

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Энтививо, 300 мг, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

#### 2.1. Общее описание

Ведолизумаб

#### 2.2. Качественный и количественный состав

Один флакон содержит

*активное вещество* – ведолизумаб, 300 мг

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Порошок или пористая масса белого или почти белого цвета.

Восстановленный раствор – прозрачный или опалесцирующий, от бесцветного до коричневатого-желтого цвета раствор, практически свободный от посторонних частиц.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

##### – *Язвенный колит*

Взрослые пациенты со среднетяжелым или тяжелым активным язвенным колитом:

- с неадекватным ответом, неэффективностью лечения (или снижением эффективности) или непереносимостью одного или нескольких препаратов стандартной терапии;
- с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного или нескольких ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ).

##### – *Болезнь Крона*

Взрослые пациенты со среднетяжелой или тяжелой активной болезнью Крона:

- с неадекватным ответом, неэффективностью лечения (или снижением эффективности) или непереносимостью одного или нескольких препаратов стандартной терапии;
- с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного или нескольких ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ).

##### – *Паучиты*

Взрослые пациенты с активными хроническими паучитами от умеренной до тяжелой степени тяжести, перенесших проктоколэктомию и формирование илео-анального пауч анастомоза при язвенном колите, у которых был неадекватный ответ или утрата ответа на антибактериальную терапию.

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение с использованием Энтививо назначается по показаниям и проводится под наблюдением врачей-специалистов, имеющих опыт в области диагностики и лечения язвенного колита, болезни Крона или паучитов. Пациентам следует выдавать инструкцию по медицинскому применению и памятку для пациента.

#### Режим дозирования

##### *Язвенный колит*

Рекомендуемый режим дозирования Энтививо: 300 мг вводят путем внутривенной инфузии на нулевой, второй и шестой неделе лечения, а затем через каждые восемь недель.

Лечение у пациентов с язвенным колитом следует прекратить в случае отсутствия признаков терапевтического действия к 10-й неделе.

Для некоторых пациентов, у которых отмечается снижение ответа на препарат, может оказаться полезным увеличение частоты введения доз Энтививо 300 мг до одного раза каждые четыре недели.

Пациентам, которые получают ответ на лечение с использованием Энтививо, возможно сокращение дозировки и/или отмена кортикостероидов в соответствии со стандартом терапии.

##### Повторный курс лечения

В случае если курс лечения Энтививо был прерван и возникает необходимость в его возобновлении, можно применять режим дозирования с интервалом в четыре недели (см. раздел 5.1) В клинических исследованиях период перерыва в лечении достигал одного года. При повторном курсе лечения ведолизумабом восстановление эффективности препарата достигалось без выраженного увеличения частоты нежелательных реакций или инфузионных реакций (ИР) (см. раздел 4.8).

### *Болезнь Крона*

Рекомендуемый режим дозирования Энтивио: 300 мг вводят путем внутривенной инфузии на нулевой, второй и шестой неделе лечения, а затем через каждые восемь недель.

Пациентам с болезнью Крона, у которых не наблюдался ответ на терапию, может оказаться полезным введение дозы Энтивио на 10-й неделе.

Пациентам, у которых отмечается ответ на лечение, после 14-й недели продолжают вводить препарат с интервалом в восемь недель.

У пациентов с болезнью Крона курс лечения следует прекратить при отсутствии признаков терапевтического действия препарата к 14-й неделе.

Для некоторых пациентов, у которых отмечается снижение ответа на препарат, может оказаться полезным увеличение частоты введения доз Энтивио 300 мг до одного раза в четыре недели.

Пациентам, у которых получают ответ на лечение с использованием Энтивио, возможно сокращение дозировки и/или отмена кортикостероидов в соответствии со стандартом терапии.

### Повторный курс лечения

В случае если курс лечения Энтивио был прерван и возникает необходимость в его возобновлении, можно применять режим дозирования с интервалом в четыре недели (см. раздел 5.1) В клинических исследованиях период перерыва в лечении достигал одного года. При повторном курсе лечения ведолизумабом восстановление эффективности препарата достигалось без выраженного увеличения частоты нежелательных реакций или инфузионных реакций (ИР) (см. раздел 4.8).

