

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
19.08.2016 року № 872
Реєстраційне посвідчення
№ UA/15405/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
27.12.2019 № 2694

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕНТИВІО®
(ENTYVIO®)

Склад:

діюча речовина: ведолізумаб;

1 флакон містить 300 мг ведолізумабу;

допоміжні речовини: L-гістидин, L-гістидину моногідрохлорид, L-аргініну гідрохлорид, сахароза, полісорбат 80.

Лікарська форма. Порошок для концентрату для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: білий або майже білий порошок або щільна маса.

Фармакотерапевтична група. Селективні імуносупресанти. Код АТХ L04A A33.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ведолізумаб є селективним кишечним імуносупресивним біологічним препаратом. Ведолізумаб являє собою гуманізовані моноклональні антитіла, які специфічно зв'язуються з інтегрином $\alpha 4\beta 7$, що експресується переважно на лімфоцитах класу Т-хелперів, які мають афінитет до тканин кишечнику. Зв'язуючись з $\alpha 4\beta 7$ цих лімфоцитів, ведолізумаб інгібує їх адгезію до адгезивних молекул адресину слизової оболонки кишечнику 1 (MAdCAM-1), проте не інгібує їхню адгезію до адгезивних молекул судинних клітин 1 (VCAM-1). MAdCAM-1 експресуються переважно на ендотеліальних клітинах кишечнику і відіграють принципово важливу роль у міграції Т-лімфоцитів до тканин шлунково-кишкового тракту. Ведолізумаб не зв'язується з інтегринами $\alpha 4\beta 1$ і $\alpha E\beta 7$ і не інгібує їхню функцію.

Інтегрин $\alpha 4\beta 7$ експресується у певної підгрупи лімфоцитів пам'яті класу Т-хелперів, які мігрують переважно у тканини шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та викликають запалення, характерне для виразкового коліту і хвороби Крона, що є хронічними запальними імунологічно опосередкованими захворюваннями ШКТ. Ведолізумаб зменшує запалення шлунково-кишкового тракту в пацієнтів з виразковим колітом та хворобою Крона. Інгібування взаємодії $\alpha 4\beta 7$ з MAdCAM-1 під дією ведолізумабу перешкоджає трансміграції у тканини кишечнику специфічних лімфоцитів пам'яті класу Т-хелперів через ендотелій судин в дослідженнях на тваринах та обумовлює оборотне 3-кратне збільшення вмісту цих клітин у периферичній крові. Мишачий прекурсор ведолізумабу зменшував запалення шлунково-кишкового тракту

при коліті у дослідженнях на тваринах з використанням експериментальної моделі виразкового коліту.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось

У здорових добровольців, у пацієнтів з виразковим колітом та у пацієнтів з хворобою Крона ведолізумаб не збільшує в периферичній крові вміст нейтрофілів, базофілів, еозинофілів, В-хелперів та цитотоксичних Т-лімфоцитів, лімфоцитів пам'яті класу Т-хелперів, моноцитів або клітин-кілерів, і при його застосуванні не спостерігалось лейкоцитозу.

Ведолізумаб не впливав на імунний нагляд та запалення в центральній нервовій системі (ЦНС) при експериментальному аутоімунному енцефаломієліті у дослідженнях на тваринах, що є експериментальною моделлю розсіяного склерозу. Ведолізумаб не впливав на імунну відповідь при антигенній стимуляції дерми та м'язів (див. розділ «Особливості застосування»). І навпаки, ведолізумаб пригнічував імунну відповідь на введення антигенів шлунково-кишкового тракту у здорових добровольців (див. розділ «Особливості застосування»).

У клінічних дослідженнях, де ведолізумаб застосовувався в дозах в діапазоні від 2 до 10 мг/кг, у пацієнтів спостерігалось насичення рецепторів $\alpha_4\beta_7$ на підгрупах циркулюючих лімфоцитів, які беруть участь в імунному нагляді у кишечнику, більш ніж на 95 %.

Ведолізумаб не впливав на міграцію $CD4^+$ і $CD8^+$ клітин у ЦНС, що підтверджується відсутністю змін співвідношення $CD4^+/CD8^+$ у лікворі за результатами порівняння до та після введення ведолізумабу здоровим добровольцям. Ці дані узгоджуються з результатами досліджень на тваринах, що не виявили жодних ефектів препарату щодо імунного нагляду в ЦНС.

