

Листок-вкладыш - информация для пациента

ИВЛИЗИ®, 125 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий.**ИВЛИЗИ®**, 250 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Действующее вещество: дивозилимаб.

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Вы можете помочь, сообщая информацию о любых нежелательных реакциях, которые возникли в период применения лекарственного препарата (в том числе и о случаях его неэффективности).

Способ сообщения о нежелательных реакциях описан в разделе 4 листка-вкладыша.

Перед применением препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу или медицинской сестре.
- Если у Вас или Вашего ребенка возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат ИВЛИЗИ®, и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед применением препарата ИВЛИЗИ®.
3. Применение препарата ИВЛИЗИ®.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата ИВЛИЗИ®.
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

1. Что из себя представляет препарат ИВЛИЗИ®, и для чего его применяют

Препарат ИВЛИЗИ® содержит действующее вещество «дивозилимаб», относящееся к группе лекарственных средств, снижающих активность иммунной системы (иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты). Дивозилимаб – это белок, называемый «моноклональным антителом». Антитела действуют путем присоединения к специфическим мишеням в организме под названием CD20 на поверхности определенных разновидностей белых клеток крови, которые являются компонентами иммунной системы (так называемые В-лимфоциты). В процессе

патологической иммунной реакции эти клетки участвуют в развитии рассеянного склероза или системной склеродермии. Целенаправленно воздействуя на В-лимфоциты и устраняя их, препарат ИВЛИЗИ® помогает снизить их активность, и таким образом уменьшает вероятность развития обострения, облегчает симптомы, замедляет прогрессирование рассеянного склероза или системной склеродермии.

Показания к применению

- Препарат ИВЛИЗИ® применяется у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения рассеянного склероза с обострениями, который включает ремиттирующий рассеянный склероз и вторично-прогрессирующий рассеянный склероз с обострениями, с признаками активности заболевания по данным клинического обследования или данным визуализирующих методов обследования.
- Препарат ИВЛИЗИ показан к применению у пациентов в возрасте 16 лет и старше для лечения системной склеродермии (прогрессирующий системный склероз) при наличии у пациента кожных проявлений заболевания.

Что такое рассеянный склероз

Рассеянный склероз (РС) поражает центральную нервную систему, в частности нервы головного и спинного мозга. При РС иммунная система (защитная система организма) работает неправильно, атакуя защитный слой нервных клеток (называемый «миелиновой оболочкой») и вызывая воспаление. Разрушение миелиновой оболочки приводит к нарушению нормальной работы нервов.

Симптомы РС зависят от того, какая часть центральной нервной системы поражена, и могут включать затруднения при ходьбе и нарушение равновесия, слабость, онемение, двоение в глазах и нечеткость зрения, нарушение координации и заболевания мочевого пузыря.

При формах РС с обострениями у пациента наблюдаются повторные обострения симптомов (рецидивы). Симптомы могут возникать внезапно, в течение нескольких часов, или постепенно в течение нескольких дней. В перерывах между рецидивами наблюдается исчезновение или улучшение симптомов, однако повреждения могут накапливаться и приводить к стойкой нетрудоспособности.

Что такое системная склеродермия

Системная склеродермия (ССД) — это хроническое заболевание, при котором иммунная система вызывает воспаление соединительной ткани и приводит к поражению кожи, внутренних органов, сосудов и суставов. Причина ССД остается неизвестной. Центральное место в развитии заболевания занимает чрезмерная продукция белка, называемого коллагеном, определенными клетками. Избыток коллагена накапливается в коже и внутренних органах, приводя к утолщению

и уплотнению кожи и нарушениям функций пораженных органов. Симптомы ССД зависят от пораженного органа и могут включать боль в пальцах и изменение цвета кожи, изжогу, отеки, боль в суставах, затруднения глотания, выраженное уплотнение кожи и невозможность согнуть и разогнуть суставы пальцев до конца.

