

გამოყენების ინსტრუქციის ძირითადი საკითხები
აღნიშნული საკითხები არ მოიცავს ყველა იმ ინფორმაციას, რაც
საჭიროა პოლივის უსაფრთხო და ეფექტური გამოყენებისათვის.
იხილეთ პოლივის გამოყენების სრული ინსტრუქცია.

პოლივი™ (პოლატუზუმაბ-ვედოტინ-piiq) ინტრავენური
ინექციებისათვის

პირველადი დამტკიცება აშშ: 2019

ჩვენება და გამოყენება

პოლივი არის CD79b-მიმართული ანტისხეული-წამლის კონიუგატი, რომელიც ნაჩვენებია კომბინაციაში ბენდამუსტინთან და რიტუქსიმამთან ერთად, ზრდასრული პაციენტების სამკურნალოდ, რომლებსაც აქვთ მორეციდივე ან რეფრაქტორული დიფუზური მსხვილი B-უჯრედული ლიმფომა, რომელიც სხვაგვარად არ არის სპეციფიკური, უკვე ჩატარებული სულ მცირე ორი თერაპიული კურსის შემდეგ მაინც. (1)

დაჩქარებული წესით დამტკიცება აღნიშნული ჩვენებით, განპირობებულია სრული პასუხის მიღწევით. ამ ჩვენებისათვის დამტკიცება გაგრძელდება დამადასტურებელ კვლევებში კლინიკური სარგებლის დადასტურების და აღწერის საფუძველზე

დოზა და შეყვანის წესი

- პოლივის რეკომენდებული დოზაა 1.8 მგ/კგ ინტრავენური ინფუზიის სახით 90 წუთის განმავლობაში ყოველ 21 დღეში ერთხელ, სულ 6 ციკლი, კომბინაციაში ბენდამუსტინისა და რიტუქსიმამის პროდუქტებთან. თუ პირველი ინფუზია პაციენტმა კარგად აიტანა, შეიძლება მომდევნო ინფუზიების ხანგრძლივობა იყოს 30 წუთი. (2)
- პოლივის ინფუზიამდე საჭიროა პრემედიკაცია ანტიჰისტამინური და ანტიპირეტული წამლებით. (2)
- იხილეთ მომზადების და შეყვანის ინსტრუქციები გამოყენების ინსტრუქციის სრულ ვერსიაში. (2.4)

წამლის დოზა და ფორმა

ინექციისათვის: 140 მგ პოლატუზუმაბ-ვედოტინ -piiq ლიოფილიზებული ფხვნილის სახით, ერთი დოზის შემცველ ფლაკონში. (3)

წინააღმდეგეჩვენებები

არ არის. (4)

გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები

- პერიფერიული ნეიროპათია: სავალდებულოა პაციენტის მონიტორინგი პერიფერიული ნეიროპათიის ნიშნებზე და დოზის საჭიროებისამებრ მოდიფიცირება ან შეწყვეტა. (5.1)

- ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები: საჭიროა პრემედიკაცია ანტიჰისტამინური და ანტიპირეტული საშუალებებით. სავალდებულოა ინფუზიის განმავლობაში პაციენტის მჭიდრო მონიტორინგი და რეაქციების აღმოცენებისას ინფუზიის შეჩერება ან შეწყვეტა. (5.2)
- მიელოსუპრესია: სისხლის სურათის მონიტორინგი. მართვა ხდება დოზის გადავადებით ან შემცირებით და ზრდის ფაქტორის მიწოდებით. საჭიროა ინფექციის ნიშნებზე მონიტორინგი. (5.3)
- სერიოზული და ოპორტუნისტული ინფექციები: აუცილებელია პაციენტის მჭიდრო მონიტორინგი ბაქტერიული, ვირუსული და სოკოვანი ინფექციის ნიშნებზე (5.4)
- პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათია (PML): სავალდებულოა პაციენტის მონიტორინგი ახალ, ან გაუარესებულ ნევროლოგიურ, კოგნიტიურ და ქცევით გამოვლინებებზე, რომლებიც შესაძლოა იყოს PML-ის ნიშანი. (5.5)
- სიმსივნის ლიზისის სინდრომი: საჭიროა მჭიდრო მონიტორინგი პაციენტებისა, რომლებსაც აქვთ დიდი სიმსივნური ტვირთი ან სწრაფად მზარდი სიმსივნე (5.6)
- ჰეპატოტოქსიურობა: საჭიროა ღვიძლის ფერმენტების და ბილირუბინის დონის მონიტორინგი. (5.7)
- ემბრიო-ფეტალური ტოქსიურობა: შეიძლება გამოიწვიოს ნაყოფის დაზიანება. აუხსენით შვილოსნობის უნარის მქონე ქალს ნაყოფისათვის პოტენციური რისკის არსებობა და ურჩიეთ გამოიყენოს კონტრაცეფციის ეფექტური მეთოდი მკურნალობის განმავლობაში და ბოლო დოზიდან 3 თვის მანძილზე. (5.8)

გვერდითი რეაქციები

ყველაზე ხშირი გვერდითი ეფექტებია (≥20%) ნეიტროპენია, თრომბოციტოპენია, ანემია, პერიფერიული ნეიროპათია, დალილოზა, ფაღარათი, ცხელება, მადის დაქვეითება, პნევმონია. (6.1)

საეჭვო გვერდითი რეაქციების შეტყობინებისათვის დაუკავშირდით Genentech-ს ნომერზე 1-888-835-2555 ან FDA-ს ნომერზე 1-800-FDA-1088 ან www.fda.gov/medwatch.

ურთიერთქმედება სხვა წამლებთან

CYP3A ძლიერი ინჰიბიტორების ან ინდუქტორების თანდართულმა გამოყენებამ შეიძლება გამოიწვიოს არაკონიუგირებული მონომეტილ აურისტატინ E (MMAE) ექსპოზიციის ცვლილება. (7.1)

გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში

- ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითებამ შესაძლოა გაზარდოს MMAE ექსპოზიცია. საჭიროა პაციენტის მონიტორინგი გვერდით რეაქციებზე. (8.6)
- ლაქტაცია: არ შეიძლება ბავშვის ძუძუთი კვება. (8.2)

იხ 17 ინფორმაცია პაციენტთა კონსულტაციებისათვის.

განახლებული: 06/2019

გამოყენების სრული ინსტრუქცია: [სარჩევი *](#)

- 1 ჩვენება და გამოყენება
- 2 დოზა და შეყვანის წესი
 - 2.1 რეკომენდებული დოზა
 - 2.2 გვერდითი რეაქციების მართვა
 - 2.3 რეკომენდებული პროფილაქტიკური მკურნალობა
 - 2.4 მომზადების და შეყვანის ინსტრუქცია
- 3 წამლის დოზა და ფორმა
- 4 წინააღმდეგეჩვენებები
- 5 გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები
 - 5.1 პერიფერიული ნეიროპათია
 - 5.2 ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები

- 5.3 მიელოსუპრესია
- 5.4 სერიოზული და ოპორტუნისტული ინფექციები
- 5.5 პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათია (PML)
- 5.6 სიმსივნის ლიზისის სინდრომი
- 5.7 ჰეპატოტოქსიურობა
- 5.8 ემბრიო-ფეტალური ტოქსიურობა
- 6 გვერდითი რეაქციები
 - 6.1 კლინიკური კვლევების გამოცდილება
 - 6.2 იმუნოგენობა
- 7 ურთიერთქმედება სხვა წამლებთან
 - 7.1 სხვა წამლების გავლენა პოლივიზე

- 8 გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში
 - 8.1 ორსულობა
 - 8.2 ლაქტაცია
 - 8.3 შვილოსნობის უნარის მქონე ქალები და მამაკაცები
 - 8.4 გამოყენება ბავშვებში
 - 8.5 გამოყენება ხანდაზმულებში
 - 8.6 ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება
- 11 აღწერა
- 12 კლინიკური ფარმაკოლოგია
 - 12.1 მოქმედების მექანიზმი
 - 12.2 ფარმაკოდინამიკა
 - 12.3 ფარმაკოკინეტიკა
- 13 არაკლინიკური ტოქსიკოლოგია

- 13.1 კანცეროგენეზი, მუტაგენეზი, ფერტილობის დაქვეითება
- 14 კლინიკური კვლევები
 - 14.1 მორეციდივე ან რეფრაქტერული დიფუზური მსხვილი B-უჯრედული ლიმფომა
- 15 ლიტერატურა
- 16 მიწოდება/შენახვა და მოხმარება
 - 16.1 მიწოდება
 - 16.2 შენახვა და მოხმარება
- 17 ინფორმაცია პაციენტთა კონსულტირებისათვის

* თავები და ქვეთავები, რომლებიც ამოღებულია გამოყენების სრული ინსტრუქციიდან, ჩამოთვლილი არ არის.

გამოყენების სრული ინსტრუქცია

1 ჩვენება და გამოყენება

პოლივი კომბინაციაში ბენდამუსტინთან და რიტუქსიმაბის პროდუქტებთან, ნაჩვენებია ზრდასრული პაციენტების სამკურნალოდ, რომლებსაც აქვთ მორეციდივე ან რეფრაქტერული დიფუზური მსხვილი B-უჯრედული ლიმფომა- (DLBCL), რომელიც სხვაგვარად არ არის სპეციფირებული, უკვე ჩატარებული სულ მცირე ორი თერაპიული კურსის შემდეგ მაინც.

დაჩქარებული წესით დამტკიცება აღნიშნული ჩვენებით, განპირობებულია სრული პასუხის მიღწევით [იხ. კლინიკური კვლევები (14.1)]. ამ ჩვენებისათვის დამტკიცება გაგრძელდება დამადასტურებელ კვლევებში კლინიკური სარგებლის დადასტურების და აღწერის საფუძველზე.

2 დოზა და შეყვანის წესი

2.1 რეკომენდებული დოზა

პოლივის რეკომენდებული დოზაა 1.8 მგ/კგ ინტრავენური ინფუზიის სახით, ყოველ 21 დღეში ერთჯერ, 6 ციკლის მანძილზე ბენდამუსტინთან და რიტუქსიმაბის პროდუქტებთან კომბინაციაში. შეიყვანეთ პოლივი, ბენდამუსტინი და რიტუქსიმაბის პროდუქტი ნებისმიერი თანმიმდევრობით, ყოველი ციკლის დღე 1-ზე. ბენდამუსტინის რეკომენდებული დოზა, პოლივისთან და რიტუქსიმაბის პროდუქტებთან ერთად შეყვანისას, არის 90 მგ/მ²/დღე, დღეებზე 1 და 2. რიტუქსიმაბის პროდუქტის რეკომენდებული დოზაა 375 მგ/მ² ინტრავენურად, ყოველი ციკლის 1-ელ დღეზე .

თუ პრემედიკაცია ჯერ არ ჩატარებულა, საჭიროა ანტიჰისტამინური და ანტიპირეტული საშუალებების შეყვანა პოლივის ინფუზიამდე 30 წთ-ით ადრე მაინც. პოლივის პირველი დოზის შეყვანა უნდა გაგრძელდეს 90 წუთი. აუცილებელია პაციენტის მონიტორინგი ინფუზიასთან დაკავშირებულ რეაქციებზე ინფუზიის განმავლობაში და მინიმუმ 90 წუთის მანძილზე პირველი დოზის შეყვანის დასრულების შემდეგ. თუ წინა ინექცია პაციენტმა კარგად აიტანა, პოლივის მომდევნო დოზის ინფუზია შეიძლება გაგრძელდეს 30 წუთი, ხოლო პაციენტის მონიტორინგი ინფუზიასთან დაკავშირებულ რეაქციებზე უნდა მოხდეს ინფუზიის განმავლობაში და მისი დასრულების შემდეგ 30 წუთის მანძილზე მაინც.

