

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Энтивио, 300 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ведолизумаб.

1 флакон содержит 300 мг ведолизумаба.

1 мл восстановленного раствора содержит 60 мг ведолизумаба.

Ведолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1, полученное в культуре клеток яичника китайского хомячка (СНО) с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Порошок или пористая масса белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению****Язвенный колит**

Препарат Энтивио показан для лечения взрослых пациентов со среднетяжелым или тяжелым активным язвенным колитом с неадекватным ответом, с утратой ответа или непереносимостью препаратов стандартной терапии или антагонистов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α).

Болезнь Крона

Препарат Энтивио показан для лечения взрослых пациентов со среднетяжелой или тяжелой активной болезнью Крона с неадекватным ответом, с утратой ответа или непереносимостью препаратов стандартной терапии или антагонистов ФНО-α.

Резервуарный илеит

Препарат Энтивио показан для лечения взрослых пациентов с хроническим резервуарным илеитом средней или тяжелой степени активности, перенесших проктоколэктомию с формированием илеоанального резервуарного анастомоза при язвенном колите, у которых наблюдался неадекватный ответ или потеря ответа к антибиотикотерапии.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Терапию следует начинать и проводить под контролем врача-специалиста или медицинской сестры (см. раздел 4.4).

Режим дозирования

Язвенный колит

Рекомендованный режим дозирования ведолизумаба для внутривенного введения: 300 мг ведолизумаба вводится пациентам в виде внутривенной инфузии на 0-й, 2-й и 6-й неделях и далее каждые 8 недель.

В случае отсутствия терапевтического эффекта к 10-й неделе у пациентов с язвенным колитом следует прекратить дальнейшее лечение (см. раздел 5.1).

У пациентов, у которых отмечается снижение клинического ответа на лечение, терапевтический эффект может быть достигнут с помощью введения ведолизумаба для внутривенного введения 300 мг каждую 4-ю неделю.

Пациентам, у которых наблюдается клинический ответ на лечение ведолизумабом, можно уменьшить дозу и/или отменить глюкокортикостероиды в соответствии со стандартами лечения.

Возобновление лечения

Если терапия прервана и возникает необходимость возобновить лечение ведолизумабом для внутривенного введения, можно использовать режим дозирования с интервалом 1 раз в 4 недели (см. раздел 5.1). В клинических исследованиях период перерыва в лечении достигал 1 года. При повторном курсе лечения ведолизумабом восстановление эффективности препарата достигалось без явного увеличения частоты нежелательных реакций или инфузионных реакций (ИР) (см. раздел 4.8).

Болезнь Крона

Рекомендованный режим дозирования ведолизумаба для внутривенного введения: 300 мг вводится пациентам в виде внутривенной инфузии, на 0-й, 2-й и 6-й неделях и далее каждые 8 недель.

У пациентов с *болезнью Крона* с отсутствием клинического ответа на терапию терапевтический эффект может быть достигнут с помощью введения ведолизумаба для внутривенного введения 300 мг на 10-й неделе (см. раздел 4.4). Пациентам, у которых отмечается клинический ответ на лечение, после 14-й недели продолжают вводить препарат с интервалом в 8 недель. При отсутствии признаков клинического ответа к 14-й неделе у пациентов с *болезнью Крона* курс лечения следует прекратить (см. раздел 5.1).

У пациентов, у которых отмечается снижение клинического ответа на лечение, терапевтический эффект может быть достигнут с помощью введения ведолизумаба для внутривенного введения 300 мг каждую 4-ю неделю.

Пациентам, у которых наблюдается клинический ответ на лечение ведолизумабом, можно уменьшить дозу и/или отменить глюкокортикостероиды в соответствии со стандартами лечения.

Возобновление лечения

Если терапия прервана и возникает необходимость возобновить лечение ведолизумабом для внутривенного введения, можно использовать режим дозирования с интервалом 1 раз в 4 недели (см. раздел 5.1). В клинических исследованиях период перерыва в лечении достигал 1 года. При повторном курсе лечения ведолизумабом восстановление эффективности препарата достигалось без явного увеличения частоты нежелательных реакций или инфузионных реакций (ИР) (см. раздел 4.8).

Резервуарный илеит

Рекомендованный режим дозирования ведолизумаба для внутривенного введения: 300 мг ведолизумаба вводится пациентам в виде внутривенной инфузии на 0-й, 2-й и 6-й неделях и далее каждые 8 недель.

Лечение ведолизумабом следует начинать параллельно со стандартной антибиотикотерапией (например, четырехнедельная схема применения ципрофлоксацина) (см. раздел 5.1).

При отсутствии признаков терапевтической пользы в течение 14 недель лечения ведолизумабом следует рассмотреть возможность прекращения лечения.

Возобновление лечения

Данные о возобновлении прерванного лечения пациентов с резервуарным илеитом отсутствуют.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Нет необходимости в коррекции дозы у пациентов пожилого возраста. Результаты популяционного анализа фармакокинетики показали, что возраст не оказывает влияния на клиренс ведолизумаба (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени и почек

Для популяций пациентов с нарушением функций почек и печени исследование ведолизумаба не проводилось, рекомендации относительно доз отсутствуют.

Дети

Безопасность и эффективность ведолизумаба у детей в возрасте от 0 до 17 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Энтивио, 300 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий предназначен только для внутривенного применения. Перед внутривенным введением препарат восстанавливают, а затем разводят.

Препарат Энтивио, 300 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий вводят путем внутривенной инфузии в течение 30 минут. Пациенты должны находиться под наблюдением во время инфузии и после ее завершения (см. раздел 4.4).

Инструкции по восстановлению и разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к ведолизумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Активная форма тяжелых инфекционных заболеваний, таких как туберкулез, сепсис, цитомегаловирусная инфекция, листериоз, и оппортунистические инфекции, такие как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) (см. раздел 4.4).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Ведолизумаб для внутривенного введения следует применять под строгим наблюдением квалифицированного медицинского персонала, способного осуществить контроль реакций гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию. При проведении инфузии должны быть доступны средства неотложной помощи. Все пациенты должны наблюдаться непрерывно во время каждой инфузии. Пациенты должны находиться под строгим наблюдением во время инфузии и после ее завершения в течение двух часов для первых двух инфузий, и примерно одного часа для последующих инфузий.

Отслеживание

Для более эффективного отслеживания применения биологических лекарственных препаратов следует вести учет препаратов, которые вводятся пациенту, записывая их наименования и номер серии.

Инфузионные реакции (ИР) и реакции гиперчувствительности

Результаты клинических исследований включают сообщения об ИР и реакциях гиперчувствительности, в основном легкой и умеренной степени тяжести (см. раздел 4.8).

В случае развития тяжелой ИР, анафилактической реакции или других тяжелых реакций следует немедленно прекратить введение препарата Энтивио и принять соответствующие терапевтические меры для купирования реакции (например, с использованием адреналина и антигистаминных препаратов (см. раздел 4.3).

В случае развития легкой или умеренной ИР следует снизить скорость инфузии или прервать введение препарата и начать соответствующее лечение. После того, как симптомы ИР уменьшатся, инфузию можно продолжить. Следует рассмотреть возможность премедикации (например, с использованием антигистаминных препаратов, гидрокортизона и/или парацетамола) перед проведением следующей инфузии у пациентов с легкими или умеренными ИР на ведолизумаб в анамнезе с целью минимизации риска их возникновения (см. раздел 4.8).

Инфекционные заболевания

Ведолизумаб является антагонистом интегрина с селективным воздействием на кишечник, не обладающим установленной системной иммуносупрессорной активностью (см. раздел 5.1).