Імуногенність. Під час лікування препаратом Ентивіо® можуть вироблятися антитіла до ведолізумабу, більшість з яких є нейтралізуючими. Формування антитіл до ведолізумабу пов'язано з підвищеним кліренсом ведолізумабу та більш низькими показниками клінічної ремісії.

Реакції, пов'язані з інфузією після застосування ведолізумабу, спостерігались у пацієнтів з антитілами до ведолізумабу.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика ведолізумабу після однократного та багаторазового введення препарату вивчалася у здорових добровольців та у пацієнтів з активним перебігом виразкового коліту помірного або тяжкого ступеня або хворобою Крона.

У пацієнтів, яким вводили ведолізумаб у дозі 300 мг у вигляді 30-хвилинної інфузії на тижні 0 та 2, середні концентрації в сироватці крові на тижні 6 становили 27,9 мкг/мл (стандартне відхилення [CV] \pm 15,51) при виразковому коліті та 26,8 мкг/мл (CV \pm 17,45) при хворобі Крона. Починаючи з тижня 6, пацієнти отримували 300 мг ведолізумабу кожні 8 тижнів або кожні 4 тижні. У пацієнтів з виразковим колітом середні концентрації в сироватці крові у рівноважному стані становили 11,2 мкг/мл (CV \pm 7,24) і 38,3 мкг/мл (CV \pm 24,43) відповідно. У пацієнтів з хворобою Крона середні концентрації в сироватці крові у рівноважному стані становили 13,0 мкг/мл (CV \pm 9,08) і 34,8 мкг/мл (CV \pm 22,55) відповідно.

Розподіл. Популяційні фармакокінетичні аналізи вказують на те, що об'єм розподілу ведолізумабу становить приблизно 5 літрів. Зв'язування ведолізумабу з білками плазми крові не оцінювалось. Ведолізумаб – це терапевтичні моноклональні антитіла, і його зв'язування з білками плазми крові не очікується.

Ведолізумаб не проникає через гематоенцефалічний бар'єр після внутрішньовенного введення. У здорових добровольців ведолізумаб після внутрішньовенного введення у дозі 450 мг не виявлявся у лікворі.

Виведення. Популяційні фармакокінетичні аналізи вказують на те, що загальний кліренс ведолізумабу становить приблизно 0,157 л/добу і час напіввиведення з сироватки крові – 25 днів. Точний шлях виведення ведолізумабу з організму невідомий. Популяційні фармакокінетичні аналізи вказують на те, що низький вміст альбуміну, більша маса тіла та попереднє лікування лікарськими засобами з групи антитіл до фактора некрозу пухлин (ФНП) можуть прискорювати кліренс ведолізумабу, однак вираженість цих ефектів не розцінюється як клінічно значуща.

Лінійність. Ведолізумаб демонстрував лінійну фармакокінетику при концентраціях в сироватці крові вище 1 мкг/мл.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного добу

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного добу

Особливі групи пацієнтів. Згідно із популяційними фармакокінетичними аналізами, вік не впливає на кліренс ведоліумабу у пацієнтів із виразковим колітом та хворобою Крона. Формальні дослідження щодо впливу ниркової або печінкової недостатності на фармакокінетику ведоліумабу не проводились.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування активного перебігу неспецифічного виразкового коліту помірної та тяжкої форми у дорослих пацієнтів при відсутності адекватної відповіді, втраті відповіді або непереносимості стандартної терапії або антагоністів фактору некрозу пухлини альфа (ФНП- α).
- Лікування активного перебігу хвороби Крона помірної та тяжкої форми у дорослих пацієнтів при відсутності адекватної відповіді, втраті відповіді або непереносимості стандартної терапії або антагоністів фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- α).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату.

Активний перебіг тяжких інфекцій, таких як туберкульоз, сепсис, цитомегаловірус, лістеріоз та опортуністичні інфекції, зокрема прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛІ) (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії не проводились.