თუ მოხდა პოლივის დაგეგმილი დოზის გამოტოვება, მისი შეყვანა უნდა მოხდეს რაც შეიძლება მალე. შემდეგ საჭიროა ინფუზიების განრიგის სათანადოდ გადაკეთება, რათა დაცული იყოს დოზებს შორის 21 დღიანი ინტერვალი.

2.2 გვერდითი რეაქციების მართვა

ცხრილში 1 მოყვანილია მართვის გაიდლაინები შემდეგი მდგომარეობებისათვის: პერიფერიული ნეიროპათია, ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქცია, მიელოსუპრესია.

ცხრილი1 პერიფერიული ნეიროპათიის, ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციის და მიელოსუპრესიის მართვა

მოვლენა	დოზის მოდიფიცირება
ხარისხი 2–3 პერიფერიული ნეიროპათია	შეაჩერეთ პოლივი 1-ელ ხარისხამდე ან მეტად გაუმჯობესებამდე. თუ მოხდა 1-ელ ხარისხამდე ან მეტად გაუმჯობესება დღეზე 14 ან მანამდე, პოლივის შემდეგი ციკლი ჩაატარეთ ნაკლები დოზით -1.4 მგ/კგ. თუ დოზა უკვე მანამდე იყო შემცირებული 1.4 მგ/კგ-მდე, შეწყვიტეთ პოლივი. თუ დღე 14-ზე ან მანამდე, არ მოხდა 1-ელ ხარისხამდე ან მეტად გაუმჯობესება, შეწყვიტეთ პოლივი.
ხარისხი 4 პერიფერიული ნეიროპათია	შეწყვიტეთ პოლივი

მოვლენა	დოზის მოდიფიცირება
<p>ხარისხი 1–3 ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქცია</p>	<p>შეაჩერეთ პოლივი და ჩაატარეთ მხარდამჭერი მკურნალობა.</p> <p>პირველივე შემთხვევაში მე-3 ხარისხის შემცივნების, გენერალიზებული ურტიკარიის და ბრონქოსპაზმის დროს, პერმანენტულად შეწყვიტეთ პოლივი.</p> <p>მე-2 ხარისხის განმეორებითი შემცივნების ან ურტიკარიის შემთხვევაში, ან ნებისმიერი მე-3 ხარისხის სიმპტომის განმეორების შემთხვევაში, პერმანენტულად შეწყვიტეთ პოლივი.</p> <p>სხვა შემთხვევებში, სიმპტომების სრული აღსაგების შემდეგ, ინფუზია შეიძლება განახლდეს შეწყვეტამდე არსებული სიჩქარის 50%-ით შემცირებული სიჩქარით. თუ ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები აღარ ჩნდება, ინფუზიის სიჩქარე შეიძლება გაზრდილი იქნას 50 მგ/სთ ინკრემენტით, ყოველ 30 წუთში.</p> <p>შემდეგი ციკლის დროს პოლივის ინფუზია უნდა გაგრძელდეს 90 წუთი. თუ ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები არ ჩნდება, შემდგომი ინფუზიები შეიძლება განხორციელდეს 30 წუთის მანძილზე. ყველა ციკლის წინ საჭიროა პრემედიკაცია.</p>
<p>ხარისხი 4 ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქცია</p>	<p>დაუყოვნებლივ შეაჩერეთ პოლივი.</p> <p>ჩაატარეთ მხარდამჭერი მკურნალობა.</p> <p>პერმანენტულად შეწყვიტეთ პოლივი.</p>
<p>ხარისხი 3–4 ნეიტროპენია^{a,b}</p>	<p>შეაჩერეთ ყველა მკურნალობა მანამ, სანამ ნეიტროფილების რიცხვი (ANC) არ გახდება მეტი, ვიდრე 1000/მიკროლიტრში.</p> <p>თუ ANC გახდება 1000/მიკროლიტრში, ან მეტი, დღეზე 7 ან მანამდე, განაახლეთ მკურნალობა დოზის შემცირების გარეშე. გამოიყენეთ გრანულოციტების კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორით პროფილაქტიკა შემდგომი ციკლების დროს, თუ პაციენტს იგი უკვე მიღებული არა აქვს.</p> <p>თუ ANC აღდგენა 1000/მიკროლიტრში-ზე მეტად, დღე 7-ის შემდეგ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • განაახლეთ ყველა მკურნალობა. გამოიყენეთ გრანულოციტების კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორით პროფილაქტიკა შემდგომი ციკლების დროს, თუ პაციენტს იგი უკვე მიღებული არა აქვს. თუ პროფილაქტიკა უკვე ჩატარებულია, შეამცირეთ ბენდამუსტინის დოზა. • თუ ბენდამუსტინის დოზა უკვე შემცირებულია, შეამცირეთ პოლივის დოზა 1.4 მგ/კგ-მდე.

მოვლენა	დოზის მოდიფიცირება
ხარისხი 3–4 თრომბოციტოპენია ^{a,b}	<p>შეაჩერეთ ყველა მკურნალობა მანამ, სანამ თრომბოციტების რიცხვი არ გახდება მეტი, ვიდრე 75,000/მიკროლიტრში.</p> <p>თუ თრომბოციტების რიცხვი გახდება მეტი, ვიდრე 75,000/მიკროლიტრში, დღეზე 7 ან მანამდე, განაახლეთ მკურნალობა დოზის შემცირების გარეშე.</p> <p>თუ თრომბოციტების აღდგენა მოხდა 75,000/მიკროლიტრში-ზე მეტად, დღე 7-ის შემდეგ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • განაახლეთ ყველა მკურნალობა ბენდამუსტინის დოზის შემცირებით. • თუ ბენდამუსტინის დოზა უკვე შემცირებულია, შეამცირეთ პოლივის დოზა 1.4 მგ/კგ-მდე.

^a სიმძიმე ნებისმიერი ციკლის 1-ელ დღეზე.

^b თუ პირველადი მიზეზი ლიმფომაა, დოზის გადადება ან შემცირება შეიძლება საჭირო არ იყოს.

2.3 რეკომენდებული პროფილაქტიკური მკურნალობა

თუ რიტუქსიმაბის პროდუქტისათვის პრემედიკაცია უკვე ჩატარებული არ არის, საჭიროა ანტიჰისტამინისა და ანტიპირეტიკის შეყვანა პოლივის დაწყებამდე 30-60 წუთით ადრე მაინც, პოტენციური ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების თავიდან ასაცილებლად [იხ. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები (5.2)].

ჩაატარეთ *Pneumocystis jiroveci* პნევმონიის და ჰერპეს ვირუსის პროფილაქტიკა პოლივით მკურნალობის მთელ მანძილზე.

საჭიროა პროფილაქტიკურად გრანულოციტების კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორის შეყვანა, ნეიტროპენიის თავიდან ასაცილებლად [იხ. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები (5.3)].

საჭიროა სიმსივნის ლიზისის სინდრომის პროფილაქტიკა იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ სიმსივნის ლიზისის სინდრომის მომატებული რისკი [იხ. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები (5.6)].

2.4 მომზადების და შეყვანის ინსტრუქცია

გახსენით და განაზავეთ პოლივი ინტრავენური ინფუზიის დაწყებამდე.

პოლივი ციტოტოქსიური წამალია. მიჰყევით შესაბამის მოხმარებისა და განადგურების სპეციალურ პროცედურებს.¹

პარენტერალურად გამოსაყენებელი სამკურნალოწამლო საშუალებები, თუ ამის საშუალებას იძლევა ხსნარი და კონტეინერი, ორგანიზმში შეყვანამდე ვიზუალურად უნდა შემოწმდეს, რათა დადგინდეს ხომ არ არის მასში ნაწილაკები (ნალექი) ან ხომ არ აქვს მას ფერი შეცვლილი.

გახსნა

- გახსნა უნდა მოხდეს უშუალოდ განზავების წინ.
- სრული დოზისათვის შესაძლოა საჭირო იყოს ერთ ფლაკონზე მეტი. დათვალეთ დოზა, რა მოცულობის გახსნილი პოლივის ხსნარია საჭირო და რამდენი ფლაკონი პოლივი არის საჭირო.
- გახსენით ყოველი 140 მგ-იანი პოლივის ფლაკონი 7.2 მლ სტერილური საინექციო წყლით, რომელიც უნდა შეიყვანოთ სტერილური შპრიცის გამოყენებით, USP ნაკადით, რომელიც მიმართული უნდა იყოს ფლაკონის

კედლის შიდა ზედაპირისაკენ, რათა მიღებული იქნას პოლატუზუმბ ვედოტინ-piiq კონცენტრაცია 20 მგ/მლ.

- ფრთხილად ატრიალეთ ფლაკონი ჰორიზონტალურად შიგთავსის სრულ გახსნამდე. არ შეანჯღრიოთ.
- შეამოწმეთ ხსნარი ნალექის არსებობასა და ფერის ცვლილებაზე. ხსნარი უნდა იყოს უფერო ან ბაცი მოყავისფრო, გამჭვირვალე ან მსუბუქად ოპალესცირებული და მასში არ უნდა იყოს ხილული ნალექი. არ გამოიყენოთ ხსნარი თუ იგი ფერშეცვლილია, ამღვრეულია, ან შეიცავს ხილულ ნალექს. არ გაყინოთ და არ მიუშვიროთ მზის პირდაპირ სხივებს.
- თუ საჭიროა, შეინახეთ გამოუყენებელი, დამზადებული პოლივის ხსნარი მაცივარში 2°C -დან 8°C-მდე (36°F-დან 46°F-მდე) 48 საათამდე დროის მანძილზე, ან ოთახის ტემპერატურაზე (9°C-დან 25°C-მდე, 47°F-დან 77°F-მდე) 8 საათამდე დროის მანძილზე, განზავებამდე. გადააგდეთ და აღარ გამოიყენოთ ფლაკონი, თუ განზავებამდე შენახვის კუმულაციური დრო აღემატება 48 საათს.

განზავება

- განზავეთ პოლატუზუმბ ვედოტინ-piiq საბოლოო კონცენტრაციამდე 0.72–2.7 მგ/მლ ინტრავენურ საინფუზიო პარკში, რომელშიც არის მინიმალური მოცულობა 50 მლ 0.9% ნატრიუმის ქლორიდის საინექციო ხსნარი, USP, 0.45% ნატრიუმის ქლორიდის საინექციო ხსნარი, USP, ან 5% დექსტროზის საინექციო ხსნარი, USP.
- განსაზღვრეთ 20 მგ/მლ ხსნარი, საჭირო დოზაზე დაყრდნობით.
- ამოიღეთ ხსნარის საჭირო მოცულობა პოლივის ფლაკონიდან სტერილური შპრიცით და განზავეთ იგი ინტრავენური ინფუზიის პარკში. ფლაკონში დარჩენილი გამოუყენებელი ხსნარი გადააგდეთ.
- ფრთხილად შეურიეთ პარკის შიგთავსი პარკის ნელა გადატრიალებით. არ შეანჯღრიოთ.
- შეამოწმეთ ინტრავენური ინფუზიის პარკი ნალექის არსებობაზე და თუ ნალექი არის, არ გამოიყენოთ იგი.
- თუ მაშინვე არ გამოიყენებთ, შეინახეთ განზავებული პოლივის ხსნარი ისე, როგორც მითითებულია ცხრილში 2. თუ შენახვის დრო აჭარბებს აღნიშნულ ლიმიტებს, ხსნარი აღარ გამოიყენოთ. არ გაყინოთ და არ მიუშვიროთ მზის პირდაპირ სხივებს.