Существует потенциальный повышенный риск развития оппортунистических инфекций или инфекций, для которых кишечник является защитным барьером (см. раздел 4.8). Лечение ведолизумабом не следует назначать пациентам с активными формами тяжелых инфекций до тех пор, пока инфекции не будут взяты под контроль. Также следует рассмотреть возможность прекращения курса лечения у пациентов, у которых развитие тяжелой инфекции имело место в течение длительного курса лечения ведолизумабом. Необходимо соблюдать осторожность при назначении ведолизумаба пациентам с контролируемыми тяжелыми хроническими инфекциями или наличием рецидивирующих тяжелых инфекций в анамнезе. Пациенты должны проходить тщательный мониторинг на наличие инфекций до, в течение и после завершения курса лечения.

Ведолизумаб противопоказан пациентам с активной формой туберкулеза (см. раздел 4.3). Перед началом лечения пациенты должны проходить скрининг на туберкулез в соответствии с локальной практикой. В случае выявления латентного туберкулеза перед назначением ведолизумаба обязательно проводят лечение туберкулеза в соответствии с локальными рекомендациями. В случае выявления туберкулеза у пациентов, уже проходящих курс лечения, введение ведолизумаба прекращают до полного излечения туберкулезной инфекции.

Применение некоторых антагонистов интегрин и некоторых системных иммуносупрессорных препаратов ассоциируются с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией (ПМЛ), редкой и часто летальной оппортунистической инфекцией, вызываемой вирусом Джона Каннингема (JC). Связываясь с $\alpha 4\beta 7$ -интегрином, экспрессированным на мигрирующих в кишечник лимфоцитах, ведолизумаб оказывает специфическое для кишечника иммуносупрессивное действие. Несмотря на отсутствие системного иммуносупрессивного эффекта у здоровых испытуемых, влияние на системную иммунную функцию у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника остается неизвестным.

Медицинским работникам следует наблюдать за пациентами, получающими ведолизумаб, на случай возникновения новых или ухудшения имеющихся неврологических признаков и симптомов, и рассмотреть возможность направления пациента к специалисту-неврологу при появлении подобной симптоматики. В случае подозрения на ПМЛ лечение ведолизумабом должно быть приостановлено, а в случае подтверждения диагноза лечение ведолизумабом полностью прекращают.

Типичные признаки и симптомы, связанные с ПМЛ, разнообразны, прогрессируют в течение от нескольких дней до нескольких недель и включают в себя гемипарез, афазию, изменения в поведении и личности, ретрохиазмальный зрительный дефицит, судороги. Прогрессирование нарушений обычно приводит к летальному исходу или тяжелой инвалидности в течение нескольких недель или месяцев.

Злокачественные новообразования

У пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона отмечается повышенный риск развития злокачественных новообразований. Иммуномодулирующие лекарственные препараты также могут повышать риск развития злокачественных заболеваний (см. раздел 4.8).

Живые и пероральные вакцины

В плацебо-контролируемых исследованиях с участием здоровых добровольцев разовая доза ведолизумаба 750 мг не приводила к снижению показателей защитной иммунной реакции на вирус гепатита В у лиц, прошедших внутримышечную вакцинацию тремя дозами рекомбинантного поверхностного антигена вируса гепатита В. Однако пациенты, которым вводился ведолизумаб, после перорального введения 2-кратной дозы неживой холерной вакцины характеризовались пониженными уровнями сероконверсии и титрами антител к возбудителю холеры. Влияние на другие пероральные и назальные вакцины неизвестно.

Перед началом лечения ведолизумабом рекомендуется проведение вакцинации всех пациентов в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации.

Пациенты, получающие лечение ведолизумабом, могут продолжать получать неживые вакцины. Нет данных о вторичной передаче инфекции живыми вакцинами у пациентов, получающих ведолизумаб. Введение вакцины против гриппа должно осуществляться путем инъекций в соответствии с обычной клинической практикой. Введение живых вакцин одновременно с ведолизумабом допускается только в случае, если польза применения значительно превосходит риск.

Индукция ремиссии при болезни Крона

У некоторых пациентов индукция ремиссии при болезни Крона может занимать до 14 недель. Причины этого явления изучены пока не полностью и, возможно, связаны с механизмом действия препарата. Это следует учитывать особенно у пациентов с исходно тяжелой активной формой заболевания, ранее не получавших лечение ингибиторами ФНО-α (см. раздел 5.1).

Эксплоративный анализ подгрупп, проводившийся в рамках клинических исследований при болезни Крона, показал, что назначение пациентам ведолизумаба без сопутствующего лечения глюкокортикостероидами может быть менее эффективно для достижения индукции ремиссии болезни Крона по сравнению с пациентами, уже получающими сопутствующую терапию глюкокортикостероидами (независимо от сопутствующего применения иммуномодуляторов; см. раздел 5.1).

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследований совместного применения ведолизумаба с другими препаратами, включая биологические иммуносупрессанты, не проводилось. Таким образом, не рекомендуется смешивать приготовленный инфузионный раствор ведолизумаба с другими препаратами или вводить их в инфузионную систему.

Действие ведолизумаба изучали в исследованиях с участием взрослых пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона при сопутствующем применении глюкокортикостероидов, иммуномодуляторов (азатиоприна, 6-меркаптопурина и метотрексата) и аminosалицилатов. Результаты популяционного фармакокинетического анализа дают основание полагать, что совместное введение таких препаратов не оказывает клинически значимого воздействия на фармакокинетику ведолизумаба.

У взрослых пациентов с резервуарным илеитом ведолизумаб применяли совместно с антибиотиками (см. раздел 5.1). Исследования фармакокинетики ведолизумаба у пациентов с резервуарным илеитом не проводились (см. раздел 5.2).

Влияние ведолизумаба на фармакокинетику препаратов, часто назначаемых наряду с ведолизумабом, не изучалось.

Данные клинических исследований ведолизумаба у пациентов, ранее проходивших лечение с использованием натализумаба или ритуксимаба, отсутствуют. При рассмотрении возможности применения ведолизумаба у этих пациентов необходимо соблюдать осторожность.

Пациенты, ранее получавшие натализумаб, должны, как правило, выжидать не менее 12 недель, прежде чем начать лечение с использованием ведолизумаба, если клиническое состояние пациента не указывает иное.

Данные клинических исследований об одновременном применении ведолизумаба с биологическими иммунодепрессантами отсутствуют. Поэтому применение ведолизумаба у таких пациентов не рекомендуется.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины, способные к деторождению (мужская и женская контрацепция)

Женщинам, способным к деторождению, следует использовать надежные средства контрацепции для предупреждения беременности во время лечения и, по крайней мере, в течение 18 недель после последнего введения препарата Энтивио.

Беременность

Данные по применению ведолизумаба у беременных женщин ограничены. В небольшом проспективном наблюдательном исследовании частота серьезных врожденных пороков развития составила 7,4 % у 99 женщин с язвенным колитом или болезнью Крона, получавших лечение ведолизумабом, и у 5,6 % у 76 женщин с язвенным колитом или болезнью Крона, получавших другие биологические препараты (скорректированный относительный риск (ОР) 1,07, доверительный интервал 95 % (ДИ): 0,33, 3,52).

Исследования на животных не выявили прямого или косвенного вредного влияния, связанного с токсическим воздействием на репродуктивную систему (см. раздел 5.3).

В качестве меры предосторожности предпочтительно избегать применения препарата Энтивио во время беременности, за исключением случаев, когда польза явно превосходит потенциальный риск как для матери, так и для плода.

Лактация

Ведолизумаб обнаруживается в человеческом грудном молоке. Влияние ведолизумаба на младенцев, находящихся на грудном вскармливании, и его влияние на выработку молока неизвестны. При исследовании концентрации

ведолизумаба в грудном молоке в период лактации у женщин с активным язвенным колитом или болезнью Крона, получающих ведолизумаб, его концентрация в грудном молоке составляла примерно от 0,4 % до 2,2 % от концентрации ведолизумаба в сыворотке крови матери, полученной в результате исторических исследований ведолизумаба. Расчетная средняя суточная доза ведолизумаба, получаемая младенцем, составляла 0,02 мг/кг/сут, что составляет приблизительно 21 % от средней суточной дозы матери, скорректированной с учетом массы тела.

