 мг/кг.

		<ul style="list-style-type: none"> • 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®. <p>При одновременном возникновении сенсорной и двигательной нейропатии необходимо следовать наиболее строгим ограничениям, указанным выше.</p>
	3 степень тяжести*	<p><u>Сенсорная нейропатия</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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®. <p><u>Двигательная нейропатия</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

		<ul style="list-style-type: none"> Если при дозе 1.0 мг/кг возникает явление 2-3 степени тяжести, следует прекратить применение препарата Полайви®. <p>При одновременном возникновении сенсорной и двигательной нейропатии необходимо следовать наиболее строгим ограничениям, указанным выше.</p>
	4 степень тяжести	Следует прекратить применение препарата Полайви®.
<i>Рецидивирующая/рефрактерная ДБККЛ</i>	2-3 степень тяжести	<p>Приостановить введение препарата Полайви® до снижения тяжести явления до ≤ 1 степени.</p> <p>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.</p> <p>Если доза была снижена ранее до 1.4 мг/кг, следует прекратить применение препарата Полайви®.</p> <p>Если тяжесть явления не снизилась до ≤ 1 степени в течение 14 дней включительно, следует прекратить применение препарата Полайви®.</p>
	4 степень тяжести	Следует прекратить применение препарата Полайви®.

* Можно продолжить введение терапии R-CHP.

Для коррекции дозы с целью контроля миелосупрессии (см. раздел «Особые указания») 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
<i>Ранее нелеченная диффузная ДБККЛ</i>	Нейтропения 3-4 степени тяжести	Приостановить применение всех препаратов до восстановления

		<p>показателя АЧН (абсолютное число нейтрофилов) до >1000/мкл.</p> <p>При восстановлении показателя АЧН до >1000/мкл в течение 7 дней включительно в рамках цикла терапии возобновить применение всех препаратов без дополнительного снижения дозы.</p> <p>При восстановлении показателя АЧН до >1000/мкл после дня 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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	<p>Приостановить применение всех препаратов до восстановления показателя тромбоцитов до >75000/мкл.</p> <p>При восстановлении показателя тромбоцитов до >75000/мкл в течение 7 дней включительно возобновить применение всех препаратов без дополнительного снижения дозы.</p> <p>При восстановлении показателя тромбоцитов до >75000/мкл после дня 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • возобновить применение всех препаратов, при этом рассмотреть снижение дозы циклофосфида и/или доксорубицина на 25-50%;

		<ul style="list-style-type: none"> • если ранее доза циклофосфамида и/или доксорубицина была снижена на 25%, рассмотреть снижение дозы одного или обоих препаратов на 50%.
<i>Рецидивирующая/рефрактерная диффузная ДБККЛ</i>	Нейтропения 3-4 степени тяжести ^a	Приостановить применение всех препаратов до восстановления показателя 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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 ^a	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:

		<ul style="list-style-type: none"> • 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.
--	--	---

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

Для коррекции дозы с целью контроля инфузионных реакций (см. раздел «Особые указания») 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
<i>Ранее нелеченная и рецидивирующая/рефрактерная ДБККЛ</i>	Инфузионная реакция 1-3 степени тяжести	<p>Прервать инфузию препарата Полайви® и провести поддерживающее лечение.</p> <p>При первом появлении хрипов в легких, бронхоспазма или генерализованной крапивницы 3 степени тяжести полностью прекратить применение препарата Полайви® и не возобновлять его в дальнейшем.</p> <p>При повторном появлении хрипов в легких или крапивницы 2 степени тяжести или возобновлении любого симптома 3 степени тяжести полностью прекратить</p>

		<p>применение препарата Полайви® и не возобновлять его в дальнейшем.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
	<p>Инфузионная реакция 4 степени тяжести</p>	<p>Незамедлительно остановить инфузию препарата Полайви®.</p> <p>Провести поддерживающее лечение.</p> <p>Полностью прекратить применение препарата Полайви® и не возобновлять его в дальнейшем.</p>

Дозирование в особых случаях

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста ≥ 65 лет не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Особые группы пациентов»).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы препарата Полайви® у пациентов с 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 препарата Полайви® у пациентов с нарушением функции печени средней или тяжелой степени тяжести (показатель билирубина $> 1.5 \times \text{ВГН}$).

При введении препарата Полайви® пациентам с нарушением функции печени легкой степени тяжести (показатель билирубина больше ВГН в ≤ 1.5 раза или активность АСТ $> \text{ВГН}$) коррекции начальной дозы не требуется.

В изучаемой популяции пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (определяемой как активность АСТ или АЛТ $> 1.0-2.5 \times \text{ВГН}$ или показатель общего билирубина $> 1.0-1.5 \times \text{ВГН}$) отмечалось увеличение экспозиции неконъюгированного ММАЕ не более чем на 40%, которое не считалось клинически значимым.

Пациенты детского возраста

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

Способ применения

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 концентрата препарата Полайви® и его последующему разведению (приготовлению раствора для инфузий) перед введением препарата см. ниже в подразделе «Подготовка к введению».