ცხრილი 2 განზავებული პოლივის ხსნარის შენახვის პირობები

განზავებული, საინფუზიო ხსნარის დასამზადებლად	განზავებული პოლივის ხსნარი, შენახვის პირობები *
0.9% ნატრიუმის ქლორიდი საინექციო, USP	24 საათამდე 2°C -დან 8°C-მდე (36°F -დან 46°F-მდე) ან 4 საათამდე ოთახის ტემპერატურაზე (9 -დან 25°C-მდე, 47-დან 77°F-მდე)
0.45% ნატრიუმის ქლორიდი საინექციო, USP	18 საათამდე 2°C-დან 8°C-მდე (36°F-დან 46°F-მდე) ან 4 საათამდე ოთახის ტემპერატურაზე (9 -დან 25°C-მდე, 47 -დან 77°F-მდე)
5% დექსტროზა საინექციო, USP	36 საათამდე 2°C-დან 8°C-მდე (36°F-დან 46°F-მდე) ან 6 საათამდე ოთახის ტემპერატურაზე (9-დან 25°C-მდე, 47-დან 77°F-მდე)

* პროდუქტის სტაბილურობის შენარჩუნებისათვის არ გადააჭარბოთ შენახვის ხანგრძლივობას.

- ტრანსპორტირების დრო არ უნდა აღემატებოდეს 30 წუთს 9°C -დან 25°C-მდე, ან 12 საათს 2°C-დან 8°C-მდე (იხ. ინსტრუქცია ქვემოთ). განზავებული პროდუქტის შენახვის მთლიანი დრო ტრანსპორტირების დროსთან ერთად არ უნდა აღემატებოდეს შენახვის ხანგრძლივობას, განსაზღვრულს ცხრილში 2.
- აჟიტაციურმა სტრესმა შეიძლება გამოიწვიოს აგრეგაცია. მოერიდეთ განზავებული პროდუქტის აჟიტაციას მომზადების და შეყვანის ადგილისაკენ ტრანსპორტირების დროს. არ გადაიტანოთ განზავებული პროდუქტი ავტომატური სისტემის საშუალებით (როგორცაა პნევმატური მილი ან ავტომატური ურიკა). თუ დამზადებული ხსნარი გადატანილი უნდა იქნას სხვა ადგილას, გამოდევნეთ ჰაერი საინფუზიო პარკიდან, აგრეგაციის პრევენციის მიზნით. თუ ჰაერი გამოდევნილია, საინფუზიო პარკიდან (a vented spike-ით) სავენტილაციო შუბის მეშვეობით, საჭიროა ინფუზიის დროს ზუსტი დოზირების დაცვა.
- არ დაფიქსირებულა შეუთავსებლობა პოლივისა და ინტრავენური ინფუზიის პარკებს შორის, რომელთა შემადგენლობაშია პოლივინილქლორიდი (PVC) ან პოლიოლფენები (PO), როგორცაა პოლიეთილენი (PE) და პოლიპროპილენი (PP). არ დაფიქსირებულა შეუთავსებლობა არც საინფუზიო სისტემებთან, რომელთა შემადგენლობაშია PVC, PE, პოლიურეთანი (PU), პოლიბუტადიენი (PBD), აკრილონიტრილ ბუტადიენ სტირენი (ABS), პოლიკარბონატი (PC), პოლიეთერურეტანი (PEU), ფტორირებული ეთილენ პროპილენი (FEP), ან პოლიტეტრაფტორეთილენი (PTFE), და არც საფილტრაციო მემბრანებთან, რომელთა შემადგენლობაშია პოლიეთერ სულფონი (PES) ან პოლისულფონი (PSU).

შეყვანა

- პოლივის შეყვანა შეიძლება მხოლოდ ინტრავენური ინფუზიის სახით.
- პოლივი შეყვანილი უნდა იქნას საინფუზიო სისტემით, რომელსაც აქვს სტერილური, არაპიროგენული, ცილებთან მცირე შეკავშირების უნარის მქონე, ჩამენებული და დამატებითი ფილტრი (ფორების ზომით 0.2- ან 0.22-მიკრონი) და კათეტერი.
- არ შეურიოთ პოლივი სხვა წამლებთან.

3 წამლის დოზა და ფორმა

ინექციისათვის: 140 მგ პოლატუზუმაბი ვედოტინ-piiq თეთრი ან მონაცრისფრო თეთრი ლიოფილიზებული ფხვნილი ერთდოზიან ფლაკონში, რომელიც უნდა გაიხსნას და შემდეგ განზავდეს.

4 წინააღმდეგგენებები

არ არის.

5 გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები

5.1 პერიფერიული ნეიროპათია

პოლივიმ შეიძლება გამოიწვიოს პერიფერიული ნეიროპათია, მათ შორის მძიმე. პერიფერიული ნეიროპათია ჩნდება მკურნალობის პირველი ციკლის დროს და აქვს კუმულაციური ეფექტი [იხ. გვერდითი რეაქციები (6.1)]. პოლივიმ შეიძლება გამოიწვიოს უკვე არსებული პოლინეიროპათიის გამწვავება.

კვლევაში GO29365, რომელშიც 173 პაციენტი მკურნალობდა პოლივიტ, 40%-ს აღენიშნა ახალი პერიფერიული ნეიროპათია, ან არსებულის გაუარესება, რომლის დაწყებამდე საშუალო დრო იყო 2.1 თვე. პერიფერიული ნეიროპათია იყო 1-ლი ხარისხის შემთხვევათა 26%-ში, მე-2 ხარისხის 12%-ში, და მე-3 ხარისხის 2.3%-ში. პერიფერიული ნეიროპათიის გამო პოლივის დოზა შეუმცირდა მკურნალობაზე მყოფ პაციენტთა 2.9%-ს, დოზა გადაუვადდა 1.2%-ს, ხოლო მკურნალობა საერთოდ შეუწყდა 2.9%-ს. პაციენტთა 65%-ს აღენიშნა პერიფერიული ნეიროპათიის გაუმჯობესება ან ალაგება საშუალოდ 1 თვის შემდეგ, ხოლო 48%-ს აღენიშნა სრული განკურნება.

პერიფერიული ნეიროპათია უპირატესად სენსორულია; თუმცა, შესაძლოა, ასევე, განვითარდეს მოტორული და სენსომოტორული ნეიროპათია. საჭიროა მონიტორინგი პერიფერიული ნეიროპათიის სიმპტომებზე, როგორცაა ჰიპოესთეზია, ჰიპერესთეზია, პარესთეზია, დიზესთეზია, ნეიროპათიული ტკივილი, წვის შეგრძნება, სისუსტე ან სიარულის დარღვევა. პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნებათ ახალი ნეიროპათია, ან არსებულის გაუარესება, შეიძლება სჭირდებოდეთ დოზის გადადება, შემცირება ან პოლივის მიღების შეწყვეტა [იხ. დოზირება და შეყვანა (2.2)].

5.2 ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები

პოლივიმ შესაძლოა გამოიწვიოს ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები, მათ შორის მძიმე. აღწერილია მოგვიანებით განვითარებული რეაქცია, კერძოდ, პოლივის ინფუზიიდან 24 საათის შემდეგ. პრემედიკაციის ფონზე, პაციენტთა 7%-ში (12/173) კვლევაში GO29365 აღენიშნა ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქცია პოლივის შეყვანის შემდეგ. რეაქცია 1-ლი ხარისხის იყო პაციენტთა 67%-ში, 2 ხარისხის 25%-ში, და 3 ხარისხის 8%-ში. სიმპტომები მოიცავდა ცხელებას, შემცივნებას, წამოხურებას, ქოშინს, ჰიპოტენზიას და ურტიკარიას.

შეიყვანეთ ანტიჰისტამინი და ანტიპირეტიკი პოლივის ინფუზიის დაწყებამდე და ინფუზიის პროცესში განახორციელეთ პაციენტის მჭიდრო მონიტორინგი. თუ ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქცია განვითარდა, შეწყვიტეთ ინფუზია და განახორციელეთ სათანადო სამედიცინო მართვა [იხ. დოზირება და შეყვანა (2.2)].

5.3 მიელოსუპრესია

პოლივიტ მკურნალობამ შეიძლება გამოიწვიოს სერიოზული მიელოსუპრესია ნეიტროპენიის, თრომბოციტოპენიის და ანემიის ჩათვლით. პოლივი პლიუს BR (n = 45) მკურნალობაზე მყოფი პაციენტების 42%-მა მიიღო პირველადი პროფილაქტიკა

გრანულოციტების კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორით. მე-3 ან მეტი ხარისხის ჰემატოლოგიური გვერდითი რეაქციები მოიცავდა ნეიტროპენიას (42%), თრომბოციტოპენიას (40%), ანემიას (24%), ლიმფოპენიას (13%), და ფებრილურ ნეიტროპენიას (11%) [იხ. გვერდითი რეაქციები (6.1)]. მე-4 ხარისხის ჰემატოლოგიური გვერდითი რეაქციები მოიცავდა ნეიტროპენიას (24%), თრომბოციტოპენიას (16%), ლიმფოპენიას (9%), და ფებრილურ ნეიტროპენიას (4.4%). ციტოპენიები იყო მკურნალობის შეწყვეტის ყველაზე ხშირი მიზეზი (ყველა პაციენტის 18%).

მკურნალობის პროცესში საჭიროა სისხლის საერთო ანალიზის მონიტორინგი. ციტოპენიის გამო შეიძლება საჭირო იყოს დოზის გადადება, შემცირება ან პოლივის შეწყვეტა [იხ. დოზირება და შეყვანა (2.2)]. პროფილაქტიკურად გამოიყენეთ გრანულოციტების კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორის შეყვანა.

5.4 სერიოზული და ოპორტუნისტული ინფექციები

პოლივით ნამკურნალევ პაციენტებში დაფიქსირებულია ფატალური და/ან სერიოზული ინფექციები, მათ შორის ოპორტუნისტული ინფექციები, როგორცაა სეფსისი, პნევმონია (მათ შორის *Pneumocystis jiroveci* და სხვა სოკოვანი პნევმონია), ჰერპეს ვირუსული ინფექცია და ციტომეგალოვირუსული ინფექცია [იხ. გვერდითი რეაქციები (6.1)].

მე-3 ან უფრო მაღალი ხარისხის ინფექციები გამოვლინდა პოლივით მკურნალობის ფონზე პაციენტთა 32%-ში (55/173). ინფექციასთან დაკავშირებული სიკვდილი აღინიშნა პაციენტთა 2.9%-ში ბოლო ინფუზიიდან 90 დღის ფარგლებში.