При применении ведолизумаба у кормящей женщины следует оценить пользу препарата для матери и потенциальный риск для младенца.

Фертильность

Данные о влиянии препарата Энтивио на фертильность у человека отсутствуют. Формальная оценка воздействия на фертильность мужских и женских особей в ходе проведения исследований на животных не проводилась (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами, требующими повышенного внимания и быстроты реакции, так как у небольшого числа пациентов препарат вызывал головокружение.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются инфекции (такие как назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, грипп и синусит), головная боль, тошнота, гипертермия, утомляемость, кашель, артралгия.

У пациентов, получавших ведолизумаб, были также зарегистрированы инфузионные реакции (с такими симптомами, как одышка, бронхоспазм, крапивница, гиперемия, сыпь и повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений).

Табличное резюме нежелательных реакций

Список нежелательных реакций составлен на основе данных клинических исследований и пост-маркетинговом опыте применения и отображен согласно системно-органной классификации. В каждом системно-органном классе нежелательные реакции сгруппированы согласно следующих категорий частоты:

Очень часто ($\geq 1/10$)

Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)

Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)

Очень редко ($< 1/10\ 000$)

Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Внутри каждой категории частоты нежелательные реакции приведены в порядке убывания серьезности.

Таблица 1. Нежелательные реакции

Класс систем органов	Частота	Нежелательные реакции всех степеней тяжести
Инфекции и инвазии	Очень часто	Назофарингит
	Часто	Пневмония Инфекция <i>Clostridium difficile</i> Бронхит Гастроэнтерит Инфекции верхних дыхательных путей Грипп Синусит Фарингит Опоясывающий герпес
	Нечасто	Инфекции дыхательных путей Вульвовагинальный кандидоз Кандидоз ротовой полости
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень редко	Анафилактическая реакция, Анафилактический шок
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Парестезия
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Нечеткость зрения
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гипертензия
Нарушения со стороны дыхательной системы,	Часто	Боль в области ротоглотки Заложенность носа Кашель

Класс систем органов	Частота	Нежелательные реакции всех степеней тяжести
органов грудной клетки и средостения	Частота неизвестна	Интерстициальные заболевания легких
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Анальный абсцесс Анальная трещина Тошнота Диспепсия Запор Вздутие живота Метеоризм Геморрой Ректальное кровоизлияние*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь Зуд Экзема Эритема Ночная потливость Акне
	Нечасто	Фолликулит
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия
	Часто	Мышечные спазмы Боль в спине Мышечная слабость Утомляемость Боль в конечностях
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Гипертермия (пирексия) Инфузионная реакция (астения* и чувство дискомфорта в груди*) Реакция в месте инфузии (включая боль и раздражение в месте инфузии)
	Нечасто	Озноб Зябкость

*Зарегистрированы в исследовании резервуарного илеита EARNEST

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции (ИР)

В контролируемых исследованиях GEMINI 1 и 2 (язвенный колит и болезнь Крона) у 4% пациентов, получавших ведолизумаб для внутривенного введения, и 3% пациентов, получавших плацебо, наблюдали нежелательные реакции, которые были определены исследователем как ИР (см. раздел 4.4). Ни одна нежелательная реакция, зарегистрированная как ИР, не встречалась с частотой более 1%. Большинство ИР были легкими или умеренными по интенсивности, и приводили к досрочному прекращению лечения менее чем в 1% случаев. Наблюдавшиеся ИР, как правило, купировались самостоятельно или в результате минимального вмешательства после инфузии. Большинство ИР развивалось в течение первых 2 часов. Из всех пациентов, у которых возникали инфузионные реакции, у пациентов, получавших ведолизумаб для внутривенного введения, в течение первых двух часов отмечалось большее число инфузионных реакций по сравнению с пациентами из группы плацебо, у которых также развивались инфузионные реакции. Большинство ИР, были несерьезными и развивались во время инфузии или в течение первого часа после завершения инфузии.

Один случай серьезной нежелательной реакции в виде ИР был отмечен у пациента с болезнью Крона в процессе второй инфузии (наблюдались такие симптомы, как затруднение дыхания, бронхоспазм, крапивница, прилив крови к лицу, сыпь, а также повышенное кровяное давление и увеличение частоты сердечных сокращений). Данная ИР была успешно купирована в результате прекращения инфузии и лечения с использованием антигистаминного препарата и внутривенного введения гидрокортизона. У пациентов, получавших ведолизумаб для внутривенного введения в 0-ю и 2-ю недели, а затем плацебо, не отмечалось увеличение частоты ИР при возобновлении лечения ведолизумабом для внутривенного введения после потери ответа.

В контролируемом исследовании EARNEST (резервуарный илеит) с применением ведолизумаба для внутривенного введения реакции гиперчувствительности, включая инфузионные реакции, были зарегистрированы у 3 из 51 пациента (5,9 %) в группе ведолизумаба и у 2 из 51 пациента (3,9 %) в группе плацебо. Зарегистрированные предпочтительные термины включали изъязвление в полости рта, отечность, периферический отек, чувство дискомфорта в груди, астению, острое повреждение почек, обструктивное нарушение дыхательных путей и приливы крови. Все явления имели легкую или умеренную степень тяжести, ни одно не было серьезным и не привело к прекращению участия в исследовании.

Инфекционные заболевания

В контролируемых исследованиях GEMINI 1 и 2 (язвенный колит и болезнь Крона) частота развития инфекций составляла 0,85 на пациенто-год у

пациентов, получавших ведолизумаб для внутривенного введения, и 0,70 на пациенто-год у пациентов, получавших плацебо. Инфекции, в основном, включали назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, синусит и инфекции мочевыводящих путей. Большинство пациентов продолжило лечение ведолизумабом после прекращения инфекции.

В контролируемых исследованиях GEMINI 1 и 2 частота развития серьезных инфекций составляла 0,07 на пациенто-год у пациентов, получавших ведолизумаб для внутривенного введения, и 0,06 на пациенто-год у пациентов, получавших плацебо. С течением времени значимого увеличения случаев возникновения серьезных инфекций не наблюдалось.

В контролируемом исследовании EARNEST (резервуарный илеит) с применением ведолизумаба для внутривенного введения только у 1 из 51 пациента (2,0%) в группе ведолизумаба наблюдалась серьезная инфекция в виде гастроэнтерита. Пациент был госпитализирован для наблюдения и после выздоровления завершил участие в исследовании.

В контролируемых и открытых исследованиях (язвенный колит и болезнь Крона) с участием взрослых пациентов, получавших ведолизумаб для внутривенного введения, отмечались случаи развития серьезных инфекций, которые включали туберкулез, сепсис (иногда с летальным исходом), сальмонеллезный сепсис, листериозный менингит и цитомегаловирусный колит.

В клинических исследованиях с применением ведолизумаба для внутривенного введения (язвенный колит и болезнь Крона) частота инфекций у пациентов, получавших ведолизумаб, с ИМТ 30 кг/м² или более была выше, чем у пациентов с ИМТ менее 30 кг/м².

В клинических исследованиях с применением ведолизумаба для внутривенного введения (язвенный колит и болезнь Крона) частота возникновения серьезных инфекций была несколько выше у получавших ведолизумаб пациентов, которые ранее проходили лечение антагонистом ФНО α , по сравнению с пациентами, которые ранее не получали антагонистов ФНО α .

Злокачественные новообразования

В целом, имеющиеся на настоящее время результаты клинических исследований не указывают на наличие повышенного риска злокачественных новообразований в результате лечения ведолизумабом. Однако количество случаев развития злокачественных новообразований слишком мало, сведения о результатах длительного воздействия данного препарата ограничены. Долгосрочная оценка безопасности продолжается.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.rceth.by/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, А.Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Тел.: +7 (7172) 23-51-35

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.ndda.kz/>

4.9 Передозировка

При проведении клинических исследований дозы до 10 мг/кг вводили внутривенно (что примерно в 2,5 раза превышает рекомендуемую дозу). В клинических исследованиях случаев дозолимитирующей токсичности не отмечалось.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Иммунодепрессанты. Моноклональные антитела.