### *Паучиты*

Рекомендуемый режим дозирования Энтивио: 300 мг вводят путем внутривенной инфузии на нулевой, второй и шестой неделе лечения, а затем через каждые восемь недель.

Лечение препаратом Энтивио следует начинать параллельно со стандартной терапией антибиотиками (например, четырехнедельным курсом ципрофлоксацина) (см. раздел 5.1).

При отсутствии признаков терапевтического действия препарата к 14-й неделе следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения.

### Повторный курс лечения

Данные о повторном лечении пациентов с паучитами отсутствуют.

## **Особые группы пациентов**

### *Дети*

Безопасность и эффективность применения препарата Энтивио у детей в возрасте от 0 до 17 лет не установлены. Данные отсутствуют.

### *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста нет необходимости в корректировке доз. Популяционный анализ фармакокинетики показал отсутствие возрастного эффекта.

### *Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью*

Исследований Энтивио с участием этих популяций пациентов не проводилось. Возможность рекомендаций относительно доз отсутствует.

## **Способ применения**

Энтивио предназначен только для внутривенного применения. Перед внутривенным введением препарат растворяют, а затем разбавляют.

Энтивио вводят путем внутривенной инфузии в течение 30 минут. Пациенты должны находиться под наблюдением во время инфузии и после ее завершения.

### *Правила приготовления восстановленного раствора:*

1. Приготовление раствора для внутривенного введения препарата Энтивио должно проводиться в асептических условиях.
2. Снимите с флакона колпачок и протрите поверхность пробки спиртовым тампоном. Растворите препарат в 4,8 мл стерильной воды для инъекций при комнатной температуре (20°C - 25°C), используя шприц с иглой 21-25 размера.
3. Проколите пробку в центре иглой и направьте струю жидкости по стенке флакона во избежание избыточного вспенивания.
4. Осторожно вращайте флакон в течение не менее 15 секунд. Не следует сильно встряхивать или переворачивать флакон.
5. Оставьте флакон на 20 минут при комнатной температуре (20°C - 25°C) для полного растворения и оседания любой образовавшейся пены. В течение этого периода содержимое флакона можно покачивать вращательными движениями и проверять степень его растворения. Если за 20 минут не произошло полного растворения, оставьте флакон еще на 10 минут.
6. Перед разбавлением внимательно осмотрите восстановленный раствор. 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.

### *Правила приготовления и введения раствора для внутривенной инфузии:*

Каждый флакон предназначен только для однократного использования.

Препарат Энтивио следует вводить только в виде внутривенной инфузии.

Болusное или внутривенное струйное введение не допускается.

1. После полного растворения препарата осторожно переверните флакон 3 раза.

2. Незамедительно наберите 5 мл (300 мг ведолизумаба) восстановленного раствора препарата Энтивио, используя шприц с иглой 21-25 размера.
3. Добавьте 5 мл (300 мг ведолизумаба) восстановленного раствора Энтивио к 250 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида и осторожно перемешайте в инфузионном пакете (перед добавлением восстановленного раствора необязательно удалять из инфузионного пакета 5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида). Не допускается добавлять другие лекарственные препараты к приготовленному инфузионному раствору или внутривенной инфузионной системе.
4. Рекомендуемая длительность инфузии составляет 30 минут.

Правила хранения восстановленного раствора и раствора для внутривенной инфузии см. пункт 6.4

#### 4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу 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).

#### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Ведолизумаб должен применяться в условиях медицинских учреждений с наличием необходимого оборудования для применения в случае возникновения острой реакции гиперчувствительности, включая анафилактический шок.

Во время каждой инфузии все пациенты должны находиться под непрерывным наблюдением. При первых двух инфузиях они также должны находиться под наблюдением в течение примерно двух часов после окончания процедуры на случай возникновения признаков и симптомов острой реакции гиперчувствительности. При всех последующих инфузиях пациенты находятся под наблюдением примерно в течение одного часа после завершения инфузии.

##### *Отслеживаемость*

Для того чтобы улучшить отслеживаемость биологических лекарственных препаратов, следует четко записывать название и номер серии вводимого препарата.

##### *Инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности*

Результаты клинических исследований включают сообщения об инфузионных реакциях (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/эпинефрина и антигистаминных препаратов) (см. раздел 4.3).