მკურნალობის განმავლობაში საჭიროა პაციენტთა მჭიდრო მონიტორინგი ინფექციის ნიშნებზე. საჭიროა *Pneumocystis jiroveci* პნევმონიისა და ჰერპეს ვირუსის საპროფილაქტიკო მკურნალობა.

5.5 პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათია (PML)

PML აღინიშნა პოლივით მკურნალობის შემდეგ (0.6%, 1/173). საჭიროა მონიტორინგი ახალ ან გაუარესებულ ნევროლოგიურ, კოგნიტიურ და ქცევით სიმპტომებზე. PML - ზე ეჭვის შემთხვევაში, შეაჩერეთ პოლივით და ყველა სხვა წამლით მკურნალობა და საერთოდ შეწყვიტეთ მკურნალობა, თუ დიაგნოზი დადასტურდა.

5.6 სიმსივნის ლიზისის სინდრომი

პოლივიმ შეიძლება გამოიწვიოს სიმსივნის ლიზისის სინდრომი. პაციენტები სიმსივნის დიდი ტვირთით და სწრაფად პროლიფერირებადი სიმსივნით, შესაძლოა სიმსივნის ლიზისის სინდრომის მეტი რისკის ქვეშ აღმოჩნდნენ. საჭიროა მჭიდრო მონიტორინგი და სათანადო ზომების მიღება, სიმსივნის ლიზისის სინდრომის პროფილაქტიკის ჩათვლით.

5.7 ჰეპატოტოქსიურობა

პოლივით ნამკურნალევ პაციენტებში დაფიქსირდა ჰეპატოტოქსიურობის სერიოზული შემთხვევები, რაც გამოწვეული იყო ჰეპატოცელულარული დაზიანებით და ხასიათდებოდა ტრანსამინაზებისა და ბილირუბინის დონის მატებით.

პოლივის მიმდებ პირებში, კვლევაში GO29365 (n = 173), მე-3 და მე-4 ხარისხის ტრანსამინაზების ელევაცია აღინიშნა 1.9% და 1.9%-ში, შესაბამისად. ლაბორატორიული მონაცემები, რომლებიც მეტყველებდა ღვიძლის წამლისმიერ დაზიანებაზე (ALT ან AST ან ორივე 3-ჯერ მეტი ნორმის ზედა ზრვარზე [ULN] და საერთო ბილირუბინი 2-ჯერ მეტი ULN) აღინიშნა პაციენტთა 2.3%-ში.

წინასწარ არსებულმა ღვიძლის დაავადებამ, ღვიძლის ფერმენტების მომატებამ და თანმხლებმა მედიკამენტებმა შეიძლება ჰეპატოტოქსიურობის რისკი გაზარდონ. საჭიროა ღვიძლის ფერმენტების და ბილირუბინის დონის მონიტორინგი.

5.8 ემბრიო-ფეტალური ტოქსიურობა

მოქმედების მექანიზმზე დაყრდნობით და ცხოველებზე ჩატარებული კვლევების მონაცემების თანახმად, პოლივიმ ორსულ ქალებში გამოყენებისას შეიძლება გამოიწვიოს ნაყოფის დაზიანება. პოლივის მცირე მოლეკულური კომპონენტი MMAE, ვირთხებში შეყვანისას იწვევს ნაყოფის განვითარების დარღვევებს, ემბრიოფეტალური სიკვდილის და სტრუქტურული ანომალიების ჩათვლით, იმ დოზით ექსპოზიციისას, რომელიც კლინიკურად რეკომენდებულ დოზაზე დაბალია.

ორსული ქალი გაფრთხილებული უნდა იქნას ნაყოფისათვის არსებული პოტენციური რისკის შესახებ. რეპროდუქციული ასაკის ქალებმა უნდა გამოიყენონ ეფექტური კონტრაცეფციის მეთოდი პოლივით მკურნალობის განმავლობაში და ბოლო დოზის შეყვანიდან კიდევ სულ მცირე 3 თვის მანძილზე. კაცებმა, რომელთაც ჰყავთ რეპროდუქციული პოტენციალის მქონე პარტნიორი ქალი, უნდა გამოიყენონ ეფექტური კონტრაცეფციის მეთოდი პოლივით მკურნალობის განმავლობაში და მისი ბოლო დოზის შეყვანიდან კიდევ სულ მცირე 5 თვის მანძილზე [იხ. გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში (8.1, 8.3), კლინიკური ფარმაკოლოგია (12.1)].

6 გვერდითი რეაქციები

დეტალურად განხილულია შემდეგი კლინიკურად მნიშვნელოვანი გვერდითი რეაქციები:

- პერიფერიული ნეიროპათია [იხ. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები (5.1)]
- ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები [იხ. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები (5.2)]
- მიელოსუპრესია [იხ. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები (5.3)]
- სერიოზული და ოპორტუნისტული ინფექციები [იხ. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები (5.4)]
- პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათია [იხ. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები (5.5)]
- სიმსივნის ლიზისის სინდრომი [იხ. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები (5.6)]
- ჰეპატოტოქსიურობა [იხ. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები (5.7)]

6.1 კლინიკური კვლევების გამოცდილება

იმის გამო, რომ კლინიკური კვლევები ტარდება ძალიან განსხვავებულ პირობებში, ერთი წამლის კლინიკურ კვლევაში დაფიქსირებული გვერდითი რეაქციები არ შეიძლება უშუალოდ შედარდეს სხვა წამლის კლინიკურ კვლევაში დაფიქსირებულ მონაცემებს და შესაძლოა არ ასახავდეს კლინიკურ პრაქტიკაში გამოვლენილ ეფექტებს.

ამ ნაწილში აღწერილი მონაცემები ასახავს პოლივის ექსპოზიციას კვლევაში GO29365, რომელიც არის მულტიცენტრული კლინიკური კვლევა ზრდასრული პაციენტებისათვის რეციდივული ან რეფრაქტერული B-უჯრედული ლიმფომებით [იხ. კლინიკური კვლევები (14)]. პაციენტებში რეციდივული ან რეფრაქტერული DLBCL, კვლევა მოიცავდა ერთჯგუფიან უსაფრთხოების შესწავლას პოლივის

კომბინაციისა ბენდამუსტინთან და რიტუქსიმაბის პროდუქტთან (BR) (n = 6), რასაც მოსდევდა ღია რანდომიზაცია პოლივის და BR კომბინაციით მკურნალობის ან მხოლოდ BR მკურნალობის ჯგუფში (n = 39 თითოეულ ჯგუფში).

ანტიჰისტამინით და ანტიპირეტიკით პრემედიკაციის შემდეგ ხდებოდა პოლივის შეყვანა ინტრავენური ინფუზიის გზით დოზით 1.8 მგ/კგ 1-ლი ციკლის მე-2 დღეზე და მე- 2-6 ციკლების 1-ელ დღეზე, რომელთაგან თითოეული ციკლის ხანგრძლივობა იყო 21 დღე. ბენდამუსტინი დოზით 90 მგ/მ² დღეში შეიყვანებოდა ინტრავენურად 1-ლი ციკლის მე- 2 და მე- 3 დღეზე და 2-6 ციკლების 1-ელ და მე-2 დღეზე . რიტუქსიმაბის პროდუქტი დოზით 375 მგ/მ² შეიყვანებოდა ინტრავენურად ყოველი ციკლის 1-ელ დღეს. გრანულოციტების კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორით პირველადი პროფილაქტიკა იყო შერჩევითი და მიეწოდებოდა პოლივის და BR კომბინაციის რეციპიენტების 42% -ს.

პოლივის მიმღებ პაციენტთა (n = 45) საშუალო ასაკი იყო 67 წელი (ფარგლები 33 – 86), რომელთაგან 58% იყო ≥ 65 წლის, 69% იყო კაცი, 69% იყო თეთრკანიანი და 87% ჰქონდა Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) შესრულების სტატუსი 0 ან 1. კვლევა მოითხოვდა, რომ ნეიტროფილების აბსოლუტური რიცხვი ყოფილიყო $\geq 1500/\mu\text{L}$, თრომბოციტებისა $\geq 75/\mu\text{L}$, კრეატინინის კლირენსი (CLcr) $\geq 40 \text{ mL/min}$, ღვიძლის ტრანსამინაზები ≤ 2.5 -ჯერ ULN, ხოლო ბილირუბინი < 1.5 -ჯერ ULN-ზე, თუ დარღვევები არ მიეკუთვნებოდა არსებულ დაავადებას. პაციენტები მე-2 ან მეტი ხარისხის პერიფერიული ნეიროპათიით ან ჩატარებული ალოგენური ჰემოპოეტური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციით (HSCT) კვლევაში არ ერთვებოდნენ.

პაციენტებმა პოლივის და BR კომბინაციით მკურნალობის ჯგუფში მიიღეს საშუალოდ 5 ციკლი, 49% მიიღეს 6 ციკლი. პაციენტებმა მხოლოდ BR მკურნალობის ჯგუფში მიიღეს საშუალოდ 3 ციკლი, 23% მიიღო 6 ციკლი.

ფატალური გვერდითი რეაქციები დაფიქსირდა პოლივის და BR კომბინაციის რეციპიენტების 7%-ში ბოლო მკურნალობიდან 90 დღის ფარგლებში. სერიოზული გვერდითი რეაქციები, უმეტესწილად ინფექციის გამო, გამოვლინდა 64%-ში. პოლივის და BR კომბინაციის რეციპიენტების $\geq 5\%$ სერიოზული გვერდითი მოვლენები იყო პნევმონია(16%), ფებრილური ნეიტროპენია (11%), ცხელება (9%), და სეფსისი (7%).

პოლივის და BR კომბინაციის რეციპიენტებში, გვერდითმა რეაქციებმა განაპირობა დოზის შემცირება 18%, შეჩერება 51%, და პერმანენტული შეწყვეტა ყველა მკურნალობის 31%. ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები, რომელთა გამო მოხდა მკურნალობის შეწყვეტა იყო თრომბოციტოპენია და/ან ნეიტროპენია.

ცხრილში 3 შეჯამებულია ხშირი გვერდითი რეაქციები, პოლივის და BR კომბინაციის რეციპიენტებში, გვერდითი რეაქციები პაციენტთა $\geq 20\%$ -ში იყო ნეიტროპენია, თრომბოციტოპენია, ანემია, პერიფერიული ნეიროპათია, დაღლილობა, ფაღარათი, ცხელება, მადის დაქვეითება და პნევმონია.