Код АТХ: L04AG05

Механизм действия

Ведолизумаб является иммуносупрессивным биологическим препаратом с селективным воздействием на кишечник. Он вырабатывается с применением технологии рекомбинантных ДНК в клетках яичников китайского хомячка (СНО). Ведолизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG1, которые специфически связываются с $\alpha 4\beta 7$ -интегрином и селективно блокируют взаимодействие $\alpha 4\beta 7$ -интегрин с молекулами клеточной адгезии слизистой оболочки адрессином-1 (MAdCAM-1), но не с молекулами клеточной адгезии сосудов-1 (VCAM-1). MAdCAM-1 экспрессируется преимущественно на клетках эндотелия кишечника и играет ведущую роль в миграции Т-хелперных лимфоцитов в ткани желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вызывающих хронический воспалительный процесс, характерный для язвенного колита, болезни Крона и резервуарного илеита, являющихся хроническими воспалительными иммунобиологическими состояниями ЖКТ. Ведолизумаб снижает воспаление в желудочно-кишечном тракте у пациентов с язвенным колитом, болезнью Крона и с резервуарным илеитом. Подавляя взаимодействие $\alpha 4\beta 7$ с MAdCAM-1, ведолизумаб предотвращает трансмиграцию Т-хелперных лимфоцитов памяти через сосудистый эндотелий в паренхиматозную ткань у нечеловекообразных приматов и вызывает обратимое трехкратное повышение уровня этих клеток в периферической крови. Мышиный прекурсор ведолизумаба уменьшал воспаление ЖКТ при колите у эдиповых тамаринов, которые являются экспериментальной моделью язвенного колита.

Ведолизумаб не связывается с $\alpha 4\beta 1$ - и $\alpha E\beta 7$ -интегринами, а также не подавляет их функцию.

У здоровых добровольцев, пациентов с язвенным колитом или у пациентов с болезнью Крона ведолизумаб не вызывал повышения содержания нейтрофилов, базофилов, эозинофилов, В-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов, общего количества хелперных Т-лимфоцитов памяти, моноцитов или натуральных клеток-киллеров в периферической крови при отсутствии лейкоцитоза.

Ведолизумаб не влиял на иммунный контроль и воспаление центральной нервной системы (ЦНС) при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите у нечеловекообразных приматов, служащих моделью рассеянного склероза, а также на иммунные ответы при антигенной стимуляции кожи и мышц (см. раздел 4.4). Напротив, ведолизумаб подавлял

иммунный ответ на желудочно-кишечную стимуляцию антигеном у здоровых добровольцев (см. раздел 4.4).

Иммуногенность

При терапии ведолизумабом могут вырабатываться антитела к ведолизумабу, большинство из которых являются нейтрализующими. Образование антител к ведолизумабу сопровождается увеличением клиренса ведолизумаба и снижением частоты клинической ремиссии. Очевидная корреляция между выработкой антител к ведолизумабу и неблагоприятными явлениями после внутривенного введения ведолизумаба отсутствует.

У лиц с антителами к ведолизумабу зарегистрированы случаи инфузионных реакций после введения препарата.

Фармакодинамические эффекты

В клинических исследованиях пациентам вводили ведолизумаб в дозах от 0,2 до 10 мг/кг и наблюдали более чем 95% сатурацию рецепторов $\alpha 4\beta 7$ на подтипах циркулирующих лимфоцитов, участвующих в иммунном надзоре в кишечнике.

Ведолизумаб не влиял на направленную миграцию CD4⁺ и CD8⁺- лимфоцитов в ЦНС, о чем свидетельствует отсутствие изменений в отношении содержания CD4⁺/CD8⁺ в спинномозговой жидкости у здоровых добровольцев до и после введения ведолизумаба. Эти данные согласуются с результатами исследований у нечеловекообразных приматов, которые указывают на отсутствие воздействия на иммунный надзор в ЦНС.

Клиническая эффективность и безопасность

Язвенный колит

Эффективность и безопасность ведолизумаба для внутривенного введения для лечения взрослых пациентов с умеренной или тяжелой активной формой язвенного колита (от 6 до 12 баллов по шкале Мейо и ≥ 2 баллов по эндоскопической подшкале) была продемонстрирована в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с оценкой конечных точек эффективности на 6-й и 52-й неделях (GEMINI 1). В анамнезе включенных в исследование пациентов имелся, по крайней мере, один неэффективный курс стандартной терапии, включая глюкокортикостероиды, иммуномодуляторы и/или ингибитор ФНО- α инфликсимаб (включая пациентов с первичным отсутствием ответа на терапию). Была разрешена сопутствующая терапия пероральными аminosалицилатами, глюкокортикостероидами и/или иммуномодуляторами в стабильной дозе.

Для оценки результатов конечных точек на 6-й неделе терапии 374 пациента были рандомизированы двойным слепым методом (3:2) на терапию ведолизумабом 300 мг или плацебо в 0-ю и 2-ю недели. Первичной конечной точкой являлась доля пациентов с клиническим ответом (определялся как

уменьшение индекса Мейо на ≥ 3 балла и уменьшение на 30% от исходного уровня, с сопутствующим уменьшением по подшкале ректального кровотечения на ≥ 1 балл либо абсолютным показателем по подшкале ректального кровотечения ≤ 1 балла) на 6-й неделе. В таблице 2 приведены результаты оценки первичной и вторичной конечных точек.

Таблица 2. Показатели эффективности на 6-й неделе в исследовании GEMINI 1

Конечная точка	Плацебо n=149	Ведолизумаб n=225
Клинический ответ	26%	47%*
Клиническая ремиссия [§]	5%	17% [†]
Заживление слизистой оболочки [¶]	25%	41% [‡]

* $p < 0,0001$

[†] $p \leq 0,001$

[‡] $p < 0,05$

[§]Клиническая ремиссия: индекс Мейо ≤ 2 баллов и ни один показатель по подшкалам не > 1 балла

[¶]Заживление слизистой оболочки: значение по эндоскопической подшкале Мейо ≤ 1 балла

Положительный эффект ведолизумаба на достижение клинического ответа, ремиссии и заживления слизистой оболочки наблюдался как у пациентов, не получавших ранее ингибиторы ФНО- α , так и у пациентов, у которых лечение ингибиторами ФНО- α не дало результатов.

В исследовании GEMINI 1 две когорты пациентов получали ведолизумаб в 0-ю и 2-ю недели: 1-я когорта пациентов была рандомизирована для введения либо ведолизумаба в дозе 300 мг либо плацебо в двойном слепом режиме, а 2-я когорта пациентов была включена в открытое исследование и получала ведолизумаб в дозе 300 мг. Для оценки эффективности на 52-й неделе 373 пациента из 1-й и 2-й когорты, которым вводили ведолизумаб и у которых отмечали достижение клинического ответа на 6-й неделе, были рандомизированы двойным слепым методом (в соотношении 1:1:1) на один из следующих режимов терапии с 6-й недели: ведолизумаб в дозе 300 мг каждые 8 недель, ведолизумаб 300 мг каждые 4 недели или плацебо каждые 4 недели. Начиная с 6-й недели, пациенты, которые достигли клинического ответа и получали глюкокортикостероиды, должны были переходить на режим с постепенным снижением дозы глюкокортикостероидов. Первичной конечной точкой являлась доля пациентов с клинической ремиссией на 52-й неделе. В таблице 3 приведены результаты оценки первичной и вторичных конечных точек.