В случае развития легкой или умеренной ИР, снижают скорость инфузии или прерывают процедуру и начинают соответствующее лечение. После прекращения ИР продолжают инфузию. Следует рассмотреть возможность премедикации (например, с использованием антигистаминных препаратов, гидрокортизона и/или парацетамола) перед проведением следующей инфузии у пациентов с анамнезом легких или умеренных ИР на ведолизумаб с целью минимизации возможного риска (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 с использованием препарата Энтивио 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 произошло в течение длительного курса лечения с использованием препарата Энтивио. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Энтивио пациентам с контролируемые тяжелыми хроническими инфекциями или анамнезом рецидивирующих тяжелых инфекций. Пациенты должны проходить тщательный мониторинг на наличие инфекций до, в течение и после завершения курса лечения.

Так как препарат Энтивио противопоказан пациентам с активной формой туберкулеза, то перед началом лечения пациенты должны проходить скрининг на туберкулез в соответствии с установленными нормами. В случае выявления латентного туберкулеза перед назначением препарата Энтивио обязательно проводят лечение туберкулеза в соответствии с локальными рекомендациями. В случае выявления туберкулеза у пациентов, уже проходящих курс лечения, введение препарата Энтивио прекращают вплоть до излечения туберкулезной инфекции.

Применение некоторых антагонистов интегрина и некоторых системных иммуносупрессорных препаратов ассоциируются с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией (ПМЛ), оппортунистической инфекцией, вызываемой вирусом Джона Каннингема (JC). Синдром ПМЛ – это редкое демиелинизирующее заболевание ЦНС, возникающее в результате реактивации латентного JC-вируса, часто заканчивается летальным исходом. Связываясь с  $\alpha\beta\gamma$ -интегрином, экспрессированным на мигрирующих в кишечник лимфоцитах, ведолизумаб оказывает иммуносупрессорное действие, специфичное для ЖКТ. Хотя у здоровых пациентов системный иммуносупрессивный эффект не отмечался, влияние на функцию системной иммунной системы у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника не известно.

Медицинским работникам следует вести мониторинг пациентов, получающих ведолизумаб, на случай возникновения новых или ухудшения имеющихся неврологических признаков и симптомов, как указано в учебно-методических

материалах для врачей, и рассматривать возможность направления пациента к специалисту-неврологу в случае их возникновения. Пациентам следует выдавать памятку для пациента.

В случае подозрения на ПМЛ лечение ведолизумабом должно быть приостановлено, а в случае подтверждения диагноза лечение ведолизумабом полностью прекращают.

#### *Злокачественные новообразования*

У пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона отмечается повышенный риск развития злокачественных новообразований. Иммуномодулирующие лекарственные средства могут увеличивать риск развития злокачественных новообразований (см. раздел 4.8).

#### *Предшествующее и сопутствующее применение биологических препаратов*

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

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

Данные по совместному применению ведолизумаба с биологическими иммуносупрессантами отсутствуют. Поэтому, применение Энтивии у таких пациентов не рекомендуется.

#### *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 препаратом Энтивии 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 тяжелой активной формой заболевания на исходном уровне, когда лечение ингибиторами ФНО $\alpha$  еще не проводилось (см. раздел 5.1).

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

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Исследования взаимодействия не проводились.

Действие ведолизумаба изучали в исследованиях с участием взрослых пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона при сопутствующем применении кортикостероидов, 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 паучитами ведолизумаб назначали одновременно с антибиотиками (см. раздел 5.1).

Фармакокинетика ведолизумаба у пациентов с резервуарным илеитом не изучалась (см. раздел 5.2).

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

#### *Вакцинация*

При применении живых вакцин, особенно живых пероральных вакцин, одновременно с Энтивии необходимо соблюдать осторожность (см. раздел 4.4).

### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

#### *Женщины репродуктивного возраста*

Женщинам репродуктивного возраста следует использовать соответствующие средства контрацепции для предупреждения беременности и продолжать их прием, по меньшей мере, в течение 18 недель после последнего введения Энтивии.

#### *Беременность*

Количество данных по применению ведолизумаба у беременных женщин ограничено. Исследования на животных не выявили прямого или косвенного вредного влияния, связанного с токсическим воздействием на репродуктивную систему (см. раздел 5.3).