Досліджували сумісне застосування ведоліумабу з кортикостероїдами, імуномодуляторами (азатиоприн, 6-меркаптопурин та метотрексат) та аміносаліцилатами у дорослих пацієнтів із виразковим колітом та хворобою Крона. Згідно з популяційним фармакокінетичним аналізом сумісне застосування ведоліумабу з даними лікарськими засобами не мало клінічно значущого впливу на фармакокінетику ведоліумабу. Не проводилися дослідження впливу ведоліумабу на фармакокінетику препаратів, які застосовували сумісно.

Вакцинація.

Слід з обережністю застосовувати живі вакцини, зокрема живі вакцини для перорального застосування, сумісно з препаратом Ентивіо® (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Ведоліумаб слід застосовувати у медичних установах, забезпечених обладнанням для надання невідкладної медичної допомоги у разі виникнення гострих реакцій гіперчутливості, включаючи анафілаксію. Відповідний моніторинг та медичні заходи повинні бути доступні для негайного застосування при введенні препарату Ентивіо®.

Слід наглядати за пацієнтами протягом кожного інфузійного введення препарату. При перших двох введеннях необхідно спостерігати протягом приблизно 2 годин після завершення інфузії щодо ознак та симптомів тяжких реакцій гіперчутливості. При наступних введеннях препарату слід спостерігати за пацієнтами протягом 1 години після завершення інфузії.

Реакції, пов'язані з інфузією.

У ході клінічних досліджень повідомлялось про розвиток реакцій, пов'язаних з інфузією, та реакцій гіперчутливості, в основному від легкого до помірного ступеня тяжкості (див. розділ «Побічні реакції»).

При розвитку тяжких реакцій, пов'язаних з інфузією, анафілактичних реакцій або інших тяжких реакцій слід негайно припинити застосування препарату Ентивіо® та розпочати відповідну терапію (наприклад, епінефрином або антигістамінними препаратами) (див. розділ «Протипоказання»).

При розвитку пов'язаних з інфузією реакцій легкого або помірного ступеня тяжкості слід зменшити швидкість інфузії або припинити введення препарату та розпочати відповідну терапію. Після зникнення легких або помірних реакцій, пов'язаних з інфузією, інфузійне

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дощу

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дощу

введення препарату можна відновити. Лікарям потрібно розглянути необхідність попередньої терапії (наприклад, антигістамінними препаратами, гідрокортизоном та/або парацетамолом) перед наступною інфузією пацієнтам із реакціями, пов'язаними з інфузією ведолізумабу, від легкого до помірного ступеня тяжкості в анамнезі для мінімізації ризиків (див. розділ «Побічні реакції»).

Інфекції.

Ведолізумаб є селективним кишечним антагоністом інтегрину, що не має визначеної системної імуносупресивної активності.

Лікарі повинні брати до уваги потенційно підвищений ризик опортуністичних інфекцій або інфекцій, для яких кишечник є захисним бар'єром (див. розділ «Побічні реакції»).

Лікування препаратом Ентивіо® не слід починати у пацієнтів із активним перебігом тяжких інфекцій до моменту, поки інфекції не будуть контрольованими. Лікарям слід розглянути можливість утримання від лікування препаратом пацієнтів, у яких спостерігається розвиток тяжких інфекцій при тривалому застосуванні препарату Ентивіо®. Слід проявляти обережність у разі можливості застосування ведолізумабу пацієнтам із контрольованою хронічною тяжкою інфекцією або повторними тяжкими інфекціями в анамнезі. Слід ретельно спостерігати за інфекціями до початку, під час та при закінченні лікування препаратом. Препарат Ентивіо® протипоказано застосовувати пацієнтам із активним туберкульозом (див. розділ «Протипоказання»). Перед початком терапії ведолізумабом пацієнтів потрібно перевірити щодо наявності туберкульозу згідно із місцевою практикою. У разі діагностування латентного туберкульозу слід розпочати відповідне протитуберкульозне лікування згідно із місцевими рекомендаціями до початку терапії ведолізумабом. Пацієнтам, у яких діагностували туберкульоз під час терапії ведолізумабом, слід припинити дану терапію до моментувиліковування інфекції.