Способ действия препарата ИВЛИЗИ®

Препарат ИВЛИЗИ® присоединяется к специфическим В-клеткам – типу лейкоцитов, которые представляют собой часть иммунной системы и задействованы в РС и ССД. Препарат ИВЛИЗИ® присоединяется к этим специфическим В-клеткам, которые выступают в качестве его мишени, и удаляет их. Это уменьшает воспаление и атаки на миелиновую оболочку, снижает вероятность рецидива РС и замедляет прогрессирование рассеянного склероза. При системной склеродермии терапия препаратом ИВЛИЗИ® может приводить к уменьшению активности заболевания и замедлению или предотвращению прогрессирования патологических изменений. При формах РС с обострениями препарат ИВЛИЗИ® помогает значительно уменьшить количество атак (рецидивов) и значительно замедлить прогрессирование заболевания. Препарат ИВЛИЗИ® также значительно увеличивает вероятность отсутствия у пациента признаков активности заболевания (поражения головного мозга, рецидивов и ухудшения состояния здоровья).

Если улучшения не наступило или Вы, или Ваш ребенок чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

2. О чем следует знать перед применением препарата ИВЛИЗИ®

Противопоказания

Не применяйте препарат ИВЛИЗИ®:

- Если у Вас или Вашего ребенка аллергия на дивозилимаб или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша).
- Если у Вас или Вашего ребенка были тяжелые инфузионные реакции при применении моноклональных антител с угрозой для жизни в прошлом.
- Если у Вас или Вашего ребенка инфекция, включая туберкулез и активный вирусный гепатит В.
- Если Вам сообщили, что у Вас или Вашего ребенка тяжелое заболевание или нарушение иммунной системы, или Вы или Ваш ребенок принимаете иммуносупрессанты.
- Если у Вас или Вашего ребенка злокачественная опухоль.
- Если Вы беременны или кормите грудью.
- Если Ваш возраст или возраст Вашего ребенка менее 18 лет при лечении РС и менее 16 лет при лечении ССД.

- Если у Вас или Вашего ребенка ССД и форсированная жизненная емкость легких менее 40% от должной величины.

Если Вы не уверены, проконсультируйтесь с лечащим врачом до начала применения препарата ИВЛИЗИ®.

Особые указания и меры предосторожности

Перед применением препарата ИВЛИЗИ® проконсультируйтесь с лечащим врачом, если что-то из перечисленного относится к Вам или Вашему ребенку. Лечащий врач может отложить лечение препаратом ИВЛИЗИ® или принять решение о том, что Вам или Вашему ребенку противопоказано применение препарата ИВЛИЗИ®.

- **Инфузионные реакции.** Инфузионные реакции являются наиболее частой нежелательной реакцией препарата ИВЛИЗИ®. Немедленно сообщите лечащему врачу или медсестре, если у Вас или Вашего ребенка возникла инфузионная реакция (список инфузионных реакций см. в разделе 4). Инфузионные реакции могут развиваться в процессе инфузии или в течение 24 часов после инфузии. Для снижения риска развития инфузионной реакции лечащий врач будет назначать Вам или Вашему ребенку другие лекарственные препараты перед каждой инфузией препарата ИВЛИЗИ® (см. раздел 3) и тщательно наблюдать за Вашим состоянием или состоянием Вашего ребенка в процессе инфузии и в течение не менее 1 часа после ее окончания.
- **Реакции гиперчувствительности (тип аллергической реакции):** Реакции гиперчувствительности могут возникнуть во время любой инфузии препарата ИВЛИЗИ®, однако, как правило, они отсутствуют во время первой инфузии. Немедленно сообщите лечащему врачу о любых симптомах, возникших на фоне инфузии препарата ИВЛИЗИ®. Врач может приостановить инфузии препарата ИВЛИЗИ® и отменить его дальнейшее применение.
- **Инфекции.** Любая имеющаяся инфекция может усугубиться на фоне терапии препаратом ИВЛИЗИ®. Если у Вас или Вашего ребенка инфекция, лечащий врач может принять решение, что препарат ИВЛИЗИ® противопоказан, или отложить применение препарата до излечения от инфекции. Препарат ИВЛИЗИ® может повышать восприимчивость к инфекциям, в том числе к COVID-19. Это связано с тем, что иммунные клетки, которые выступают в качестве мишени препарата ИВЛИЗИ®, также помогают бороться с инфекцией. Инфекции могут быть серьезными и даже представлять угрозу для жизни. Если у Вас или Вашего ребенка наблюдается затрудненное глотание, препарат ИВЛИЗИ® может повышать риск тяжелой пневмонии.