В качестве предупредительной меры, предпочтительно избегать приема Энтивио в период беременности до тех пор, пока польза явно не будет превосходить потенциальный риск, как для матери, так и для плода.

#### Кормление грудью

Ведолизумаб проникает в грудное молоко. Влияние ведолизумаба на младенцев, находящихся на грудном вскармливании, и влияние на выработку молока неизвестны. В исследовании женщин с активным Язвенным Колитом или болезнью Крона, получавших ведолизумаб и кормящих исключительно грудным молоком концентрация ведолизумаба в грудном молоке составляла примерно от 0,4% до 2,2% от концентрации материнской сыворотки, полученной из исторических данных по исследованиям ведолизумаба. Расчетная средняя суточная доза ведолизумаба, принимаемого младенцем, составляла 0,02 мг/кг/сут, что составляет примерно 21% средней суточной дозы матери в зависимости от массы тела.

При приеме ведолизумаба у кормящих женщин следует учитывать соотношение пользы от лечения для матери и потенциальных рисков для младенца.

#### Фертильность

Данные по воздействию ведолизумаба на репродуктивную функцию человека отсутствуют. Влияние на фертильность мужских и женских особей формально не оценивалось в исследованиях на животных (см. раздел 5.3).

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными 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 реакции, связанные с инфузией (с такими симптомами, как одышка, бронхоспазм, крапивница, гиперемия, сыпь и повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений).

##### Табличный перечень нежелательных реакций

Нижеперечисленные нежелательные реакции представлены на основании клинических исследований и пост маркетингового опыта и классифицированы в соответствии с системно-органным классом. В каждом классе нежелательные реакции перечислены в соответствии с частотой встречаемости: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ) и неизвестно (не может быть определена по имеющимся данным). Внутри каждой категории частоты нежелательные реакции приведены в порядке убывания серьезности.

**Таблица 1. Нежелательные реакции**

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекционные и паразитарные заболевания	Очень часто	Назофарингит
	Часто	Бронхит, гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, синусит, фарингит
	Нечасто	Инфекции дыхательных путей, вульвовагинальный кандидоз, кандидоз ротовой полости, опоясывающий герпес
	Очень редко	Пневмония
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	Очень редко	Затуманенное зрение
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гипертензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Боль в области ротоглотки, заложенность носа, кашель
	Неизвестно	Интерстициальная болезнь легких
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Анальный абсцесс, анальная трещина, тошнота, диспепсия, запор, вздутие живота, метеоризм, геморрой, ректальное кровотечение*
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, инфузионные реакции * (астения и дискомфорт в груди)

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
	Нечасто	Реакция в месте инфузии (включая боль и раздражение в месте инфузии), реакции, связанные с инфузией, озноб, ощущение холода

\* Полученные при исследовании паучитов EARNEST

### Описание отдельных нежелательных реакций

#### *Реакции, связанные с инфузией (ИР)*

В контролируемых исследованиях язвенного колита и болезни Крона GEMINI 1 и 2 у 4% пациентов, получавших ведолизумаб, 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, 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 в 0-ю и 2-ю недели, а затем плацебо, не отмечалось увеличение частоты ИР при возобновлении лечения ведолизумабом после потери ответа.

В контролируемом исследовании EARNEST (в отношении паучитов) с внутривенным введением ведолизумаба реакции гиперчувствительности, включая ИР, были зарегистрированы у 3 из 51 субъекта (5,9%) в группе ведолизумаба и у 2 из 51 субъекта (3,9%) в группе плацебо. Индивидуальные термины предпочтительного употребления включали язвы во рту, отек, периферический отек, дискомфорт в груди, астению, острое повреждение почек, обструктивное расстройство дыхательных путей и приливы. Все события по интенсивности были зарегистрированы как легкие или умеренные, ни одно из них не было расценено как серьезное и ни одно не привело к прекращению исследования.

#### *Инфекционные заболевания*

В контролируемых исследованиях язвенного колита и болезни Крона GEMINI 1 и 2 частота развития инфекций составляла 0,85 на пациенто-год у пациентов, получавших ведолизумаб, 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, 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 (в отношении паучитов) с внутривенным введением ведолизумаба только у 1 из 51 субъекта (2,0%) в группе ведолизумаба развилась серьезная инфекция гастроэнтерита. Субъект был госпитализирован для наблюдения, выздоровел после события и завершил исследование.