Застосування деяких антагоністів інтегрину та деяких імунодепресантів системного застосування асоціювалось із розвитком прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ), яка є рідкісною опортуністичною інфекцією, спричиненою вірусом Джона Канінгема (JC), що часто призводить до летального наслідку. Завдяки зв'язуванню з $\alpha 4 \beta 7$ -інтегрином, який в основному експресується на поверхні лімфоцитів кишечнику, ведолізумаб чинить імунодепресивну дію, специфічну для кишечнику. Незважаючи на те, що системний імунодепресивний ефект не спостерігався у здорових добровольців, вплив на функцію імунної системи у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечнику невідомий.

Лікарі повинні спостерігати за пацієнтами, що приймають ведолізумаб, щодо розвитку або загострення неврологічних ознак та симптомів, зазначених у медичній літературі, та направити пацієнта до лікаря-невролога у разі їх виникнення. Пацієнтам необхідно надати картку-попередження з інформацією про безпеку (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У разі підозри на розвиток ПМЛ слід утриматися від лікування ведолізумабом. При підтвердженні ПМЛ слід відмінити застосування препарату.

Злоякісні новоутворення.

Пацієнти із виразковим колітом та хворобою Крона мають підвищений ризик виникнення злоякісних новоутворень. Імуномодельючі лікарські засоби можуть підвищити ризик розвитку злоякісних новоутворень (див. розділ «Побічні реакції»).

Біологічні препарати.

Клінічні дослідження щодо застосуванням ведолізумабу пацієнтам, які раніше отримували лікування наталізумабом або ритуксимабом, відсутні. Слід проявляти обережність при застосуванні препарату Ентивіо® таким пацієнтам.

Пацієнтам, які раніше застосовували наталізумаб, зазвичай слід зачекати мінімум 12 тижнів до початку терапії препаратом Ентивіо®, якщо інше не показано за клінічним станом пацієнта.

Дані клінічних досліджень щодо сумісного застосування ведолізумабу з біологічними імуносупресантами невідомі. Тому застосування препарату Ентивіо® таким пацієнтам не рекомендується.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Живі пероральні вакцини.

Під час плацебо-контрольованих досліджень із залученням здорових добровольців разова доза 750 мг ведоліумабу не знижувала рівень захисного імунітету до вірусу гепатиту В у пацієнтів, яким застосували рекомбінантну вакцину поверхневого антигену вірусу гепатиту В трьома дозами внутрішньом'язово. Пацієнти, які приймали ведоліумаб, мали нижчий рівень сероконверсії після застосування інактивованої пероральної вакцини проти холери. Вплив на інші вакцини для перорального та назального застосування невідомий. Всім пацієнтам рекомендовано пройти вакцинацію згідно із поточними рекомендаціями щодо вакцинацій до початку терапії препаратом Ентивіо®. Пацієнтам, які приймають ведоліумаб, можна продовжувати отримувати інактивовані вакцини. Дані щодо вторинної передачі інфекції живими вакцинами у пацієнтів, які застосовують ведоліумаб, відсутні. Вакцину проти грипу необхідно застосовувати ін'єкційно згідно зі встановленою клінічною практикою. Інші живі вакцини можна сумісно застосовувати з ведоліумабом тільки тоді, коли користь переважає потенційний ризик.

Індукція ремісії при хворобі Крона.

Індукція ремісії при хворобі Крона у деяких пацієнтів може тривати приблизно 14 тижнів. Причини цього повністю невідомі і, ймовірно, пов'язані з механізмом дії. Це слід брати до уваги, особливо пацієнтам із тяжким перебігом захворювання, які не отримували терапію антагоністами ФНП-а на попередніх етапах.

Субгруповий аналіз, проведений під час клінічних досліджень, показав, що ведоліумаб є менш ефективним при індукції ремісії при хворобі Крона у пацієнтів, які не отримують супутню терапію кортикостероїдами, ніж у пацієнтів, які її отримують (незважаючи на сумісне застосування імуномодуляторів).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку.

Жінкам репродуктивного віку рекомендується застосовувати ефективні методи контрацепції для запобігання вагітності та продовжити їх застосування щонайменше протягом 18 тижнів після останнього введення препарату Ентивіо®.

Вагітність.