Таблица 3. Показатели эффективности на 52-й неделе в исследовании GEMINI 1

	Плацебо n=126*	Ведолизумаб каждые 8 недель n=122	Ведолизумаб каждые 4 недели n=125
Конечная точка			
Клиническая ремиссия	16%	42% [†]	45% [†]
Стойкий клинический ответ [‡]	24%	57% [†]	52% [†]
Заживление слизистой	20%	52% [†]	56% [†]
Стойкая клиническая ремиссия [#]	9%	20% [§]	24% [‡]
Бесстероидная клиническая ремиссия [▲]	14%	31% [§]	45% [†]

*В группу плацебо входили пациенты, получавшие ведолизумаб в 0-ю и 2-ю недели, а затем рандомизированные для получения плацебо с 6-й по 52-ю неделю.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[‡]Стойкий клинический ответ: клинический ответ на 6-й и 52-й неделях

[#]Стойкая клиническая ремиссия: клиническая ремиссия на 6-й и 52-й неделях

[▲]Бесстероидная клиническая ремиссия: пациенты, исходно принимавшие пероральные глюкокортикостероиды, которые прекратили прием глюкокортикостероидов, начиная с 6-й недели, и находились в клинической ремиссии на 52-й неделе. Количество пациентов было следующим: n=72 в группе, получавшей плацебо, n=70 в группе, получавшей ведолизумаб каждые 8 недель и n=73 в группе, получавшей ведолизумаб каждые 4 недели.

Эксплоративный анализ позволяет оценить дополнительные данные по основным подгруппам. Примерно у одной трети пациентов отмечалась неудача предшествующего лечения ингибиторами ФНО-α. Среди этих пациентов 37%, получавших ведолизумаб каждые 8 недель, 35%, получавших ведолизумаб каждые 4 недели, и 5%, получавших плацебо, достигли клинической ремиссии на 52-й неделе. Стойкий клинический ответ (47%, 43%, 16%), заживление слизистой (42%, 48%, 8%), стойкая клиническая ремиссия (21%, 13%, 3%) и бесстероидная клиническая ремиссия (23%, 32%, 4%) отмечались у пациентов с неудачей терапии ингибиторами ФНО-α, получавших ведолизумаб каждые 8 недель, ведолизумаб каждые 4 недели и плацебо, соответственно.

Пациенты, у которых не удалось достичь клинического ответа на 6-й неделе, оставались в исследовании и получали ведолизумаб каждые 4 недели.

Клинический ответ на 10-й и 14-й неделях согласно данным частичного индекса Мейо наблюдался у большей доли пациентов, получавших ведолизумаб (32% и 39%, соответственно) в сравнении с группой пациентов, получавших плацебо (15% и 21%, соответственно).

Пациенты с утратой ответа на терапию ведолизумабом каждые 8 недель допускались к участию в открытом расширенном исследовании и получали ведолизумаб каждые 4 недели. У этих пациентов клиническая ремиссия была достигнута у 25% пациентов на 28-й и 52-й неделях.

Пациенты, достигшие клинического ответа после введения ведолизумаба на 0-й и 2-й неделе и рандомизированные в группу плацебо (с 6-й по 52-ю неделю) с последующей утратой ответа, допускались к участию в открытом расширенном исследовании и получали ведолизумаб каждые 4 недели. В этой популяции клиническая ремиссия была достигнута у 45% пациентов на 28-й неделе и у 36% пациентов – на 52-й неделе.

В данном открытом расширенном исследовании благоприятный эффект терапии ведолизумабом на достижение клинической ремиссии и клинического ответа согласно данным частичного индекса Мейо был продемонстрирован до 196 недели.

Качество жизни, связанное со здоровьем (HRQOL), оценивалось с помощью опросника по воспалительным заболеваниям кишечника (IBDQ), разработанного специально для этой нозологии, а также общих опросников: краткого опросника для оценки состояния здоровья (SF-36) и Европейского опросника для оценки качества жизни (EQ-5D). Эксплоративный анализ показал, что в группах, получавших ведолизумаб, наблюдалось клинически значимое улучшение, которое было значительно более выраженным на 6-й и 52-й неделях по сравнению с группой плацебо согласно оценкам по EQ-5D и EQ-5D с визуальной аналоговой шкалой (EQ-5D VAS), по всем шкалам IBDQ (кишечные симптомы, системное функционирование, эмоциональное функционирование и социальное функционирование) и по всем шкалам SF-36, включая общий физический компонент здоровья (PCS) и общий психологический компонент здоровья (MCS).

Болезнь Крона

Эффективность и безопасность применения ведолизумаба для внутривенного введения у взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой активной болезнью Крона (220–450 баллов согласно индексу активности болезни Крона [CAI]) оценивали в 2 исследованиях (GEMINI 2 и 3). В анамнезе включенных в исследование пациентов имелся, по крайней мере, один безуспешный курс стандартной терапии, включая глюкокортикостероиды, иммуномодуляторы, а также/или ингибиторы ФНО-α (включая пациентов с первичным отсутствием

ответа на терапию). Была разрешена сопутствующая терапия пероральными глюкокортикостероидами, иммуномодуляторами в стабильной дозе и антибиотиками.

GEMINI 2 представляло собой рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, проводившееся для оценки конечных точек эффективности на 6-й и 52-й неделях. Пациентов ($n = 368$) рандомизировали двойным слепым методом (3:2) на введение двух инфузий 300 мг ведолизумаба или плацебо в 0-ю и 2-ю неделю. Двумя первичными конечными точками являлись доля пациентов, достигших клинической ремиссии (определявшейся как ≤ 150 баллов индекса CDAI) на 6-й неделе, и доля пациентов с усиленным клиническим ответом (определявшимся как ≥ 100 баллов индекса CDAI) на 6-й неделе (см. Таблицу 4).

В исследовании GEMINI 2 было две когорты пациентов, которые получали ведолизумаб в 0-ю и 2-ю недели: 1-я когорта пациентов была рандомизирована для введения либо ведолизумаба в дозе 300 мг, либо плацебо в двойном слепом режиме, а 2-я когорта пациентов была включена в открытое исследование и получала ведолизумаб в дозе 300 мг. Для оценки эффективности на 52-й неделе 461 пациент из 1-й и 2-й когорт, которые получали терапию ведолизумабом и достигли клинического ответа на 6-й неделе (определявшегося как снижение на ≥ 70 баллов индекса CDAI по сравнению с исходным уровнем), был рандомизирован двойным слепым методом (в соотношении 1:1:1) на один из следующих режимов терапии с 6-й недели: ведолизумаб в дозе 300 мг каждые 8 недель, ведолизумаб 300 мг каждые 4 недели или плацебо каждые 4 недели. Начиная с 6-й недели, пациенты, которые достигли клинического ответа, должны были переходить на режим с постепенным снижением дозы глюкокортикостероидов. Первичной конечной точкой являлась доля пациентов с клинической ремиссией на 52-й неделе (см. Таблицу 5).

GEMINI 3 – это второе рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности лечения на 6-й и 10-й неделях в подгруппе пациентов, имеющих в анамнезе, по крайней мере, один безуспешный курс стандартной терапии, включая глюкокортикостероиды, иммуномодуляторы, и неэффективную терапию ингибиторами ФНО- α (включая пациентов с первичным отсутствием ответа на терапию), а также в общей популяции, включавшей пациентов с неэффективностью стандартной терапии и наивных в отношении ингибиторов ФНО- α . Пациенты ($n = 416$) (75% из которых составляли пациенты с неудачей терапии ингибиторами ФНО- α) были рандомизированы двойным слепым методом (1:1) на терапию ведолизумабом в дозе 300 мг либо плацебо в 0-ю, 2-ю и 6 недели. Первичной конечной точкой была доля пациентов, достигших клинической ремиссии на 6-й неделе, в подгруппе пациентов с неэффективностью терапии

ингибиторами ФНО-α. Как указано в Таблице 4, несмотря на недостижение первичной конечной точки, эксплоративный анализ продемонстрировал достижение клинически значимых результатов.