ცხრილი 3 გვერდითი რეაქციები, რომლებიც დაფიქსირდა >10% პაციენტებისა მორეციდივე ან რეფრაქტორული DLBCL -ით და $\geq 5\%$ მეტი პოლივის კლიუს ბენდამუსტინი და რიტუქსიმაბის პროდუქტის ჯგუფში

გვერდითი რეაქციები სხეულის სისტემების მიხედვით	პოლივაი + BR n = 45		BR n = 39	
	ყველა ხარისხი, %	ხარისხი 3 ან მეტი, %	ყველა ხარისხი, %	ხარისხი 3 ან მეტი, %
სისხლის და ლიმფური სისტემის დარღვევები				
ნეიტროპენია	49	42	44	36
თრომბოციტოპენია	49	40	33	26
ანემია	47	24	28	18
ლიმფოპენია	13	13	8	8
ნერვული სისტემის დარღვევები				
პერიფერიული ნეიროპათია	40	0	8	0
თავბრუ	13	0	8	0
გასტროინტესტინური დარღვევები				
ფალარათი	38	4.4	28	5
ღებინება	18	2.2	13	0
ზოგადი დარღვევები				
ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები	18	2.2	8	0
ცხელება	33	2.2	23	0
მადის დაქვეითება	27	2.2	21	0
ინფექციები				
პნევმონია	22	16 ^a	15	2.6 ^b
ზედა სასუნთქი გზების ინფექცია	13	0	8	0
გამოკვლევები				
წონაში დაკლება	16	2.2	8	2.6
მეტაბოლური და ნუტრიციული დარღვევები				
ჰიპოკალემია	16	9	10	2.6
ჰიპოალბუმინემია	13	2.2	8	0
ჰიპოკალცემია	11	2.2	5	0

ცხრილში მოყვანილია დაჯგუფებული და დაუჯგუფებელი ტერმინების კომბინაციები. მოვლენების დახარისხება ხდებოდა NCI CTCAE ვერსია 4-ის თანახმად.

^a მოიცავს 2 მოვლენას ფატალური გამოსავლით.

^b მოიცავს 1 მოვლენას ფატალური გამოსავლით.

სხვა კლინიკურად რელევანტური გვერდითი რეაქციები (<10% ან <5% სხვაობით) პოლივის და BR კომბინაციის მიმღებებში იყო:

- **სისხლის და ლიმფური სისტემის დარღვევები:** პანციტოპენია (7%)
- **ძვალ-კუნთოვანი დარღვევები:** ართრალგია (7%)
- **გამოკვლევები:** ჰიპოფოსფატემია (9%), ტრანსამინაზების მომატება (7%), ლიპაზის მომატება (7%)

- **სასუნთქი დარღვევები:** პნევმონიტი (4.4%)

შერჩეული, მკურნალობასთან დაკავშირებული, ლაბორატორიული დარღვევები მოყვანილია ცხრილში 4. პოლივის და BR კომბინაციის რეციპიენტებში, პაციენტების >20%-ს განუვითარდა 3 ან 4 ხარისხის ნეიტროპენია, ლეიკოპენია ან თრომბოციტოპენია, ხოლო >10%-ს განუვითარდა 4 ხარისხის ნეიტროპენია (13%) ან 4 ხარისხის თრომბოციტოპენია (11%).

ცხრილი 4 შერჩეული ლაბორატორიული დარღვევები, რომლებიც გაუარესდა საბაზისო დონიდან პაციენტებში მორეციდივე ან რეფრაქტორული DLBCL და ≥5% მეტია პოლივის პლიუს ბენდამუსტინი და რიტუქსიმაბის პროდუქტის ჯგუფში.

ლაბორატორიული პარამეტრი ^a	პოლივი + BR n = 45		BR n = 39	
	ყველა ხარისხი, (%)	ხარისხი 3–4, (%)	ყველა ხარისხი, (%)	ხარისხი 3–4, (%)
ჰემატოლოგიური				
ლიმფოციტთა რიცხვის შემცირება	87	87	90	82
ნეიტროფილების რიცხვის შემცირება	78	61	56	33
ჰემოგლობინის დაქვეითება	78	18	62	10
თრომბოციტების რიცხვის შემცირება	76	31	64	26
ბიოქიმია				
კრეატინინის მომატება	87	4.4	77	5
კალციუმის შემცირება	44	9	26	0
SGPT/ALT მომატება	38	0	8	2.6
SGOT/AST მომატება	36	0	26	2.6
ლიპაზის მომატება	36	9	13	5
ფოსფორის შემცირება	33	7	28	8
ამილაზის მომატება	24	0	18	2.6
კალიუმის შემცირება	24	11	28	5

^a მოიცავს ლაბორატორიულ დარღვევებს, რომლებიც ახალია ან რომელთა ხარისხი გაუარესებულია

უსაფრთხოება, ასევე, შესწავლილი იქნა 173 ზრდასრულ პაციენტში მორეციდივე ან რეფრაქტორული ლიმფომით, რომლებიც იღებდნენ პოლივის, ბენდამუსტინს და ან რიტუქსიმაბის პროდუქტს ან ობინუტუზუმაბს კვლევაში GO29365, რომელთა შორის იყო 45 პაციენტი ზემოთ აღწერილი DLBCL -ით. გაფართოებულ უსაფრთხოების პოპულაციაში საშუალო ასაკი იყო 66 წელი (ფარგლები 27 – 86), 57% იყო კაცი, 91%-ს ჰქონდა ECOG სტატუსი 0-1, და 32%-ს ჰქონდა საბაზისო ვიზიტზე პერიფერიული ნეიროპათიის ანამნეზი.

ფატალური გვერდითი რეაქციები, რომელთა შორის წამყვანი იყო ინფექცია, დაფიქსირდა პოლივის რეციპიენტების 6.4%-ში ბოლო მკურნალობიდან 90 დღის

ფარგლებში. სერიოზული გვერდითი რეაქციები, უმეტესწილად ინფექციის გამო, გამოვლინდა 60%-ში.

ცხრილში 5 შეჯამებულია ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები გავრცობილ უსაფრთხოების პოპულაციაში. საერთო უსაფრთხოების პროფილი ისეთივე იყო, როგორც ზემოთ არის აღწერილი. გვერდითი რეაქციები პაციენტთა $\geq 20\%$ -ში იყო ფაღარათი, ნეიტროპენია, პერიფერიული ნეიროპათია, დაღლილობა, თრომბოციტოპენია, ცხელება, მადის დაქვეითება, ანემია და ღებინება. ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები პაციენტთა $> 10\%$ -ში იყო ზედა სასუნთქი გზების ინფექცია, ფებრილური ნეიტროპენია, პნევმონია, ჰერპეს ვირუსული ინფექცია.

ცხრილი 5 ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები ($\geq 20\%$ ნებისმიერი ხარისხის ან $\geq 5\%$ ხარისხი 3 ან მეტი) პაციენტებში მორეციდივე ან რეფრაქტერული ლიმფომით, რომლებიც იღებდნენ პოლივის

გვერდითი რეაქცია სხეულის სისტემის მიხედვით	პოლივი + ბენდამუსტინი + რიტუქსიმაბის პროდუქტი ან ობინიტუზუმაბი n = 173	
	ყველა ხარისხი, %	ხარისხი 3 ან მეტი, %
სისხლი და ლიმფური სისტემა		
ნეიტროპენია	44	39
თრომბოციტოპენია	31	23
ანემია	28	14
ფებრილური ნეიტროპენია ^a	13	13
ლეიკოპენია	13	8
ლიმფოპენია	12	12
ნერვული სისტემა		
პერიფერიული ნეიროპათია	40	2.3
გასტროინტესტინური სისტემა		
დიარეა	45	8
ღებინება	27	2.9
ზოგადი დარღვევები		
დაღლილობა	40	5
ცხელება	30	2.9
მადის დაქვეითება	29	1.7
ინფექციები		
პნევმონია	13	10 ^b
სეფსისი	6	6 ^c
მეტაბოლური და ნუტრიციული დარღვევები		
ჰიპოკალემია	18	6

ცხრილი შეიცავს დაჯგუფებული და დაუჯგუფებელი ტერმინების კომბინაციას

^a პირველადი პროფილაქტიკა გრანულოციტების კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორით ჩაუტარდა პაციენტთა 46%-ს.

^b მოიცავს 5 მოვლენას ფატალური გამოსავლით.

^c მოიცავს 4 მოვლენას ფატალური გამოსავლით.

სხვა კლინიკურად რელევანტური გვერდითი რეაქციები (<20% ნებისმიერი ხარისხის) იყო შემდეგი:

- **ზოგადი დარღვევები:** ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები (7%)
- **ინფექცია:** ზედა სასუნთქი გზების ინფექცია (16%), ქვედა სასუნთქი გზების ინფექცია (10%), ჰერპეს ვირუსული ინფექცია (12%), ციტომეგალოვირუსული ინფექცია (1.2%)
- **სასუნთქი:** ქოშინი (19%), პნევმონიტი (1.7%)
- **ნერვული სისტემის დარღვევები:** თავბრუ (10%)
- **გამოკვლევები:** წონაში დაკლება (10%), ტრანსამინაზების მომატება (8%), ლიპაზის მომატება (3.5%)
- **ძვალ-კუნთოვანი დარღვევები:** ართრალგია (7%)
- **ოფთალმოლოგიური:** მხედველობის სიმკვეთრის დარღვევა (1.2%)

6.2 იმუნოგენობა

როგორც ყველა სამკურნალო ცილის შემთხვევაში, აქაც არსებობს იმუნოგენობის პოტენციალი. ანტისხეულების აღმოჩენა მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული მეთოდის სენსიტიურობასა და სპეციფიურობაზე. ამასთანავე, ანტისხეულების გამოვლენის სიხშირეზე (გამანეიტრალებელი ანტისხეულების ჩათვლით) შესაძლოა გავლენა მოახდინოს მრავალმა ფაქტორმა, როგორცაა მეთოდოლოგია, ნიმუშის მომზადება, ნიმუშის აღების დრო, თანმხლები მედიკამენტები და არსებული დაავადება. ამის გამო, პოლატუზუმაბ-ვედოტინ -piiq მიმართ ანტისხეულების სიხშირე, რაც აღწერილია კვლევებში, არ შეიძლება პირდაპირ შედარდეს ანტისხეულების სიხშირეს გამოვლენილს სხვა პროდუქტის მიმართ სხვა კვლევებში.

კვლევა GO29365-ის ყველა ჯგუფში, 8/134 (6%) პაციენტს აღმოაჩნდა ანტისხეულები პოლატუზუმაბ -ვედოტინ -piiq მიმართ ერთი ან რამოდენიმე ტესტირების დროს საბაზისო ვიზიტის შემდეგ. კლინიკურ კვლევებში 14/536 (2.6%) პოლივიით ნამკურნალებ პაციენტებს აღმოაჩნდათ ასეთი ანტისხეულები ერთ-ერთი ტესტირებისას მაინც. პოლატუზუმაბ ვედოტინ -piiq მიმართ ანტისხეულების მქონე პაციენტების მცირე რიცხვის გამო, შეუძლებელია გაკეთდეს დასკვნა იმაზე, ახდენს თუ არა იმუნოგენობა გავლენას ეფექტურობასა და უსაფრთხოებაზე.

7 ურთიერთქმედება სხვა წამლებთან

7.1 სხვა წამლების გავლენა პოლივიზე

ძლიერი CYP3A ინჰიბიტორები

ძლიერი CYP3A4 ინჰიბიტორის ერთდროულმა გამოყენებამ შესაძლოა გაზარდოს არაკონიუგირებული MMAE AUC [იხ. კლინიკური ფარმაკოლოგია (12.3)], რამაც შეიძლება გაზარდოს პოლივის ტოქსიურობა. საჭიროა პაციენტის მონიტორინგი ტოქსიურობის ნიშნებზე.

ძლიერი CYP3A ინდუქტორები

ძლიერი CYP3A4 ინდუქტორის ერთდროულმა გამოყენებამ შეიძლება შეამციროს არაკონიუგირებული MMAE AUC [იხ. კლინიკური ფარმაკოლოგია (12.3)].