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

В клинических исследованиях язвенного колита и болезни Крона с внутривенным введением ведолизумаба частота инфекций у пациентов, получавших ведолизумаб с ИМТ 30 кг / м<sup>2</sup> и выше была выше, чем у пациентов с ИМТ менее 30 кг / м<sup>2</sup>.

В клинических исследованиях язвенного колита и болезни Крона с внутривенным введением ведолизумаба сообщалось о более частых появлениях серьезных инфекций у пациентов, которые ранее подвергались терапии антагонистами TNF $\alpha$ , по сравнению с пациентами, которые не были подвержены предыдущей терапии антагонистами TNF $\alpha$ .

#### *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 лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях в Республике Казахстан

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

<http://www.ndda.kz>

#### 4.9. Передозировка

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

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Иммуносупрессанты. Иммуносупрессанты селективные. Ведолизумаб.

Код АТХ L04AA33

##### *Механизм действия*

Ведолизумаб является иммуносупрессивным биологическим препаратом с селективным воздействием на кишечник. Он представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое специфически связывается с  $\alpha 4\beta 7$ -интегрином, преимущественно экспрессируемым на мигрирующих в кишечник Т-хелперных лимфоцитах.

Связывая  $\alpha 4\beta 7$ -интегрины определенных лимфоцитов, ведолизумаб блокирует адгезию этих клеток к молекулам клеточной адгезии слизистой оболочки адрессин-1 (MAdCAM-1), но не к молекулам клеточной адгезии сосудов-1 (VCAM-1). MAdCAM-1 преимущественно экспрессируется на клетках эндотелия кишечника и играет ведущую роль в миграции Т-хелперных лимфоцитов в ткани желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Ведолизумаб не связывается с  $\alpha 4\beta 1$ - и  $\alpha E\beta 7$ -интегринами и не подавляет их функцию.

$\alpha 4\beta 7$ -интегрин экспрессируется на поверхности отдельной подгруппе Т-хелперных лимфоцитов памяти, которые преимущественно мигрируют в ЖКТ и вызывают воспалительный процесс, характерный для язвенного колита и болезни Крона, которые представляют собой хронические воспалительные иммунологически опосредованные заболевания ЖКТ. Ведолизумаб снижает интенсивность воспалительного процесса в ЖКТ у пациентов с язвенным колитом, болезнью Крона и паучитами. Ингибируя взаимодействие  $\alpha 4\beta 7$  с MAdCAM-1, ведолизумаб препятствует трансмиграции кишечных Т-лимфоцитов памяти через сосудистый эндотелий в паренхиматозную ткань у нечеловекообразных приматов и индуцирует обратимое трехкратное повышение содержания этих клеток в периферической крови. Мышиный прекурсор ведолизумаба уменьшал воспаление ЖКТ при колите у эдиповых тамиринов, которые являются экспериментальной моделью язвенного колита.

У здоровых добровольцев, пациентов с язвенным колитом или у пациентов с болезнью Крона ведолизумаб не вызывал повышения содержания нейтрофилов, базофилов, эозинофилов, В-хелперов 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. 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.

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

##### *Фармакодинамические эффекты*

В клинических исследованиях пациентам вводили ведолизумаб в дозах от 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 лечения взрослых пациентов с умеренной или тяжелой активной формой язвенного колита (от 6 до 12 баллов по шкале Мейо и  $\geq 2$  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 кортикостероиды, иммуномодуляторы, а также/или ингибитор ФНО- $\alpha$  инфликсимаб (включая пациентов с первичным отсутствием ответа на терапию). Была разрешена сопутствующая терапия пероральными аminosалицилатами, кортикостероидами 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  $\geq 3$  балла и уменьшение на 30% от исходного уровня, с сопутствующим уменьшением по подшкале ректального кровотечения на  $\geq 1$  балл либо абсолютным показателем по подшкале ректального кровотечения  $\leq 1$  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 &lt; 0,0001