Таблица 4. Показатели эффективности в исследованиях GEMINI 2 и 3 на 6-й и 10-й неделях

Исследование Конечная точка	Плацебо	Ведолизумаб в/в
Исследование GEMINI 2		
Клиническая ремиссия, 6-я неделя		
В целом	7% (n=148)	15%* (n=220)
Пациенты с неудачей терапии ингибитором(ами) ФНО-α	4% (n=70)	11% (n=105)
Пациенты, не получавшие терапию ингибитором(ами) ФНО-α	9% (n=76)	17% (n=109)
Усиленный клинический ответ, 6-я неделя		
В целом	26% (n=148)	31%† (n=220)
Пациенты с неудачей терапии ингибитором(ами) ФНО-α	23% (n=70)	24% (n=105)
Пациенты, не получавшие терапию ингибитором(ами) ФНО-α	30% (n=76)	42% (n=109)
Изменение уровня СРБ в сыворотке от исходного уровня до 6-й недели, медиана (мкг/мл)		
В целом‡	-0,5 (n=147)	-0,9 (n=220)
Исследование GEMINI 3		
Клиническая ремиссия, 6-я неделя		
В целом ‡	12% (n=207)	19% (n=209)
Пациенты с неудачей терапии ингибитором(ами) ФНО-α ¶	12% (n=157)	15%§ (n=158)
Пациенты, не получавшие терапию ингибитором(ами) ФНО-α	12% (n=50)	31% (n=51)
Клиническая ремиссия, 10-я неделя		
В целом	13% (n=207)	29% (n=209)
Пациенты с неудачей терапии ингибитором(ами) ФНО-α ¶,‡	12% (n=157)	27% (n=158)

Таблица 4. Показатели эффективности в исследованиях GEMINI 2 и 3 на 6-й и 10-й неделях

Исследование	Плацебо	Ведолизумаб в/в
Конечная точка		
Пациенты, не получавшие терапию ингибитором(ами) ФНО-α	16% (n=50)	35% (n=51)
Стойкая клиническая ремиссия ^{#,¶}		
В целом	8% (n=207)	15% (n=209)
Пациенты с неудачей терапии ингибитором(ами) ФНО-α ^{¶,‡}	8% (n=157)	12% (n=158)
Пациенты, не получавшие терапию ингибитором(ами) ФНО-α	8% (n=50)	26% (n=51)
Усиленный клинический ответ, 6-я неделя		
В целом [^]	23% (n=207)	39% (n=209)
Пациенты с неудачей терапии ингибитором(ами) ФНО-α [‡]	22% (n=157)	39% (n=158)
Пациенты, не получавшие терапию ингибитором(ами) ФНО-α [^]	24% (n=50)	39% (n=51)

*p<0.05

† отсутствие статистической значимости

‡ вторичную конечную точку следует рассматривать как эксплоративную, установленную согласно заранее определенному статистическому методу анализа

§ не является статистически значимой величиной, ввиду чего другие конечные точки не подвергали статистическому анализу

¶ n=157 для плацебо и n=158 для ведолизумаба

Стойкая клиническая ремиссия: клиническая ремиссия на 6-й и 10-й неделях

^ Эксплоративная конечная точка

Таблица 5. Показатели эффективности на 52 неделе в исследовании GEMINI 2

	Плацебо n=153*	Ведолизумаб в/в каждые 8 недель n=154	Ведолизумаб в/в каждые 4 недели n=154
Клиническая ремиссия	22%	39% [†]	36% [‡]
Усиленный клинический ответ	30%	44% [‡]	45% [‡]
Бесстероидная клиническая ремиссия [§]	16%	32% [‡]	29% [‡]
Стойкая клиническая ремиссия [¶]	14%	21%	16%

*В группу плацебо входили пациенты, получавшие ведолизумаб в 0-ю и 2-ю недели, а затем рандомизированные для получения плацебо с 6-й по 52-ю неделю.

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Бесстероидная клиническая ремиссия: пациенты, исходно принимавшие пероральные глюкокортикостероиды, которые прекратили прием глюкокортикостероидов, начиная с 6-й недели, и находились в клинической ремиссии на 52-й неделе. Количество пациентов было следующим: n=82 в группе, получавшей плацебо, n=82 в группе, получавшей ведолизумаб каждые 8 недель и n=80 в группе, получавшей ведолизумаб каждые 4 недели.

[¶]Стойкая клиническая ремиссия: клиническая ремиссия на ≥80% визитах исследования, в том числе на финальном визите (на 52-й неделе).

Эксплоративный анализ включал оценку влияния сопутствующей терапии глюкокортикостероидами и иммуномодуляторами на индукцию ремиссии в результате лечения ведолизумабом. Комбинированная терапия, главным образом с глюкокортикостероидами, оказалась более эффективной в индукции ремиссии при болезни Крона по сравнению с монотерапией ведолизумабом или его сочетания с иммуномодуляторами, что проявлялось в меньшем различии от плацебо в частоте достижения ремиссии. Частота клинической ремиссии в исследовании GEMINI 2 на 6-й неделе составила 10% (разность с плацебо 2%, 95% доверительный интервал (ДИ): -6, 10) при терапии без глюкокортикостероидов по сравнению с 20% (разность с плацебо 14%, 95% ДИ: -1, 29) при сопутствующем лечении глюкокортикостероидами. В исследовании GEMINI 3 на 6-й и 10-й неделях показатели клинической ремиссии составляли 18% (разность с плацебо 3%, 95% ДИ: -7, 13) и 22% (разность с плацебо 8%, 95% ДИ: -13, 19) при терапии без глюкокортикостероидов по сравнению с 20% (разность с плацебо 11%, 95%

ДИ: 2, 20) и 35% (разность с плацебо 23%, 95% ДИ: 12, 33), соответственно, при применении в комбинации с глюкокортикостероидами. Этот эффект наблюдался вне зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего лечения иммуномодуляторами.

Эксплоративный анализ позволяет оценить дополнительные данные по основным подгруппам. В исследовании GEMINI 2 примерно у половины пациентов отмечалась неэффективность предшествующего лечения ингибиторами ФНО-α. Среди этих пациентов 28%, получавших ведолизумаб каждые 8 недель, 27% получавших ведолизумаб каждые 4 недели и 13% получавших плацебо достигли клинической ремиссии на 52-й неделе. Усиленный клинический ответ был достигнут у 29%, 38% и 21% пациентов, соответственно, а бесстероидная клиническая ремиссия была достигнута у 24%, 16% и 0%, соответственно.

Пациенты, у которых не удалось достичь клинического ответа на 6-й неделе в исследовании GEMINI 2, оставались в исследовании и получали ведолизумаб каждые 4 недели. Усиленный клинический результат наблюдали на 10-й и 14-й неделях у 16% и 22% пациентов, получавших ведолизумаб, соответственно, что было больше по сравнению с пациентами, получавшими плацебо: 7% и 12%, соответственно. В эти интервалы времени между лечебными группами не наблюдалось клинически значимых различий по клинической ремиссии. Анализ клинической ремиссии на 52-й неделе у пациентов с отсутствием клинического ответа на 6-й неделе, но достигших ответа на 10-й или 14-й неделях показывает, что не показавшие ответ пациенты с болезнью Крона могут получить положительный результат от введения ведолизумаба на 10-й неделе.

Пациенты с утратой ответа на терапию ведолизумабом каждые 8 недель в GEMINI 2, допускались к участию в открытом расширенном исследовании и получали ведолизумаб каждые 4 недели. У 23% из этих пациентов клиническая ремиссия достигалась на 28-й неделе, а у 32% - на 52-й неделе.

Пациенты, достигшие клинического ответа после введения ведолизумаба на 0-й и 2-й неделях и рандомизированные в группу плацебо (с 6-й по 52-ю неделю) с последующей утратой ответа, допускались к участию в открытом расширенном исследовании и получали ведолизумаб каждые 4 недели. Клиническая ремиссия достигалась у 46% из этих пациентов к 28-й неделе и у 41% – к 52-й неделе.