Дані щодо застосування ведоліумабу вагітним жінкам обмежені. Дослідження на тваринах не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив на репродуктивну токсичність. Препарат Ентивіо® слід застосовувати у період вагітності, коли користь від застосування переважає потенційний ризик для матері та дитини.

Годування груддю.

Ведоліумаб був виявлений в грудному молоці. Вплив ведоліумабу на немовлят невідомий. При застосуванні ведоліумабу жінкам, які годують груддю, необхідно враховувати користь терапії для матері та потенційні ризики для немовляти.

Фертильність.

Дані щодо впливу ведоліумабу на фертильність людини невідомі. Вплив на фертильність представників чоловічої та жіночої статі у тварин формально не досліджували.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат Ентивіо® має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами, оскільки у невеликої кількості пацієнтів повідомлялось про випадки запаморочення.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Ентивіо® призначений тільки для внутрішньовенного застосування. Препарат має бути відновлений та розведений перед застосуванням (див. інструкцію з розведення нижче). Ентивіо® слід вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії не менше ніж протягом 30 хвилин. Слід спостерігати за станом пацієнта під час та після інфузії (див. розділ «Особливості застосування»).

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Лікування препаратом Ентівіо® слід розпочинати та проводити під наглядом лікаря, який спеціалізується на діагностиці та лікуванні виразкового коліту або хвороби Крона. Пацієнтам слід надати інструкцію для медичного застосування лікарського засобу та картку-попередження пацієнта.

Виразковий коліт. Рекомендована доза становить 300 мг препарату Ентівіо® у вигляді внутрішньовенної інфузії. Рекомендується введення на 0, 2 та 6 тижнях, після цього – кожні 8 тижнів. Пацієнтам з виразковим колітом слід припинити терапію препаратом, якщо до 10 тижня лікування не спостерігається терапевтичного ефекту (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Деякі пацієнти, у яких спостерігається зниження відповіді на лікування, можуть отримати користь від збільшення частоти застосування препарату у дозі 300 мг – кожні 4 тижні.

Пацієнтам, у яких спостерігається відповідь на лікування препаратом Ентівіо®, слід знизити дозу та/або припинити терапію кортикостероїдами відповідно до стандартів лікування.

Відновлення терапії. У разі, коли терапію препаратом було призупинено і є необхідність її відновлення, можна розглянути застосування препарату Ентівіо® кожні 4 тижні (див. розділ «Фармакодинаміка»). Під час клінічних досліджень повідомлялось про призупинення терапії до 1 року. При відновленні терапії ефективність препарату відновлювалась без підвищення частоти побічних явищ або реакцій на інфузію (див. розділ «Побічні реакції»).

Хвороба Крона. Рекомендована доза становить 300 мг препарату Ентівіо® у вигляді внутрішньовенної інфузії. Рекомендується введення на 0, 2 та 6 тижнях, після цього – кожні 8 тижнів. Пацієнти з хворобою Крона, які не відповідають на терапію, можуть отримати ефект від введення препарату на 10 тижні лікування (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнтам, у яких спостерігається відповідь на лікування, рекомендовано продовжувати лікування кожні 8 тижнів починаючи, з 14 тижня терапії. Пацієнтам з хворобою Крона слід припинити терапію препаратом, якщо до 14 тижня не спостерігається ознак терапевтичного ефекту (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Деякі пацієнти, у яких спостерігається зниження відповіді на лікування, можуть отримати користь від збільшення частоти застосування препарату у дозі – 300 мг кожні 4 тижні.

Пацієнтам, у яких спостерігається відповідь на лікування препаратом Ентівіо®, слід знизити дозу та/або припинити терапію кортикостероїдами відповідно до стандартів лікування.

Відновлення терапії. У разі, коли терапію препаратом було призупинено і є необхідність її відновлення, можна розглянути застосування препарату Ентівіо® кожні 4 тижні. Під час клінічних досліджень повідомлялось про призупинення терапії до 1 року. При відновленні терапії ефективність препарату відновлювалась без підвищення частоти побічних явищ або реакцій на інфузію (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти літнього віку не потребують коригування дози. Популяційний аналіз даних показав відсутність впливу віку на фармакокінетичні параметри.