8 გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში

8.1 ორსულობა

რისკის შეჯამება

ცხოველებზე ჩატარებული კვლევების მონაცემები და წამლის მოქმედების მექანიზმი მიუთითებს, რომ პოლივიმ შეიძლება გამოიწვიოს ნაყოფის დაზიანება [იხ. კლინიკური ფარმაკოლოგია (12.1)]. არ არსებობს მონაცემები ორსულ ქალებში პოლივის გამოყენების შესახებ. ცხოველთა რეპროდუქციულ კვლევებში, პოლივის მცირე მოლექულური კომპონენტის, MMAE-ს, შეყვანამ ორსულ ვირთხებში ორგანოგენეზის დროს, იმ დოზით, რომელიც პოლივის კლინიკურად რეკომენდებული დოზით- 1.8 მგ/კგ, განპირობებულ ექსპოზიციაზე ნაკლებ ექსპოზიციას იწვევდა, ყოველ 21 დღეს, გამოიწვია ემბრიოფეტალური სიკვდილიანობა და სტრუქტურული ანომალიები (იხ. მონაცემები). ორსული ქალი გაფრთხილებული უნდა იყოს ნაყოფისათვის პოტენციური საფრთხის შესახებ.

როგორია დიდი თანდაყოლილი დეფექტების და სპონტანური აბორტის საბაზისო რისკი შერჩეულ პოპულაციაში, უცნობია. ყველა ორსულობას ახლავს თანდაყოლილი დეფექტების, შეწყვეტის ან სხვა არასასურველი გამოსავლის რისკი. აშშ-ის საერთო პოპულაციაში, განსაზღვრული საბაზისო რისკი დიდი თანდაყოლილი დეფექტებისა და სპონტანური აბორტის, კლინიკურად დადგენილ ორსულობებში, არის 2–4% და 15–20%, შესაბამისად.

მონაცემები

ცხოველები

პოლატუზუმაბ ვედოტინ -piiq ემბრიოფეტალური განვითარებაზე გავლენის კვლევები ცხოველებზე არ ჩატარებულა. ორსულ ვირთხებში MMAE ორი ინტრავენური დოზის შეყვანამ გესტაციის მე-6 და მე-13 დღეზე, გამოიწვია ემბრიოფეტალური სიკვდილიანობა და სტრუქტურული ანომალიები, როგორც იყო ენის და კიდურების პათოლოგია, გასტროშიზისი და აგნატია.

8.2 ლაქტაცია

რისკის შეჯამება

არ არის ინფორმაცია პოლატუზუმაბ ვედოტინ -piiq ადამიანის რძეში არსებობის შესახებ, მისი გავლენის შესახებ ჩვილზე ან რძის გამომუშავებაზე. პოტენციური სერიოზული გვერდითი ეფექტების გამოვლენის გამო, ძუძუმწოვარ ჩვილებში, ქალმა არ უნდა კვებოს ბავშვი ძუძუთი პოლივით მკურნალობის განმავლობაში და ბოლო დოზის მიღებიდან კიდევ სულ მცირე 2 თვე მაინც.

8.3 შვილოსნობის უნარის მქონე ქალები და მამაკაცები

ორსულობის ტესტი

პოლივით მკურნალობის დაწყებამდე საჭიროა შვილოსნობის უნარის მქონე ქალებში დადგინდეს ორსულობის არარსებობა [იხ. გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში (8.1)].

კონტრაცეფცია

ქალები

ორსულობის დროს მიღებისას პოლივიმ შეიძლება დააზიანოს ნაყოფი [იხ. გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში (8.1)]. შვილოსნობის უნარის მქონე ქალებმა პოლივით მკურნალობის მანძილზე და ბოლო დოზის მიღებიდან სულ მცირე კიდევ 3 თვის განმავლობაში, უნდა გამოიყენონ ეფექტური კონტრაცეფციის მეთოდი [იხ. არაკლინიკური ტოქსიკოლოგია (13.1)].

მამაკაცები

გენოტოქსიური მონაცემების არსებობის გამო, მამაკაცებმა, რომლებსაც ჰყავთ შვილოსნობის უნარის მქონე პარტნიორი ქალები, უნდა გამოიყენონ ეფექტური კონტრაცეფციის მეთოდი პოლივით მკურნალობის დროს და ბოლო დოზის

მიღებიდან სულ მცირე კიდევ 5 თვის მანძილზე [იხ. არაკლინიკური ტოქსიკოლოგია (13.1)].

უშვილობა

ცხოველებზე კვლევის მონაცემებმა აჩვენა, რომ პოლივიმ შეიძლება დააქვეითოს მამაკაცის ფერტილობა. ამ მოვლენის შექცევადობის საკითხი უცნობია [იხ. არაკლინიკური ტოქსიკოლოგია (13.1)].

8.4 გამოყენება ბავშვებში

ბავშვებში პოლივის ეფექტურობა და უსაფრთხოება დადგენილი არ არის.

8.5 გამოყენება ხანდაზმულებში

პოლივით ნამკურნალე 173 პაციენტს შორის კვლევაში GO29365, 95 (55%) იყო ≥ 65 წლის. ≥ 65 წლის პაციენტებს ჰქონდათ უფრო მეტი სიხშირე სერიოზული გვერდითი რეაქციებისა (64%), ვიდრე < 65 წლის პაციენტებს (53%). პოლივის კლინიკური კვლევები არ მოიცავს საკმარის რაოდენობას ≥ 65 წლის პაციენტებისა, იმისთვის, რომ განისაზღვროს ისინი უფრო ახალგაზრდა პაციენტებისაგან განსხვავებულად რეაგირებენ თუ არა.

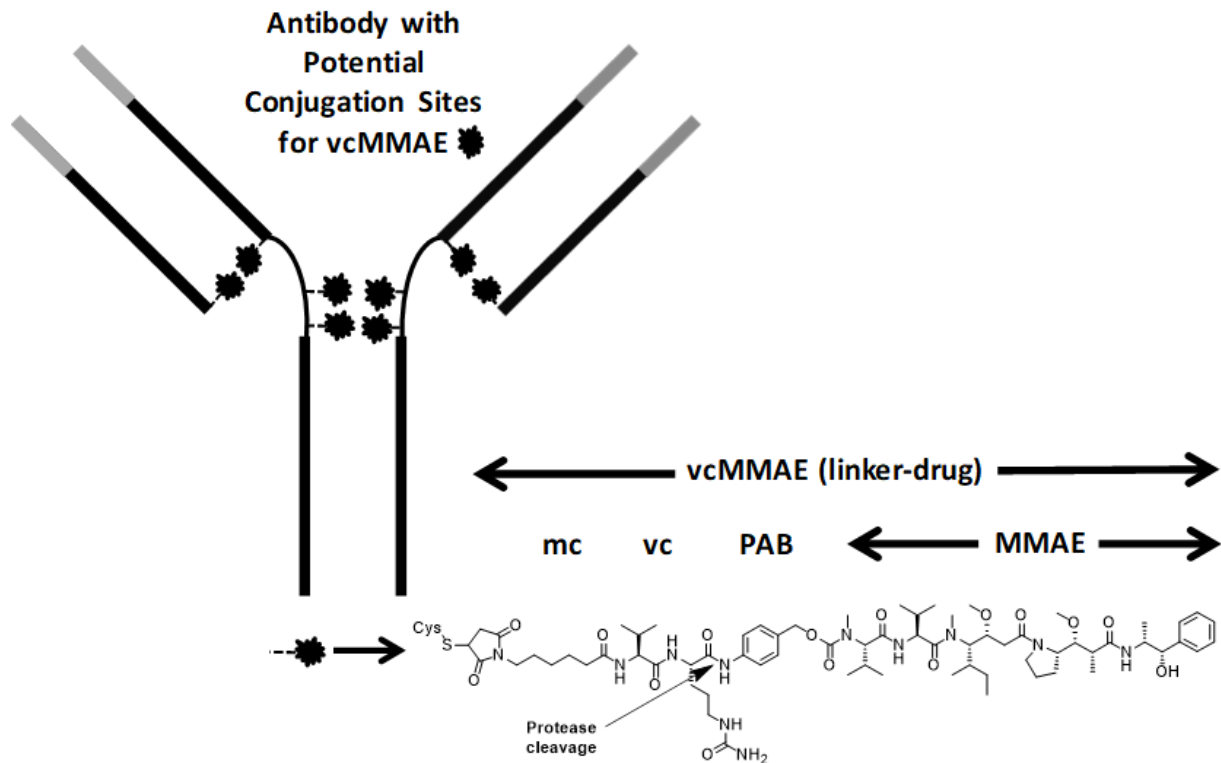
8.6 ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება

მოერიდეთ პოლივით მკურნალობას იმ პაციენტებისა, რომელთაც აქვთ ღვიძლის ფუნქციის საშუალო ან მძიმე დაქვეითება (ბილირუბინი მეტია ვიდრე $1.5 \times \text{ULN}$). პაციენტებს საშუალო ან მძიმე ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითებით შესაძლოა აღენიშნოთ MMAE მეტი ექსპოზიცია, რაც ზრდის გვერდითი რეაქციების რისკს. პოლივი არ ყოფილა შესწავლილი პაციენტებში ღვიძლის ფუნქციის საშუალო და მძიმე დაქვეითებით [იხ. კლინიკური ფარმაკოლოგია (12.3) და გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები (5.7)].

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

11 აღწერა

პოლატუზუმაბ ვედოტინ -piiq არის CD79b-მიმართული ანტისხეული-წამლის კონიუგატი (ADC), რომელიც შედგება სამი კომპონენტისაგან: 1) ჰუმანიზებული იმუნოგლობულინი G1 (IgG1), ადამიანის CD79b-სპეციფიური მონოკლონური ანტისხეული ; 2) მცირემოლეკულური ანტიმიტოზური აგენტი MMAE; და 3) პროტეაზ-კლავაჯის მოკავშირე მალეიმიდოკაპროილ-ვალინ-ციტრულინ-p-ამინობენზილოქსიკარბონილი (mc-vc-PAB), რომელიც კოვალენტურად აკავშირებს MMAE-ს პოლატუზუმაბის ანტისხეულთან.



პოლატუზუმაბ ვედოტინ -piiQ -ის მიახლოებითი მოლეკულური წონაა 150 kDa. ანტისხეულის ყოველ მოლეკულას უკავშირდება MMAE-ს საშუალოდ 3.5 მოლეკულა. პოლატუზუმაბ ვედოტინ-piiQ მიიღება ანტისხეულის და მცირემოლეკულური კომპონენტის ქიმიური კონიუგაციით. ანტისხეული არის ძუძუმწოვრის (ჩინური ზაზუნას საკვერცხე) უჯრედებიდან, ხოლო მცირემოლეკულური კომპონენტი მიიღება ქიმიური სინთეზის გზით.

პოლივი (პოლატუზუმაბ ვედოტინ-piiQ) ინექციებისათვის, წარმოადგენს სტერილურ, თეთრ ან მონაცრისფრო თეთრ, კონსერვანტებისაგან თავისუფალ, ლიოფილიზებულ ფხვნილს, რომელსაც აქვს ბრტყელი შესახედაობა, და გახსნისა და განზავების შემდეგ გამოიყენება ინტრავენური ინფუზიისათვის. ყოველ ერთდოზიან ფლაკონში არის 140 მგ პოლატუზუმაბ ვედოტინ -piiQ, პოლისორბატ-20 (8.4 მგ), ნატრიუმის ჰიდროქსიდი (3.80 მგ), სუქსინის მჟავა (8.27 მგ), საქაროზა (288 მგ).