В этом открытом расширенном исследовании клиническую ремиссию и клинический ответ наблюдали у пациентов в период до 196 недель.

Эксплоративный анализ показал, что в группах, получавших ведолизумаб каждые 4 недели и каждые 8 недель в исследовании GEMINI 2, наблюдалось

клинически значимое улучшение, которое было значительно более выраженным по сравнению с группой плацебо от исходного уровня до 52-й недели согласно данным EQ-5D и визуальной аналоговой шкалы EQ-5D, общей шкалы IBDQ и вспомогательных шкал IBDQ по оценке кишечных симптомов и системных функций.

Резервуарный илеит

Эффективность и безопасность внутривенного применения ведолизумаба для лечения взрослых пациентов с хроническим резервуарным илеитом были продемонстрированы в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором оценивалась эффективность препарата на 14 неделе и 34 неделе (EARNEST). В исследование включали пациентов, которым была выполнена проктоколэктомия с формированием илеоанального анастомоза при язвенном колите не менее чем за один год до рандомизации, и у которых развился активный хронический резервуарный илеит (определяемый как антибиочувствительный (рецидивирующий) или антибиотикорефрактерный) (индекс активности резервуарного илеита (mPDAI) ≥ 5 баллов и ≥ 2 баллов по эндоскопической подшкале). Все пациенты получали сопутствующую антибиотикотерапию ципрофлоксацином в дозе 500 мг два раза в сутки с начала лечения до недели 4 включительно. Пациенты получали дополнительные курсы антибиотиков во время исследования по мере необходимости, в том числе по поводу обострений резервуарного илеита.

Пациенты (n=102) были рандомизированы (1:1) для получения ведолизумаба внутривенно в дозе 300 мг или плацебо на 0-й, 2-й и 6-й неделях, а затем каждые 8 недель до 30-й недели. Первичной конечной точкой была клиническая ремиссия (определяемая как < 5 баллов по шкале mPDAI и снижение общего балла по шкале mPDAI на ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем) на неделе 14. В таблице 6 представлены результаты по первичным и вторичным конечным точкам на неделе 14, а в таблице 7 представлены результаты по вторичным конечным точкам на неделе 34.

Таблица 6. Результаты оценки эффективности, полученные в исследовании EARNEST на неделе 14

Конечная точка	Плацебо n = 51	Ведолизумаб в/в n = 51	Различие
			ведолизумаб-плацебо (95% ДИ) [процентные пункты]
Клиническая ремиссия*	9,8%	31,4% [†]	21,6 (4,9, 37,5)
Ремиссия по PDAI [‡]	9,8%	35,3%	25,5 (8,0, 41,4)
Клинический ответ [§]	33,3%	62,7%	29,4 (8,0, 47,6)

*Клиническая ремиссия определялась как <5 баллов по шкале mPDAI и снижение общего балла по шкале mPDAI на ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем

$^{\dagger}p < 0,05$

‡ Ремиссия по PDAI определялась как <7 баллов по шкале PDAI и снижение оценки по шкале PDAI на ≥ 3 балла по сравнению с исходным уровнем

§ Клинический ответ определялся как снижение оценки по mPDAI на ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем

Таблица 7. Результаты оценки эффективности, полученные в исследовании EARNEST на неделе 34

Конечная точка	Плацебо n = 51	Ведолизумаб в/в n = 51	Различие ведолизумаб-плацебо (95% ДИ) [процентные пункты]
Клиническая ремиссия*	17,6%	35,3%	17,6 (0,3, 35,1)
Ремиссия по PDAI ‡	17,6%	37,3%	19,6 (1,9, 37,0)
Клинический ответ §	29,4%	51,0%	21,6 (1,9, 39,8)

*Клиническая ремиссия определялась как <5 баллов по шкале mPDAI и снижение общего балла по шкале mPDAI на ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем

‡ Ремиссия по PDAI определялась как <7 баллов по шкале PDAI и снижение оценки по шкале PDAI на ≥ 3 балла по сравнению с исходным уровнем

§ Клинический ответ определялся как снижение оценки по mPDAI на ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем

Приблизительно две трети пациентов ранее получали (при язвенном колите или резервуарном илеите) терапию антагонистами ФНО- α (33 в группе ведолизумаба и 31 в группе плацебо). Среди этих пациентов 33,3% в группе ведолизумаба достигли клинической ремиссии на неделе 14 по сравнению с 9,7% в группе плацебо.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Энтивио у детей до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

5.2 Фармакокинетические свойства

Исследования фармакокинетики ведолизумаба с однократным и многократным введением проводились у здоровых добровольцев и у пациентов с тяжелым или среднетяжелым активным язвенным колитом или болезнью Крона.

Исследования фармакокинетики ведолизумаба не проводили у пациентов с резервуарным илеитом, но ожидается, что она будет аналогична таковой у пациентов со среднетяжелой и тяжелой активной формой язвенного колита или болезни Крона.

У пациентов, получавших 300 мг ведолизумаба путем 30-минутной внутривенной инфузии в 0-ю и 2-ю недели, средняя сывороточная концентрация на 6-й неделе составляла 27,9 мкг/мл (стандартное отклонение $\pm 15,51$) у пациентов с язвенным колитом и 26,8 мкг/мл (стандартное отклонение $\pm 17,45$) у пациентов с болезнью Крона. В исследованиях ведолизумаба для внутривенного введения начиная с 6-й недели пациентам вводили ведолизумаб для внутривенного введения в дозах 300 мг каждые 8 недель или каждые 4 недели. У пациентов с язвенным колитом средняя стационарная сывороточная концентрация составляла 11,2 мкг/мл (стандартное отклонение $\pm 7,24$) и 38,3 мкг/мл (стандартное отклонение $\pm 24,43$) соответственно. У пациентов с болезнью Крона средняя стационарная сывороточная концентрация составляла 13,0 мкг/мл (стандартное отклонение $\pm 9,08$) и 34,8 мкг/мл (стандартное отклонение $\pm 22,55$) соответственно.

Распределение

Результаты популяционных фармакокинетических анализов показали, что объем распределения ведолизумаба составляет около 5 литров. Степень связывания ведолизумаба с белками плазмы не изучалась. Ведолизумаб представляет собой моноклональное антитело и, как ожидается, не должен связываться с белками плазмы.

Ведолизумаб не проникает через гематоэнцефалический барьер после внутривенного введения. При внутривенном введении в дозе 450 мг ведолизумаб не определялся в цереброспинальной жидкости у здоровых добровольцев.

Элиминация

Результаты популяционных фармакокинетических анализов, основанные на данных о внутривенном и подкожном введении, показали, что общий клиренс ведолизумаба составляет примерно 0,162 л/сутки (через линейный путь выведения), а период полувыведения из сыворотки составляет 26 дней. Точный путь выведения ведолизумаба не установлен. Результаты популяционных анализов фармакокинетики дают основание полагать, что низкий уровень альбумина, повышенная масса тела и анамнез лечения препаратами-ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО) могут способствовать повышению клиренса ведолизумаба, но степень воздействия этих факторов не рассматривается как клинически релевантная.

Линейность

Ведолизумаб проявлял линейные фармакокинетические свойства при сывороточной концентрации более 1 мкг/мл.

Особые популяции

Результаты популяционных фармакокинетических анализов у пациентов с язвенным колитом или болезнью Крона указывают на то, что возраст пациента не влияет на клиренс ведолизумаба. Не ожидается, что возраст будет оказывать влияние на клиренс ведолизумаба у пациентов с резервуарным илеитом. Официальных исследований по изучению воздействия почечной или печеночной недостаточности на фармакокинетические характеристики ведолизумаба не проводилось.

5.3 Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен.