Пацієнти з нирковою або печінковою недостатністю. Застосування препарату Ентівіо® не досліджували у даних групах пацієнтів. Спеціальні рекомендації щодо дозування відсутні.

Інструкція з розведення.

1. Приготування розчину Ентівіо® для внутрішньовенного введення проводиться з дотриманням стерильності.
2. Видалити захисний ковпачок з флакона та обробити резинову пробку проспиртованим тампоном. Приготувати відновлений розчин ведоліумабу, використовуючи 4,8 мл стерильної води для ін'єкцій кімнатної температури (20 – 25 °C), за допомогою шприца з голкою розміром 21 – 25.
3. Вставити голку шприца у центральну частину гумової пробки флакона. Струмінь рідини слід спрямовувати на стінку флакона для уникнення надмірного спінювання розчину.
4. Обережно круговими рухами перемішувати вміст флакона протягом 15 секунд. Не можна струшувати та перевертати флакон.
5. Слід залишити флакон на 20 хвилин при кімнатній температурі (20 – 25 °C) для відновлення та осідання піни у разі її утворення. Флакон можна обережно повертати круговими рухами для перевірки повного розчинення препарату протягом цього часу. Якщо

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

препарат повністю не розчинився протягом 20 хвилин, потрібно залишити його ще на 10 хвилин.

6. Перед подальшим розведенням відновлений розчин слід візуально перевірити на наявність твердих часток та/або зміну кольору (знебарвлення). Розчин повинен бути прозорим або опалесцентним, від безбарвного до світло-жовтого кольору, вільним від видимих часток. Відновлений розчин з невідповідними кольоровими характеристиками та видимими твердими частками застосовувати не можна.

7. Після досягнення розчинення слід обережно перевернути флакон 3 рази.

8. негайно набрати 5 мл (300 мг) відновленого препарату Ентівіо[®], використовуючи шприц з голкою розміром 21 – 25.

9. Додати 5 мл (300 мг) відновленого препарату Ентівіо[®] до інфузійного пакета з 250 мл 0,9 % розчину хлориду натрію (немає необхідності видаляти 5 мл 0,9 % розчину хлориду натрію з інфузійного пакета перед додаванням препарату Ентівіо[®]). Не можна додавати будь-які інші лікарські засоби до розведеного розчину препарату Ентівіо[®] або до системи для внутрішньовенного вливання. Необхідно застосувати розчин для інфузій протягом 30 хвилин.

Після приготування відновленого розчину його слід використати негайно. Не можна зберігати відновлений розчин або розведений розчин для інфузій для повторного застосування. Флакон з препаратом призначений тільки для одноразового використання. Будь-який невикористаний препарат або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Діти. Безпека та ефективність застосування ведолізумабу дітям до 17 років включно не встановлена. Відповідні дані відсутні.

Передозування.

Під час клінічних досліджень застосовувались дози до 10 мг/кг, що приблизно в 2,5 рази перевищує рекомендовану дозу. Дозолімітуюча токсичність у клінічних дослідженнях не спостерігалась.

Побічні реакції.

Застосування ведолізумабу досліджували під час трьох плацебо-контрольованих клінічних досліджень із залученням пацієнтів із виразковим колітом (дослідження GEMINI I) та хворобою Крона (GEMINI II та III). Під час двох контрольованих досліджень (GEMINI I та II) із залученням 1434 пацієнтів, які отримували ведолізумаб у дозі 300 мг на тижні 0 та тижні 2, а потім кожні 8 або 4 тижні з тижня 6 протягом періоду до 52 тижнів, та із залученням 297 пацієнтів, які отримували плацебо у період до 52 тижнів, повідомлялось про розвиток побічних реакцій у 84 % пацієнтів, які отримували ведолізумаб, та у 78 % пацієнтів плацебо-групи. Протягом 52 тижнів серйозні побічні реакції виникали у 19 % пацієнтів, які приймали ведолізумаб, та у 13 % пацієнтів плацебо-групи. При застосуванні ведолізумабу кожні 8 тижнів та кожні 4 тижні спостерігався подібний рівень побічних ефектів у клінічних дослідженнях фази 3. У зв'язку з розвитком побічних реакцій припинили лікування 9 % пацієнтів, які приймали ведолізумаб, та 10 % пацієнтів плацебо-групи. Під час сукупних досліджень GEMINI I та II у ≥ 5 % пацієнтів спостерігались такі побічні реакції як нудота, назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, артралгія, гіпертермія, втома, головний біль, кашель. У 4 % пацієнтів, які застосовували ведолізумаб, повідомлялось про розвиток реакцій, пов'язаних з інфузією.