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. ниже подраздел «Подготовка к введению»).

Подготовка к введению

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)

1. 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.
2. Аккуратно покачать флакон вращательными движениями до полного растворения лиофилизата. Не встряхивать.
3. Перед использованием концентрат необходимо проверить на предмет посторонних включений или изменения цвета. Концентрат должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим, без видимых частиц, бесцветным или с коричневатым оттенком. Нельзя использовать концентрат, если в нем содержатся видимые частицы, при его помутнении или изменении окраски.

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 раствор; обычно хранение приготовленного концентрата не превышает 24 часов при температуре 2-8 °С, в случае, если его приготовление происходило в контролируемых и валидированных асептических условиях.

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:

$$\begin{array}{l} \text{Общая доза препарата} \\ \text{Полайви® (мл) для} \\ \text{дальнейшего разведения} \end{array} = \frac{\text{доза препарата Полайви® (мг/кг) x масса тела (кг)}}{\text{концентрация восстановленного раствора (20 мг/мл)}}$$

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.

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 °С, в случае, если его приготовление происходило в контролируемых и валидированных асептических условиях. 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 °С) или 24 часов при температуре 2-8 °С. 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, апиrogenным фильтром с низким связыванием белков (с диаметром пор 0.2 или 0.22 мкм) и катетером.

Препарат Полайви® не следует смешивать или вводить его через одну инфузионную систему с другими лекарственными средствами за исключением указанных выше.

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.

Уничтожение неиспользованного препарата или расходных материалов должно проводиться в соответствии с локальными требованиями.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

У всех пациентов с ДБККЛ, получавших препарат Полайви®:

- наиболее частыми ($\geq 30\%$) нежелательными реакциями у пациентов, получавших препарат Полайви® в комбинации с химиотерапией и ритуксимабом, были периферическая нейропатия (49.0%), нейтропения (40.3%), тошнота (39.4%) и диарея (32.1%);
- у 28.2% пациентов, получавших препарат Полайви®, отмечались серьезные нежелательные реакции;
- наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, которые наблюдались у $\geq 5\%$ пациентов, были фебрильная нейтропения (10.6%) и пневмония (6.1%);

- нежелательными реакциями, которые привели к отмене терапии у >1% пациентов, были тромбоцитопения (2.2%), периферическая нейропатия (1.9%) и нейтропения (1.5%).

Данные по нежелательным реакциям у 586 пациентам, получавших препарат Полайви[®], представлены ниже. В данном разделе нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классами систем органов и категориями частоты медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$). В рамках каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – пневмония^a, инфекция верхних дыхательных путей; часто – сепсис^a, герпесвирусная инфекция^a, цитомегаловирусная инфекция, инфекция мочевыводящих путей^b.

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 – 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^b.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – кашель, часто – пневмонит, одышка^b.

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

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

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – артралгия, миалгия^c.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – пирексия, повышенная утомляемость, астения; часто – периферический отек^b, озноб.

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

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

^a нежелательная реакция с летальным исходом.

^b нежелательные реакции, которые отмечались только у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДБККЛ.

^b нежелательные реакции, которые отмечались только у ранее нелеченных пациентов с ДБККЛ.

Перечисленные нежелательные реакции 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 нежелательные реакции: отсутствуют.

Описание отдельных нежелательных реакций в клинических исследованиях

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.

Миелосупрессия

В связи с развитием нейтропении терапию прекратили 0.5% пациентов с ранее нелеченной ДБККЛ, получавших препарат Полайви® в комбинации с R-СНР. Ни один из пациентов, получавших терапию по схеме R-СНОР, 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-СНР, по сравнению с 0% пациентов, получавших терапию по схеме R-СНОР. Ни один из пациентов, получавших препарат Полайви® в комбинации с R-СНР и получавших терапию по схеме R-СНОР, не прекратил терапию в связи с анемией.

В связи с развитием нейтропении терапию прекратили 4.0% пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДБККЛ, 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.

Периферическая нейропатия

У пациентов с ранее нелеченной ДБККЛ, получавших препарат Полайви® в комбинации с R-СНР, 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-СНОР, 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-СНР и получавших терапию по схеме R-СНОР, явлений периферической нейропатии 4-5 степеней тяжести не отмечалось. В связи с периферической нейропатией 0.7% пациентов, получавших препарат Полайви® в комбинации с R-СНР, прекратили терапию по сравнению с 2.3% пациентов, получавших терапию по схеме R-СНОР. В связи с периферической нейропатией у 4.6% пациентов, получавших препарат Полайви® в комбинации с R-СНР, была снижена доза по сравнению с 8.2% пациентов, получавших терапию по схеме R-СНОР.

У пациентов, получавших препарат Полайви® в комбинации с R-СНР, 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-СНОР; 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-СНОР. Медиана времени до разрешения явления периферической нейропатии составила 4.04 месяца по сравнению с 4.6 месяцев у пациентов, получавших терапию по схеме R-СНОР.

У пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДБККЛ, 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

У 49.7% пациентов с ранее нелеченной ДБККЛ, 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.

У 48.3% пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДБККЛ, 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.

Прогрессивная многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

У пациентов с ранее нелеченной ДБККЛ, получавших препарат Полайви® в комбинации с R-CHP или терапию по схеме R-CHOP, случаев ПМЛ не отмечалось.

У пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДБККЛ, при применении препарата Полайви® в комбинации с бендамустином и обинутузумабом, был зарегистрирован один случай прогрессивной многоочаговой лейкоэнцефалопатии с летальным исходом. Этот пациент ранее получил три линии терапии, включавшей антитела к CD-20.

Гепатотоксичность

У 10.6% пациентов с ранее нелеченной диффузной ДБККЛ, получавших препарат Полайви® в комбинации с R-СНР, и у 7.3% пациентов, получавших терапию по схеме R-СНОР, отмечались случаи гепатотоксичности. В группе пациентов, получавших препарат Полайви® в комбинации с R-СНР, 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

Явления токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались у 76.1% пациентов с ранее нелеченной ДБККЛ, получавших препарат Полайви® в комбинации с R-СНР, по сравнению с 71.9% пациентов, получавших терапию по схеме R-СНОР.

Большинство явлений были 1-2 степени тяжести, явления ≥ 3 степени тяжести отмечались у 9.7% пациентов, получавших препарат Полайви® в комбинации с R-СНР, по сравнению с 8.2% пациентов, получавших терапию по схеме R-СНОР. Самыми частыми проявлениями токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта были тошнота и диарея.

Явления токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались у 72.8% пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДБККЛ, 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.

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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Отдельных клинических исследований лекарственных взаимодействий полатузумаба ведотина у человека не проводилось.

Лекарственные взаимодействия с ингибиторами, субстратами или индукторами изофермента CYP3A и ингибиторами 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 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 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-СНР соответствовали таковым в других исследованиях препарата Полайви®.

Коррекции дозы не требуется.

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

Особые указания

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

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

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 «Способ применения и дозы»).

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 «Способ применения и дозы»).

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 «Побочное действие»). 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 СУРЗА представлена в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

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 прогрессивной многоочаговой лейкоэнцефалопатии (см. раздел «Побочное действие»). 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 «Способ применения и дозы»).

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. Беременная женщина должна быть проинформирована о риске для плода.

Пациенткам детородного потенциала необходимо рекомендовать использование эффективных способов контрацепции во время лечения и в течение не менее 9 месяцев после введения последней дозы препарата Полайви® (см. раздел «Применение во время беременности и в период грудного вскармливания»). Пациентам-мужчинам и их партнерам детородного потенциала необходимо рекомендовать использование эффективных способов контрацепции во время лечения и в течение не менее 6 месяцев после введения последней дозы препарата Полайви® (см. раздел «Применение во время беременности и в период грудного вскармливания»).

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. Таким образом, мужчинам, получающим препарат Полайви®, рекомендуется собрать и сохранить образцы спермы до начала лечения (см. раздел «Применение во время беременности и в период грудного вскармливания»).

Пожилые пациенты

Среди 151 пациента, ранее получавшего лечение по поводу ДБККЛ, и которые получали препарат Полайви® в комбинации с бендамустином и ритуксимабом в опорном клиническом исследовании, 103 пациента (68%) были ≥ 65 лет. У пациентов ≥ 65 лет отмечалась сходная частота серьезных нежелательных реакций (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 «Побочное действие»). 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 «Способ применения и дозы»).

Вспомогательные вещества

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Полайви[®] оказывает небольшое влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

При применении препарата Полайви[®] могут отмечаться инфузионные реакции, периферическая нейропатия, повышенная утомляемость и головокружение (см. разделы «Побочное действие» и «Особые указания»).

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 140 мг

По 140 мг полатузумаба ведотина во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ/Ф.США/ЯФ), укупоренный пробкой из бутылкаучука, ламинированного фторполимером, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой. 1 флакон с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

Срок годности

2 года 6 мес.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре 2-8 °С в картонной пачке для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производство готовой лекарственной формы, фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная/потребительская упаковка) и выпускающий контроль качества

Производитель

БСП Фармасьютикалз С.п.А., Италия

BSP Pharmaceuticals S.p.A., Via Appia Km 65.561, 04013 Latina Scalo (LT), Italy

Фасовщик (первичная упаковка)

БСП Фармасьютикалз С.п.А., Италия

BSP Pharmaceuticals S.p.A., Via Appia Km 65.561, 04013 Latina Scalo (LT), Italy

Упаковщик (вторичная/потребительская упаковка)

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

Выпускающий контроль качества

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

Организация, уполномоченная на принятие претензий от потребителя

Претензии потребителей направлять в компанию АО «Рош-Москва» по адресу:

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

тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99

или через форму обратной связи на сайте:

www.roche.ru