პოლივის ფლაკონის სტოპერები არ არის დამზადებული ნატურალური რეზინის ლატექსისგან.

12 კლინიკური ფარმაკოლოგია

12.1 მოქმედების მექანიზმი

პოლატუზუმაბ ვედოტინ-piiQ არის CD79b-მიმართული ანტისხეული-წამლის კონიუგატი, რომელიც მოქმედებს გაყოფად B უჯრედებზე. მცირე მოლეკულა, MMAE არის ანტიმიტოზური აგენტი, რომელიც კოვალენტურად არის დაკავშირებული ანტისხეულთან მოცილებადი ლინკერით. მონოკლონური ანტისხეული ებმის CD79b-ს, B-უჯრედსპეციფიურ ზედაპირულ პროტეინს, რომელიც B-უჯრედის რეცეპტორის კომპონენტია. CD79b-თან დაკავშირების შემდეგ, პოლატუზუმაბ ვედოტინ -piiQ ინტერნალიზდება, ხოლო ლინკერი მოშორდება ლიზოსომური პროტეაზების მეშვეობით, რათა მოხდეს MMAE უჯრედში გადასვლა. MMAE უკავშირდება მიკროტუბულებს და კლავს გამრავლებად უჯრედებს მათი დაყოფის დათრგუნვისა და აპოპტოზის ინდუქციის გზით.

12.2 ფარმაკოდინამიკა

პოლატუზუმაბ ვედოტინი -piiQ 0.1 - 2.4 მგ/კგ (0.06 - 1.33 -ჯერ დამტკიცებულ რეკომენდებულ დოზირებაზე) დოზაზე მეტის შემთხვევაში, უფრო მეტი ექსპოზიცია ასოცირდება ზოგიერთი გვერდითი რეაქციის უფრო მეტ სიხშირესთან (\geq ხარისხი 2 პერიფერიული ნეიროპათია, \geq ხარისხი 3 ანემია), ხოლო ნაკლები ექსპოზიცია კი ასოცირდება ნაკლებ ეფექტურობასთან.

გულის ელექტროფიზიოლოგია

პოლატუზუმაბ ვედოტინი-piiQ არ ახდენდა საშუალო QTc ინტერვალის კლინიკურად რელევანტურ გახანგრძლივებას, რაზეც მიუთითებს ეკგ მონაცემები ორი ღია კვლევისა, რეკომენდებული დოზით მიღებისას პაციენტებში ადრე ნამკურნალევი B-უჯრედული ავთვისებიანი წარმონაქმნებით.

12.3 ფარმაკოკინეტიკა

ანტისხეულთან კონიუგირებული MMAE (acMMAE) და არაკონიუგირებული MMAE (პოლატუზუმაბ ვედოტინი -piiQ ციტოტოქსიური კომპონენტი) ექსპოზიციის პარამეტრები მოცემულია ცხრილში 6. პლაზმური ექსპოზიცია acMMAE და არაკონიუგირებული MMAE პროპორციულად იზრდება პოლატუზუმაბ ვედოტინი -piiQ დოზების მერყეობისას ფარგლებში 0.1 -დან 2.4 მგ/კგ-მდე (0.06 - 1.33 ჯერ მეტი დამტკიცებულ რეკომენდებულ დოზაზე). ციკლი 3-ის acMMAE AUC სავარაუდოდ იზრდება დაახლოებით 30% -ით ციკლი 1-ის AUC-ზე, და აღწევს 90%-ზე მეტს ციკლი 6-ისათვის. არაკონიუგირებული MMAE პლაზმური ექსპოზიცია იყო <3% acMMAE ექსპოზიციისა, ხოლო AUC და C_{max} სავარაუდოდ მცირდებოდა განმეორებითი დოზირებისას ყოველ 3 კვირაში.

ცხრილი 6 acMMAE და არაკონიუგირებული MMAE^a ექსპოზიციის პარამეტრები

	acMMAE საშუალო (\pm SD)	არაკონიუგირებული MMAE საშუალო (\pm SD)
C_{max} (ng/mL)	803 (\pm 233)	6.82 (\pm 4.73)
AUC _{inf} (day*ng/mL)	1860 (\pm 966)	52.3 (\pm 18.0)

C_{max} =მაქსიმალური კონცენტრაცია, AUC_{inf} = ფართობი კონცენტრაცია-დროის მრუდის ქვეშ ნულოვანი დროიდან უსასრულობამდე.

^a პირველი პოლატუზუმაბ ვედოტინი -piiQ დოზის, 1.8 მგ/კგ, შემდეგ.

განაწილება

acMMAE განაწილების ცენტრალური მოცულობა განსაზღვრული პოპულაციური PK ანალიზით არის 3.15 L. ადამიანებში, MMAE პლაზმის ცილებთან შეკავშირება არის 71%-დან 77% -მდე, ხოლო სისხლისა და პლაზმის თანაფარდობა არის 0.79-დან 0.98-მდე, in vitro.

გამოყოფა

acMMAE ტერმინალური ნახევრადდაშლის დრო არის დაახლოებით 12 დღე (95% CI: 8.1-დან 19.5 დღემდე) ციკლზე 6, სავარაუდო კლირენსით 0.9 ლ/დღეში. არაკონიუგირებული MMAE ტერმინალური ნახევრადდაშლის დრო არის დაახლოებით 4 დღე პოლატუზუმაბ-ვედოტინი -piiQ პირველი დოზის შემდეგ.

მეტაბოლიზმი

პოლატუზუმაბი ვედოტინი-piiQ კატაბოლიზმი ადამიანებში შესწავლილი არ ყოფილა. ცნობილია, რომ იგი სავარაუდოდ კატაბოლიზმს განიცდის მცირე პეპტიდებამდე,

ამინომჟავებამდე, არაკონიუგირებულ MMAE-მდე და არაკონიუგირებულ MMAE-დაკავშირებულ კატაბოლიტებამდე. MMAE არის სუბსტრატი CYP3A4-სათვის.

სპეციფიური პოპულაციები

პოლატუზუმაბ ვედოტინ -piiQ ფარმაკოკინეტიკაში კლინიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები ასაკთან (20-დან 89 წლამდე), სქესთან ან რასასთან/ეთნიკურ წარმომავლობასთან (აზიელი არა აზიელი) მიმართებაში არ გამოვლინდა. არ დაფიქსირდა კლინიკურად მნიშვნელოვანი სხვაობა acMMAE და არაკონიუგირებული MMAE ფარმაკოკინეტიკაში თირკმლის ფუნქციის მსუბუქი და საშუალო დაქვეითების დროს (CLcr 30 - 89 მლ/წთ). ღვიძლის ფუნქციის მსუბუქი დაქვეითებისას (AST ან ALT >1.0 to 2.5 × ULN ან საერთო ბილირუბინი >1.0 - 1.5 × ULN), იყო 40%-ით მომატებული MMAE ექსპოზიცია, რომელიც არ იყო კლინიკურად მნიშვნელოვანი.

თირკმლის ფუნქციის მძიმე დაქვეითების (CLcr 15 - 29 მლ/წთ), თირკმლის დაავადების ტერმინალური სტადიის დიალიზით ან მის გარეშე, ღვიძლის ფუნქციის საშუალო ან მძიმე დაქვეითების (AST ან ALT >2.5 × ULN ან საერთო ბილირუბინი >1.5 × ULN), ან ღვიძლის გადანერგვის ეფექტი acMMAE-ის და არაკონიუგირებული MMAE-ის ფარმაკოკინეტიკაზე უცნობია.

წამალთა შორის ურთიერთქმედების კვლევები

არ ჩატარებულა ადამიანების მონაწილეობით პოლივის სხვა წამლებთან ურთიერთქმედების შემსწავლელი კვლევები.

ფიზიოლოგიაზე დამყარებული ფარმაკოკინეტიკური (PBPK) მოდელირებით გამოვლენილი პრედიქტორები:

ძლიერი CYP3A ინჰიბიტორი: პოლატუზუმაბი ვედოტინ -piiQ გამოყენება კეტოკონაზოლთან (ძლიერი CYP3A ინჰიბიტორი) სავარაუდოდ გაზრდის არაკონიუგირებული MMAE AUC-ს 45%-ით.

ძლიერი CYP3A ინდუქტორი: პოლატუზუმაბი ვედოტინ -piiQ გამოყენება რიფამპინთან (ძლიერი CYP3A ინდუქტორი) სავარაუდოდ შეამცირებს არაკონიუგირებული MMAE AUC-ს 63%-ით.

სენსიტიური CYP3A სუბსტრატი: პოლატუზუმაბი ვედოტინ -piiQ გამოყენება მიდაზოლამთან ერთად ამ უკანასკნელის ექსპოზიციას, სავარაუდოდ, არ ცვლის (სენსიტიური CYP3A სუბსტრატი).

პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკის (popPK) მოდელირების გამოვლენილი პრედიქტორები:

ბენდამუსტინი ან რიტუქსიმაბი: პოლატუზუმაბი ვედოტინ -piiQ-ის ბენდამუსტინთან და რიტუქსიმაბთან ერთად გამოყენებისას არ აღინიშნება acMMAE და არაკონიუგირებული MMAE ფარმაკოკინეტიკის კლინიკურად მნიშვნელოვანი ცვლილება.

In Vitro კვლევები, რომლებშიც წამალთაშორისი ურთიერთქმედების პოტენციალი არ იყო შემდგომში კლინიკურად შესწავლილი:

ციტოქრომი P450 (CYP) ენზიმები: MMAE არ აინჰიბირებს CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, და CYP2D6. MMAE არ აინდუცირებს დიდ CYP ენზიმებს.

სატრანსპორტო სისტემები: MMAE არ აინჰიბირებს P-gp. MMAE არის P-gp სუბსტრატი.

13 არაკლინიკური ტოქსიკოლოგია

13.1 კანცეროგენობა, მუტაგენობა, ფერტილობის დაქვეითება

ცხოველებზე პოლატუზუმაბი ვედოტინ -piiq და MMAE კანცეროგენობის შემსწავლელი კვლევები არ ჩატარებულა. .

MMAE ავლენდა გონოტოქსიურობას in vivo ვირთხების ძვლის ტვინის მიკრონუკლეურ კვლევაში, ანეუგენური მექანიზმით. MMAE არ იყო მუტაგენური ბაქტერიული რევერსიული მუტაციის ცდაში (Ames) L5178Y თავვის ლიმფომის პირდაპირი მუტაციის ტესტში.

პოლატუზუმაბი ვედოტინ -piiq და MMAE ფერტილობაზე გავლენის კვლევები ცხოველებზე არ ჩატარებულა. მიუხედავად ამისა, ვირთხებზე მიღებული მონაცემები მეტყველებს პოლატუზუმაბი ვედოტინ -piiq-ის უნარზე დააქვეითოს მამრის ფერტილობა.