†p &lt; 0,001

‡p &lt; 0,05

§Клиническая ремиссия: индекс Мейо ≤ 2 баллов и ни один показатель по подшкалам не &gt; 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) на один из следующих режимов терапии с 6-й недели: ведолизумаб в дозе 300 мг каждые восемь недель, ведолизумаб 300 мг каждые четыре недели или плацебо каждые четыре недели. Начиная с 6-й недели, пациенты, которые достигли клинического ответа и получали кортикостероиды, должны были переходить на режим с постепенным снижением дозы кортикостероидов. 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**

Конечная точка	Плацебо n=126*	Ведолизумаб каждые 8 недель n=122	Ведолизумаб каждые 4 недели n=125
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 &lt; 0,0001

‡p &lt; 0,001

§p &lt; 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 кортикостероиды, которые прекратили прием кортикостероидов, 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 четыре 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 восемь недель, 35%, получавших ведолизумаб каждые четыре 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 восемь недель, ведолизумаб каждые четыре недели и плацебо, соответственно.

Пациенты, у которых не удалось достичь клинического ответа на 6-й неделе, оставались в исследовании и получали ведолизумаб каждые четыре 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 восемь недель допускались к участию в открытом расширенном исследовании и получали ведолизумаб каждые четыре 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 четыре недели. В этой популяции клиническая ремиссия была достигнута у 45% пациентов на 28-й неделе и у 36% пациентов – на 52-й неделе.

В этом 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 у взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой активной болезнью Крона (220 – 450 баллов согласно индексу активности болезни Крона [CDAI]) оценивали в двух исследованиях (GEMINI 2 и 3). В анамнезе включенных в исследование пациентов имелся, по крайней мере, один безуспешный курс стандартной терапии, включая кортикостероиды, иммуномодуляторы, а также/или ингибиторы ФНО- $\alpha$  (включая пациентов с первичным отсутствием ответа на терапию). Была разрешена сопутствующая терапия пероральными кортикостероидами, 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  $\leq 150$  баллов индекса CDAI) на 6-й неделе, и доля пациентов с усиленным клиническим ответом (определявшимся как  $\geq 100$  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  $\geq 70$  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 восемь недель, ведолизумаб 300 мг каждые четыре недели или плацебо каждые четыре недели. Начиная с 6-й недели, пациенты, которые достигли клинического ответа, должны были переходить на режим с постепенным снижением дозы кортикостероидов. 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 кортикостероиды, иммуномодуляторы, и неэффективную терапию ингибиторами ФНО- $\alpha$  (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- $\alpha$ . Пациенты (n = 416) (75% из которых составляли пациенты с неудачей терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$ ) 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- $\alpha$ . 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	Плацебо	Ведолизумаб
<b>Исследование GEMINI 2</b>		
Конечная точка		
Клиническая ремиссия, 6-я неделя		
В целом	7% (n=148)	15%* (n=220)
Пациенты с неудачей терапии ингибитором(ами) ФНО- $\alpha$	4% (n=70)	11% (n=105)
Пациенты, не получавшие терапию ингибитором(ами) ФНО- $\alpha$	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- $\alpha$	23% (n=70)	24% (n=105)
Пациенты, не получавшие терапию ингибитором(ами) ФНО- $\alpha$	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)
<b>Исследование GEMINI 3</b>		
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)
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 каждые 8 недель n=154	Ведолизумаб 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 кортикостероиды, которые прекратили прием кортикостероидов, 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 четыре 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 кортикостероидами и иммуномодуляторами на индукцию ремиссии в результате лечения ведолизумабом. Комбинированная терапия, главным образом с кортикостероидами, оказалась более эффективной в индукции ремиссии при болезни Крона по сравнению с монотерапией ведолизумабом или его сочетания с иммуномодуляторами, что проявлялось в меньшем

различия 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 кортикостероидов по сравнению с 20% (разность с плацебо 14%, 95% ДИ: -1, 29) при сопутствующем лечении кортикостероидами. 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 кортикостероидов 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 кортикостероидами. 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- $\alpha$ . Среди этих пациентов 28%, получавших ведолизумаб каждые восемь недель, 27% получавших ведолизумаб каждые четыре 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 четыре 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 восемь недель в GEMINI 2, допускались к участию в открытом расширенном исследовании и получали ведолизумаб каждые четыре 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 четыре 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 четыре недели и каждые восемь 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.