У ході меншого за тривалістю (10-тижневого) плацебо-контрольованого індукційного дослідження GEMINI III побічні реакції були подібними до тих, що спостерігалися під час тривалих 52-тижневих клінічних досліджень, та виникали з меншою частотою.

В іншому дослідженні 279 пацієнтів приймали ведолізумаб на тижні 0 та 2, пізніше застосовували плацебо до 52 тижня. У 84 % цих пацієнтів виникали побічні реакції, а у 15 % – серйозні побічні реакції.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Пацієнти (n=1822), що були попередньо залучені до фази 2 та 3, були включені до відкритого дослідження ведолізумабу, що триває, та отримували ведолізумаб у дозі 300 мг кожні 4 тижні.

Нижче наводяться побічні реакції, про які повідомлялося в клінічних дослідженнях та під час постмаркетингового застосування, за класами систем органів.

Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) та дуже рідко ($< 1/10000$).

Інфекції та інвазії.

Дуже часто: назофарингіт.

Часто: бронхіт, гастроентерит, інфекції верхніх дихальних шляхів, грип, синусит, фарингіт.

Нечасто: інфекції дихальних шляхів, вульвовагінальний кандидоз, кандидоз порожнини рота, оперізуючий герпес.

Дуже рідко: пневмонія.

З боку імунної системи.

Дуже рідко: анафілактичні реакції, анафілактичний шок.

З боку нервової системи.

Дуже часто: головний біль.

Часто: парестезія.

З боку органів зору.

Дуже рідко: нечіткість зору.

З боку судинної системи.

Часто: артеріальна гіпертензія.

З боку дихальної системи.

Часто: орофарингеальний біль, закладеність носу, кашель.

З боку травної системи.

Часто: анальний абсцес, анальна тріщина, нудота, диспепсія, запор, здуття живота, метеоризм, геморої.

З боку шкіри та підшкірних тканин.

Часто: висип, свербіж, екзема, еритема, нічна пітливість, акне.

Нечасто: фолікуліт.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

Дуже часто: артралгія.

Часто: м'язові спазми, біль у спині, м'язова слабкість, втома, біль у кінцівках.

Загальні розлади та зміни в місці введення.

Часто: гіпертермія.

Нечасто: реакція в місці інфузії (включаючи біль у місці інфузії, подразнення в місці інфузії), реакції, пов'язані з інфузією, озноб, відчуття холоду.

Опис окремих побічних реакцій.

Реакції, пов'язані з інфузією. У ході контрольованих досліджень GEMINI I та II, у 4 % пацієнтів, які застосовували ведолізумаб, та у 3 % пацієнтів плацебо-групи спостерігались побічні реакції, які були визначені як реакції, пов'язані з інфузією (див. розділ «Особливості застосування»). Жодна з реакцій, пов'язаних з інфузією, не спостерігалась частіше ніж 1 %. Більшість реакцій на інфузію були від легкого до помірного ступеня тяжкості і у < 1 % випадків призводили до припинення лікування препаратом. Реакції, пов'язані з інфузією, загалом минали самостійно або із мінімальним втручанням після інфузії. Більшість реакцій спостерігались протягом перших 2 годин. Серед пацієнтів, у яких виникали реакції, пов'язані з інфузією, у пацієнтів, що приймали ведолізумаб, частіше виникали реакції протягом перших двох годин порівняно з пацієнтами плацебо-групи. Більшість реакцій, пов'язаних з інфузією, не були серйозними та виникали протягом першої години після закінчення інфузії. Повідомлялось про розвиток 1 серйозної побічної реакції у пацієнта із хворобою Крона під час другого інфузійного введення (відмічались такі симптоми, як задишка, бронхоспазм, кропив'янка, приливи, висип, підвищення артеріального тиску та серцевого ритму), яку було успішно врегульовано припиненням інфузії, застосуванням антигістамінних препаратів та внутрішньовенного застосування гідрокортизону. У пацієнтів, які отримували лікування

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

УЗГОДЖЕНО З МАТЕРІАЛАМИ
РЕЄСТРАЦІЙНОГО ДОС'Є

ведолізумабом на тижні 0 та 2 з подальшим застосуванням плацебо, після втрати відповіді на лікування та відновлення терапії ведолізумабом не спостерігалось підвищення рівня розвитку реакцій, пов'язаних з інфузією.