Долгосрочные исследования на животных для изучения канцерогенного потенциала ведолизумаба не проводились ввиду того, что моделей с фармакологической чувствительностью к моноклональным антителам не существует. У видов с фармакологической чувствительностью (яванских макак (макак-крабоедов)) в 13-недельных и 26-недельных токсикологических исследованиях не наблюдали признаков клеточной гиперплазии или системной иммуномодуляции, которые могли потенциально ассоциироваться с онкогенезом. Более того, не было выявлено признаков воздействия ведолизумаба на скорость пролиферации или цитотоксичность опухолевых клеточных линий человека, экспрессирующих $\alpha 4 \beta 7$ -интегрин *in vitro*.

Специальных исследований по изучению влияния ведолизумаба на репродуктивную функцию у животных не проводилось. Данных исследования токсического воздействия многократных доз у яванских макак недостаточно для того, чтобы делать какие-либо определенные выводы о влиянии препарата на репродуктивные органы самцов. Принимая во внимание тот факт, что ведолизумаб не связывается с тканью репродуктивных органов у обезьяны и человека, а также неповрежденную репродуктивную функцию, которую наблюдали у самцов мышей с «выключенным» $\beta 7$ -интегрином, можно полагать, что ведолизумаб не оказывает негативного воздействия на репродуктивную функцию у самцов.

При введении ведолизумаба беременным самкам яванских макак на протяжении большей части периода беременности признаков тератогенного воздействия на пре- и постнатальное развитие у детенышей до 6 месяцев не наблюдали. Низкий уровень (<300 мкг/л) ведолизумаба был выявлен на 28-й день после родов в молоке у 3 из 11 самок яванских макак, получавших ведолизумаб в дозах 100 мг/кг каждые две недели, но не обнаружен в молоке ни у одной из самок, получавших дозы 10 мг/кг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

L-гистидин
L-гистидина гидрохлорида моногидрат
L-аргинина гидрохлорид
Сахароза
Полисорбат 80

6.2 Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости этот лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

6.3 Срок годности

3 года

Восстановленный раствор препарата во флаконе демонстрирует стабильность в течение 8 часов при температуре 2 – 8 °C.

Разведенный стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инфузий раствор препарата демонстрирует стабильность в инфузионном пакете в течение 12 часов при температуре 20 – 25 °C или в течение 24 часов при температуре 2 – 8 °C.

Объединенное исследование стабильности препарата Энтивио во флаконе и инфузионном пакете с раствором натрия хлорида для инъекций 9 мг/мл (0,9 %) показало стабильность в течение 12 часов при температуре 20 – 25 °C или в течение 24 часов при температуре 2 – 8 °C. 24-часовой период хранения может включать до 8 часов хранения восстановленного раствора во флаконе при температуре 2 – 8 °C и до 12 часов хранения разведенного раствора в инфузионном пакете при температуре 20 – 25 °C, но в течение оставшихся часов данного 24-часового периода инфузионный пакет должен храниться в холодильнике (2 – 8 °C).

Не замораживать восстановленный раствор во флаконе или разведенный раствор в инфузионном пакете.

	Условия хранения	
	Холодильник (2 – 8 °С)	20 – 25 °С
Восстановленный раствор во флаконе	8 часов	Не хранить ¹
Раствор, разведенный раствором натрия хлорида для инъекций 9 мг/мл (0,9 %)	24 часа ^{2,3}	12 часов ²

¹ На восстановление отводится не более 30 минут

² Указанное время предполагает немедленное разведение восстановленного раствора раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инфузий и хранение его только в инфузионном пакете. Время, в течение которого восстановленный раствор хранили во флаконе, следует вычесть из времени, в течение которого можно хранить раствор в инфузионном пакете.

³ Данный период может включать хранение в течение максимум 12 часов при температуре 20 – 25 °С.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить флакон при температуре 2 – 8 °С в оригинальной картонной упаковке. Условия и сроки хранения восстановленного и разведенного растворов препарата описаны в разделе 6.3.

Препарат следует использовать сразу после приготовления.

Не замораживать и не встряхивать восстановленный или разведенный инфузионный раствор!

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 300 мг ведолизумаба в стеклянном флаконе (I типа) объемом 20 мл, укупоренном резиновой пробкой и обжатом алюминиевым колпачком под обкатку, закрытом сверху пластиковой крышкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. Для контроля первого вскрытия на пачку наклеивают защитные наклейки с логотипом компании-владельца РУ (на английском языке).

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Правила приготовления восстановленного раствора и раствора для инфузии:

1. Раствор препарата Энтивиио для внутривенной инфузии готовят с соблюдением асептических условий.

2. Снять с флакона колпачок и протереть поверхность пробки спиртовым тампоном. Восстановить (растворить) препарат в 4,8 мл стерильной воды для инъекций при комнатной температуре 20 – 25 °С, используя шприц с иглой 21 – 25 калибра.
3. Проколоть пробку в центре иглой и направить струю жидкости по стенке флакона во избежание избыточного вспенивания.
4. Осторожно вращать флакон в течение не менее 15 секунд. **Не следует сильно встряхивать или переворачивать флакон.**
5. Оставить флакон на 20 минут при комнатной температуре 20 – 25 °С для полного растворения и осаждения всей образовавшейся пены. В течение этого периода содержимое флакона можно покачать вращательными движениями и проверить степень его растворения. Если за 20 минут не произошло полного растворения, флакон оставляют еще на 10 минут.
6. Осмотреть восстановленный раствор визуально на наличие механических включений и изменение цвета перед разведением. Раствор должен быть прозрачным или опалесцирующим, от бесцветного до коричневатого-желтого цвета, и не должен содержать видимых частиц. **Не следует использовать восстановленный раствор, если он не соответствует описанию выше или содержит видимые частицы.**
7. После восстановления осторожно перевернуть флакон 3 раза.
8. Незамедлительно набрать 5 мл (300 мг ведолизумаба) восстановленного раствора препарата Энтивио, используя шприц с иглой 21 – 25 калибра.
9. Добавить 5 мл (300 мг ведолизумаба) восстановленного раствора препарата Энтивио к 250 мл стерильного раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инфузий и осторожно перемешать в инфузионном пакете (перед добавлением восстановленного раствора не нужно удалять из инфузионного пакета 5 мл раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инфузий). Не допускается добавлять другие лекарственные средства к приготовленному инфузионному раствору или внутривенной инфузионной системе. Рекомендуемая длительность инфузии составляет 30 минут (см раздел 4.2). После завершения инфузии, инфузионную систему следует промыть 30 мл стерильного 0,9 % натрия хлорида для обеспечения введения полной дозы препарата Энтивио.

После восстановления инфузионный раствор следует использовать как можно скорее.

Не замораживать. Не храните неиспользованную часть восстановленного раствора или инфузионного раствора для повторного использования.

Каждый флакон предназначен только для однократного использования.

Остатки неиспользованного препарата и медицинские отходы должны быть утилизированы в соответствии с установленными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Такеда Фарма А/С

Дельта Парк 45, 2665 Валленсбек Странд, Дания

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45, 2665 Vallensbæk Strand, Denmark

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

119048, Москва, ул. Усачева, д. 2, стр.1

Телефон: +7 (495) 933-55-11

Факс: +7 (495)-502-16-25

Электронная почта: russia@takeda.com

Республика Беларусь

Представительство ООО «Takeda Osteuropa Holding GmbH» (Австрийская Республика) в Республике Беларусь

220030, г. Минск, ул. Интернациональная, 36-1, офис 522

Телефон: +375 (17) 240-41-20

Факс: +375 (17) 240-41-30

Электронная почта: AE.Belarus@takeda.com

Республика Казахстан

ТОО «Такеда Казахстан»

050000, г. Алматы, ул. Кунаева, 77

Телефон: + 7 (727) 244-40-04

Электронная почта: AE.AsiaCaucasus@takeda.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000347)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 01.09.2021

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Энтивио доступна на информационном портале Евразийского Экономического Союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org>.