#### Паучиты

Эффективность и безопасность внутривенного введения ведолизумаба для лечения взрослых пациентов с хроническим резервуарным илеитом (паучитами) были продемонстрированы в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, оценивающим эффективность на 14-й и 34-й неделе (EARNEST). Включенные пациенты перенесли проктоколектомию и формирование илео-анального пауч анастомоза (ИПАА) при язвенном колите по крайней мере за один год до рандомизации, и у них развился активный хронический паучит (определяемый как антибиотико-зависимый (рецидивирующий) или резистентный к антибиотикам) с исходным модифицированным индексом активности паучитов (mPDAI)  $\geq 5$  и эндоскопической субоценкой  $\geq 2$ . Все пациенты получали сопутствующую антибактериальную терапию ципрофлоксацином в дозе 500 мг два раза в день с начала лечения до 4-й недели. Пациенты получали дополнительные курсы антибиотиков во время исследования по мере необходимости, в том числе при вспышке паучитов.

Пациенты (n=102) были рандомизированы (1:1) для получения либо 300 мг ведолизумаба внутривенно либо плацебо через 0, 2 и 6 недель, а затем каждые 8 недель до 30-й недели. Первичной конечной точкой была клиническая ремиссия (определяемая как оценка mPDAI < 5 и снижение общей оценки mPDAI на  $\geq 2$  баллов по сравнению с исходным уровнем) на 14-й неделе. В таблице 6 представлены результаты первичных и вторичных конечных точек на 14-й неделе, а в таблице 7 представлены результаты вторичных конечных точек на 34-й неделе.

Таблица 6. Результаты эффективности на 14 неделе в исследовании EARNEST

Конечная точка	Плацебо n = 51	Ведолизумаб в/в n = 51	Разница
			Ведолизумаб-плацебо (95% ДИ) [процентные пункты]
Клиническая ремиссия*	9.8%	31.4% <sup>†</sup>	21.6 (4.9, 37.5)
Ремиссия PDAI <sup>‡</sup>	9.8%	35.3%	25.5 (8.0, 41.4)
Клинический ответ <sup>§</sup>	33.3%	62.7%	29.4 (8.0, 47.6)

Конечная точка	Плацебо n = 51	Ведолизумаб в/в n = 51	Разница
			Ведолизумаб-плацебо (95% ДИ) [процентные пункты]
* Клиническая ремиссия определяется как оценка mPDAI < 5 и снижение общей оценки mPDAI на ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем.			
† p < 0.05			
‡ Ремиссия PDAI определяется как оценка PDAI < 7 и снижение оценки PDAI на ≥ 3 балла по сравнению с исходным уровнем.			
§ Клинический ответ определяется как снижение показателя mPDAI на ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем.			

Таблица 7. Результаты эффективности на 34 неделе в исследовании EARNEST

Конечная точка	Плацебо n = 51	Ведолизумаб в/в n = 51	Разница
			Ведолизумаб-плацебо (95% ДИ) [процентные пункты]
Клиническая ремиссия*	17.6%	35.3%	17.6 (0.3, 35.1)
Ремиссия 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 определяется как оценка mPDAI < 5 и снижение общей оценки mPDAI на ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем.			
‡ Ремиссия PDAI определяется как оценка PDAI < 7 и снижение оценки PDAI на ≥ 3 балла по сравнению с исходным уровнем.			
§ Клинический ответ определяется как снижение показателя mPDAI на ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем.			

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

#### Пациенты детского возраста

Европейское агентство лекарственных средств отсрочило обязательство по представлению результатов исследований ведолизумаба в одной или более подгруппах популяции пациентов детского возраста с язвенным колитом, болезнью Крона и паучитами (информацию о применении у детей см. в разделе 4.2).

#### **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. Фармакокинетика ведолизумаба не изучалась у пациентов с резервуарным илеитом (паучитами), но ожидается, что она будет аналогична фармакокинетике у пациентов с активным язвенным колитом средней и тяжелой степени или болезнью 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 ±15,51) у пациентов с язвенным колитом и 26,8 мкг/мл (стандартное отклонение ±17,45) у пациентов с болезнью Крона. Начиная с 6-й недели пациентам вводили ведолизумаб в дозах 300 мг каждые восемь недель или каждые четыре недели. У пациентов с язвенным колитом средняя стационарная сывороточная концентрация составляла 11,2 мкг/мл (стандартное отклонение ±7,24) и 38,3 мкг/мл (стандартное отклонение ±24,43) соответственно. У пациентов с болезнью Крона средняя стационарная сывороточная концентрация составляла 13,0 мкг/мл (стандартное отклонение ±9,08) и 34,8 мкг/мл (стандартное отклонение ±22,55) соответственно.