Інфекції. У ході контрольованих досліджень GEMINI I та II рівень розвитку інфекцій був 0,85 на пацієнто-рік при застосуванні ведолізумабу та 0,70 у групі плацебо. Інфекції переважно включали назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, синусит та інфекції сечовивідних шляхів. Більшість пацієнтів продовжували прийом ведолізумабу після зникнення ознак інфекції.

Під час контрольованих досліджень GEMINI I та II рівень розвитку тяжких інфекцій був 0,07 на пацієнто-рік при застосуванні ведолізумабу та 0,06 у плацебо-групі. З часом не спостерігалось значного підвищення рівня розвитку тяжких інфекцій.

Тяжкі інфекції у пацієнтів, яким застосовували ведолізумаб під час контрольованих відкритих досліджень, включали туберкульоз, сепсис (іноді з летальним наслідком), сальмонельозну септицемію, лістеріозний менінгіт, цитомегаловірусний коліт.

Злоякісні новоутворення. Загалом результати клінічних досліджень не вказують на підвищений ризик злоякісних новоутворень при лікуванні ведолізумабом, проте кількість випадків злоякісних новоутворень була невеликою і тривалий вплив був обмеженим. Оцінка довгострокової безпеки триває.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дає змогу продовжувати контролювати баланс користі/ризиків застосування лікарського засобу. Фахівців в галузі охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності.

Термін придатності. 3 роки.

Доведена стабільність відновленого розчину у флаконі становить 8 годин при температурі від 2 до 8 °С. Доведена стабільність розведеного у 0,9 % розчині натрію хлориду препарату в інфузійному пакеті становить 12 годин при температурі від 20 до 25 °С або протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °С. Комбінована стабільність препарату Ентівіо® у флаконі та інфузійному пакеті з 0,9 % розчином натрію хлориду становить 12 годин при температурі від 20 до 25 °С або 24 години при температурі від 2 до 8 °С. 24-годинний термін зберігання може включати період перебування до 8 годин при температурі від 2 до 8 °С для відновленого розчину у флаконі та до 12 годин при температурі від 20 до 25 °С для розведеного розчину в інфузійному пакеті; години, що залишаються до досягнення періоду часу 24 години, інфузійний пакет повинен зберігатися у холодильнику (2 °С – 8 °С).

Не заморожувати відновлений розчин у флаконі або в інфузійному пакеті.

Стан розчину	Умови зберігання	
	2 – 8 °С	20 – 25 °С
Відновлений розчин	8 годин	Не зберігати ¹
Розведений препарат в 0,9 % розчині натрію хлориду	24 години ^{2,3}	12 годин ²

¹ До 30 хвилин для відновленого розчину.

² Мається на увазі, що відновлений розчин одразу розчиняють у 0,9 % розчині хлориду натрію і зберігають виключно у інфузійному пакеті. Час перебування відновленого розчину у флаконі слід віднімати від часу перебування розведеного розчину в інфузійному пакеті.

³ Цей період може включати зберігання до 12 годин при температурі від 20 до 25 °С.

Умови зберігання. Зберігати при температурі 2-8 °С в оригінальній упаковці. Зберігати в недоступному для дітей місці!

Несумісність. У зв'язку із відсутністю досліджень щодо сумісності даний препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Упаковка. Порошок для концентрату для розчину для інфузій у флаконі. По 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Делфарм Новара С.р.л., Італія/Delpharm Novara S.r.l., Italy.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Via Croza, 86-28065 Черано (НО), Італія/Via Croza, 86-28065 Cerano (NO), Italy.

Дата останнього перегляду



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Секрет узгодження
Таблиця Таблиця
Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє
21.10.2019 р.