14 კლინიკური კვლევები

14.1 მორეციდივე ან რეფრაქტერული დიფუზური დიდი B-უჯრედული ლიმფომა

პოლივის ეფექტურობა შეისწავლებოდა კვლევაში GO29365 (NCT02257567), რომელიც იყო ღია, მულტიცენტრული კლინიკური კვლევა, რომელიც მოიცავდა 80 პაციენტისაგან შემდგარ კოჰორტას, მორეციდივე ან რეფრაქტერული DLBCL-ით, ერთი რეჟიმის მიღების შემდეგ მაინც. პაციენტები რანდომიზებული იყვნენ 1:1 რათა მიეღოთ ან პოლივი კომბინაციაში ბენდამუსტინთან და რიტუქსიმაბის პროდუქტთან (BR) ან BR მხოლოდ, ექვსი 21 დღიანი ციკლის მანძილზე. რანდომიზაცია სტრატეგიცირდებოდა ბოლო თერაპიაზე პასუხის ხანგრძლივობით (DOR). შესაფერისი პაციენტები კვლევაში ჩართვის დროისათვის არ იყვნენ აუტოლოგური HSCT კანდიდატები. კვლევაში არ ერთვებოდნენ პაციენტები 2 ან მეტი ხარისხის პერიფერიული ნეიროპათიით, ჩატარებული ალოგენური HSCT-ით, ცენტრალური ნერვული სისტემის აქტიური ლიმფომით ან ტრანსფორმირებული ლიმფომით.

ანტიჰისტამინით და ანტიპირეტიკით პრემედიკაციის შემდეგ, ხდებოდა პოლივის ინტრავენური ინფუზია დოზით 1.8 მგ/კგ ციკლი 1-ის მე-2 დღეზე და ციკლების 2-6 1-ელ დღეზე. ბენდამუსტინი შეიყვანებოდა დოზით 90 მგ/მ² ინტრავენურად 1-ლი ციკლის მე-2 და მე-3 დღეზე და ციკლების 2-6 1-ელ და მე-2 დღეზე. რიტუქსიმაბის პროდუქტის შეყვანა ხდებოდა დოზით 375 მგ/მ² ინტრავენურად 1-6 ციკლების 1-ელ დღეზე.

80 პაციენტიდან ნაწილი რანდომიზებული იყო პოლივი + BR მისაღებად (n = 40) და ნაწილი მხოლოდ BR მისაღებად (n = 40), საშუალო ასაკი იყო 69 წელი (ფარგლები: 30–წელი), 66% იყო კაცი და 71% იყო თეთრკანიანი. პაციენტთა უმრავლესობას (98%) ჰქონდა DLBCL. პირველადი მიზეზი, რატომაც პაციენტები არ იყვნენ HSCT კანდიდატები იყო ასაკი (40%), არასაკმარისი პასუხი თერაპიაზე (26%), და ტრანსპლანტის მოცილების ანამნეზი (20%). წინა მკურნალობის საშუალო რიცხვი იყო 2 (ფარგლები: 1–7), 29% მიღებული ჰქონდა 1 წინა თერაპია, 25% - 2, და 46% - 3 ან მეტი. პაციენტების ოთხმოცი პროცენტი ბოლო თერაპიის მიმართ რეფრაქტერული იყო.

პოლივი+ BR ჯგუფში, პაციენტებს მიღებული ჰქონდათ საშუალოდ 5 ციკლი, 49% - 6 ციკლი. BR ჯგუფში პაციენტებმა მიიღეს საშუალოდ 3 ციკლი, 23% - 6 ციკლი.

ეფექტურობა ემყარებოდა სრული პასუხის (CR) სიხშირეს მკურნალობის დასრულებისას და პასუხის ხანგრძლივობას (DOR), რაც განისაზღვრებოდა დამოუკიდებელი კომიტეტის მიერ -independent review committee (IRC). ეფექტურობის სხვა საზომები მოიცავდა IRC-ის მიერ შეფასებულ საუკეთესო საერთო პასუხს. პასუხის დონეები მოყვანილია ცხრილში 7.

ცხრილი 7 მკურნალობაზე პასუხი პაციენტებში მორეციდივე ან რეფრაქტერული DLBCL-ით

პასუხი IRC, n (%) ^a	პოლივი + BR n = 40	BR n = 40
ობიექტური პასუხი მკურნალობის ბოლოს ^b (95% CI)	18 (45) (29, 62)	7 (18) (7, 33)
CR (95% CI)	16 (40) (25, 57)	7 (18) (7, 33)
სხვაობა CR დონეებში, % (95% CI) ^c	22 (3, 41)	
საუკეთესო საერთო პასუხი CR ან PR ^d (95% CI)	25 (63) (46, 77)	10 (25) (13, 41)
საუკეთესო პასუხი CR (95% CI)	20 (50) (34, 66)	9 (23) (11, 38)

PR = ნაწილობრივი რემისია.

^a PET-CT დამყარებული პასუხი ლუგანოს მოდიფიცირებული 2014 კრიტერიუმებით. ძვლის ტვინის PET-CT CR საჭიროება. PET-CT PR საჭიროება PET და CT კრიტერიუმებით PR-თვის.

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

^c Miettinen-Nurminen მეთოდი

^d PET-CT შედეგები პრიორიტეტული იყო CT შედეგებზე.

პოლივი+ BR ჯგუფში, 25 პაციენტიდან, რომელთაც ჰქონდათ სრული პასუხი, 16 (64%) ჰქონდათ DOR სულ მცირე 6 თვე და 12 (48%) ჰქონდათ DOR სულ მცირე 12 თვე. BR ჯგუფში, 10 პაციენტიდან ნაწილობრივი ან სრული პასუხით, 3 (30%) ჰქონდათ DOR სულ მცირე 6 თვე, და 2 (20%) ჰქონდათ DOR სულ მცირე 12 თვე.

15 ლიტერატურა

1. “OSHA Hazardous Drugs.” OSHA. <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

16 მიწოდება/შენახვა და მოხმარება

16.1 მიწოდება

პოლივი (პოლატუზუმაბ ვედოტინ -piiq) ინექციებისათვის, არის კონსერვანტებისაგან თავისუფალი, თეთრი ან მონაცრისფრო თეთრი ლიოფილიზებული ფხვნილი, რომელსაც აქვს ბრტყელი შესახედაობა და რომელიც მოთავსებულია ერთდოზიან ფლაკონში. თითოეული კოლოფი შეიცავს ერთ ცალ 140 მგ დოზის შემცველ, ერთდოზიან ფლაკონს (NDC 50242-105-01).

16.2 შენახვა/მოხმარება

შეინახეთ მაცივარში 2°C -დან 8°C-მდე (36°F -დან 46°F-მდე) თავისივე კოლოფით, რათა დაცული იყოს სინათლისაგან. არ გამოიყენოთ კოლოფზე მითითებული ვარგისიანობის ვადის გასვლის შემდეგ. არ გაყინოთ. არ შეანჯღრიოთ.

პოლივი ციტოტოქსიური წამალია. დაიცავით მოხმარების და განადგურების სპეციალური პროცედურები.¹

17 ინფორმაცია პაციენტთა კონსულტირებისათვის

პერიფერიული ნეიროპათია

აუხსენით პაციენტს, რომ პოლივიმ შესაძლოა გამოიწვიოს პერიფერიული ნეიროპათია. გააფრთხილეთ პაციენტი, რომ შეატყობინოს ექიმს ნებისმიერი დაბუჟების ან „ბჟუილის“ შეგრძნების შესახებ ხელებსა და ფეხებში და ნებისმიერი კუნთოვანი სისუსტის შესახებ *[იხ. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები (5.1)].*

ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები

გააფრთხილეთ პაციენტი შეატყობინოს ექიმს თუ მას აღენიშნება ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციის ნებისმიერი სიმპტომი, მათ შორის ცხელება, შემცივნება, გამონაყარი ან სუნთქვის პრობლემა, ინფუზიიდან 24 საათის ფარგლებში *[იხ. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები (5.2)].*

მიელოსუპრესია

გააფრთხილეთ პაციენტი დაუყოვნებლივ შეატყობინოს ექიმს ინფექციის ნებისმიერი სიმპტომის ან სისხლდენის არსებობა. აუხსენით პაციენტს, რომ პერიოდულად დასჭირდება სისხლის ანალიზის კონტროლი *[იხ. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები (5.3)].*

ინფექცია

გააფრთხილეთ პაციენტი, რომ შეატყობინოს ექიმს თუ აღენიშნა ცხელება 38°C (100.4°F) ან მეტი, ან პოტენციური ინფექციის სხვა ნიშანი, როგორცაა შემცივნება, ხველა, ტკივილი შარდვის დროს. გააფრთხილეთ პაციენტი, რომ პერიოდულად დასჭირდება სისხლის სურათის მონიტორინგი *[იხ. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები (5.4)].*

პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათია

გააფრთხილეთ პაციენტი დაუყოვნებლივ მიმართოს ექიმს ან სამედიცინო დაწესებულებას ახალი ნევროლოგიური სიმპტომის გაჩენის, ან უკვე არსებულის ცვლილების შემთხვევაში, როგორცაა ცნობიერების აღრევა, თავბრუ, წონასწორობის დარღვევა; მეტყველების ან სიარულის გამწელება; მხედველობის დარღვევა *[იხ. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები (5.5)].*

სიმსივნის ლიზისის სინდრომი

გააფრთხილეთ პაციენტი დაუყოვნებლივ მიმართოს ექიმს ან სამედიცინო დაწესებულებას, სიმსივნის ლიზისის სინდრომის ნიშნების შემთხვევაში, როგორცაა გულისრევა, ღებინება, ფაღარათი და ძილიანობა *[იხ. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები (5.6)].*

ჰეპატოტოქსიურობა

გააფრთხილეთ პაციენტი შეატყობინოს ექიმს ნებისმიერი სიმპტომის შესახებ, რომელიც შესაძლოა მიუთითებდეს ღვიძლის დაზიანებაზე, როგორცაა დაღლილობა, უმადობა, დისკომფორტი მუცლის ზედა მარჯვენა ნაწილში, მუქი შარდი ან სიყვითლე *[იხ. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები (5.7)].*

ემბრიოფეტალური ტოქსიურობა

აუხსენით შვილოსნობის უნარის მქონე ქალს, ნაყოფისათვის პოტენციური რისკის არსებობის შესახებ. გააფრთხილეთ ქალი, რომ შეატყობინოს ექიმს, თუ პოლივით მკურნალობის დროს დაორსულდა, ან ეჭვობს რომ ორსულად არის [იხ. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები (5.8) და გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში (8.1)].

შვილოსნობის უნარის მქონე ქალები და მამაკაცები

გააფრთხილეთ შვილოსნობის უნარის მქონე ქალი და მამაკაცი, რომელსაც ჰყავს შვილოსნობის უნარის მქონე პარტნიორი ქალი, რომ გამოიყენონ ეფექტური კონტრაცეფცია პოლივით მკურნალობის დროს და ბოლო დოზის შემდეგ კიდევ, სულ მცირე, 3 და 5 თვის მანძილზე, შესაბამისად [იხ. გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში (8.3)].

ლაქტაცია

გააფრთხილეთ ქალი, რომ ძუძუთი არ კვებოს ბავშვი პოლივით მკურნალობის განმავლობაში და ბოლო დოზიდან სულ მცირე კიდევ 2 თვის მანძილზე [იხ. გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში (8.2)].

პოლივი™ [პოლატუზუმაბ ვედოტინ-piiq]

მწარმოებელი:

Genentech, Inc.

Roche Group-ის წევრი

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990

U.S. License No. 1048

პოლივი არის Genentech, Inc. სავაჭრო ნიშანი

© 2019 Genentech, Inc.