#### *Распределение*

Результаты популяционных анализов фармакокинетики 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 анализов фармакокинетики, основанные на данных по внутривенному и подкожному введению показали, что клиренс ведолизумаба составляет примерно 0,162 л/день (через линейный путь элиминации), 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 анализов фармакокинетики у пациентов с язвенным колитом или болезнью Крона указывают на то, что возраст пациента не влияет на клиренс ведолизумаба. Не ожидается, что возраст повлияет на клиренс ведолизумаба у пациентов с паучитами. Официальных исследований по изучению воздействия почечной или печеночной недостаточности на фармакокинетические характеристики ведолизумаба не проводилось.

### 5.3 Данные доклинической безопасности

Данные доклинических исследований не выявили особой опасности для человека в результате проведения традиционных исследований по фармакологической безопасности, токсичности многократных доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала, а также исследований токсического воздействия на репродуктивную функцию и развитие плода.

Долгосрочные исследования на животных для изучения канцерогенного потенциала ведолизумаба не проводились ввиду того, что модели с фармакологической чувствительностью к моноклональным антителам не существует. У видов с фармакологической чувствительностью (яванских макак) 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. Данные 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

Ввиду отсутствия результатов исследований совместимости, этот лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

### 6.3. Срок годности

3 года

Не применять по истечении срока годности.

После растворения инфузионный раствор необходимо использовать как можно скорее.

Восстановленный раствора во флаконе демонстрирует стабильность в течение 8 часов при температуре 2-8 °С. Разбавленный раствор в инфузионном пакете демонстрирует стабильность 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 °С или в течение 24 часов при температуре 2-8 °С. Данный 24-часовой период может включать хранение до 8 часов при температуре 2-8°C для восстановленного раствора во флаконе и до 12 часов при температуре 20-25°C для разбавленного раствора в инфузионном пакете, но остальное время 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°C-8°C)	20°C-25°C
Восстановленный раствор во флаконе	8 часов	Не хранить <sup>1</sup>
Разбавленный раствор для внутривенной инфузии	24 часа <sup>2,3</sup>	12 часов <sup>2</sup>

<sup>1</sup> На восстановление отводится не более 30 минут

<sup>2</sup>данный период предполагает немедленное разбавление восстановленного раствора с раствором 0.9% натрия хлорида и хранение только в инфузионном пакете. Любой период времени, в течение которого восстановленный раствор хранился во флаконе, должен быть учтен и вычтен из общего допустимого периода хранения раствора в инфузионном пакете.

<sup>3</sup>данный период может включать до 12 часов при температуре 20°C-25°C

#### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить в холодильнике при температуре 2 – 8°C в оригинальной упаковке для защиты от света.

Условия и сроки хранения восстановленного и разбавленного растворов препарата описаны в разделе 6.3.

Не замораживать и не встряхивать восстановленный или разбавленный инфузионный раствор!

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **6.5. Форма выпуска и упаковка**

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 медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона. Для контроля первого вскрытия на пачку наклеивают 2 защитные наклейки круглой формы 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 или работы с ним**

Не хранить неиспользованные части восстановленного или инфузионного раствора для повторного использования.

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

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Такеда Фарма А/С, Дания / Takeda Pharma A/S, Denmark

Delta Park 45, 2665 Vallensbæk Strand, Denmark

Представитель держателя РУ в РК:

Телефон: + 7 (727) 2444004

Электронная почта: [AE.AsiaCaucasus@takeda.com](mailto:AE.AsiaCaucasus@takeda.com)

#### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Республика Казахстан

ТОО «Такеда Казахстан»

050040 г. Алматы, ул. Шашкина, 44

Телефон: + 7 (727) 2444004

Электронная почта: [AE.AsiaCaucasus@takeda.com](mailto:AE.AsiaCaucasus@takeda.com)

### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

РК-ЛС-5№022402

### **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 03 октября 2016

Дата перерегистрации: 24 сентября 2021

### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>