Немедленно сообщите лечащему врачу или медсестре, если у Вас или Вашего ребенка возникли какие-либо из следующих признаков инфекции в течение или после лечения препаратом ИВЛИЗИ®:

- лихорадка или озноб;
- кашель, который не прекращается;
- герпес (например, герпес на губах, опоясывающий лишай или высыпания на гениталиях);
- другие признаки инфекции.

Немедленно сообщите лечащему врачу или медсестре, если Вы считаете, что рассеянный склероз ухудшается, или если Вы заметили какие-либо новые симптомы. Это необходимо из-за очень редкой и угрожающей жизни инфекции головного мозга, называемой «прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией» (ПМЛ), которая может вызывать симптомы, схожие с симптомами рассеянного склероза. ПМЛ может возникать у пациентов, принимающих такие лекарственные препараты, как препарат ИВЛИЗИ®, а также другие лекарственные препараты, используемые для лечения рассеянного склероза. Сообщите Вашему партнеру или лицу, осуществляющему уход, о лечении препаратом ИВЛИЗИ®. Они могут заметить симптомы ПМЛ, которые Вы не замечаете, такие как провалы в памяти, нарушение мышления, затруднения при ходьбе, потеря зрения, изменения манеры речи, которые, возможно, потребуется оценить лечащему врачу.

Немедленно сообщите лечащему врачу или медсестре, если Вы считаете, симптомы ССД ухудшаются, или если Вы заметили какие-либо новые симптомы.

Немедленно сообщите лечащему врачу или медсестре, если Вы или Ваш ребенок ранее переносили гепатит В или Вы или Ваш ребенок являетесь носителем вируса гепатита В. Это связано с тем, что такие лекарственные препараты, как препарат ИВЛИЗИ®, могут приводить к активации вируса гепатита В. Перед лечением препаратом ИВЛИЗИ® лечащий врач проверит, есть ли у Вас или Вашего ребенка риск инфекции гепатита В. Пациентам, которые ранее переносили гепатит В или являются носителями вируса гепатита В, необходимо сдать анализ крови, а также лечащий врач будет проводить мониторинг на предмет признаков инфекции гепатита В.

- **Отклонения в общем анализе крови, в частности, в виде снижения числа нейтрофилов.** Снижение уровня нейтрофилов (клетки крови) в общем анализе крови может возникнуть отсрочено после применения препарата ИВЛИЗИ® (до 4 недель после введения препарата) и сопровождаться повышенным риском инфекции. Лечащий врач может назначить общий анализ крови с определением уровня нейтрофилов при признаках и симптомах инфекции.
- **Лечение препаратами, угнетающими иммунную систему.** Перед началом применения препарата ИВЛИЗИ® врач может проверить состояние иммунной системы. Если у Вас или

Вашего ребенка есть другое заболевание, оказывающее влияние на иммунную систему, Вам или Вашему ребенку может быть противопоказано применение препарата ИВЛИЗИ®. Если Вы или Ваш ребенок принимали, принимаете или планируете принимать лекарственные препараты, оказывающие влияние на иммунную систему (такие как химиотерапевтические препараты, иммунодепрессанты, или другие лекарственные препараты для лечения РС или ССД), лечащий врач может отложить лечение препаратом ИВЛИЗИ® или отменить применение таких лекарственных препаратов до начала лечения препаратом ИВЛИЗИ®. Подробную информацию см. в разделе «Другие лекарственные препараты и препарат ИВЛИЗИ®».

- **Вакцинация.** Сообщите лечащему врачу, если Вы или Ваш ребенок недавно получали вакцину или можете ее получить в ближайшем будущем. Некоторые вакцины нельзя применять во время лечения препаратом ИВЛИЗИ® или в течение нескольких месяцев до или после применения препарата. Лечащий врач проверит, возможно ли проведение вакцинации, до, во время и после лечения препаратом ИВЛИЗИ®. У новорожденных и детей, матери которых получали препарат ИВЛИЗИ® во время беременности, необходима консультация педиатра перед проведением вакцинации. Из-за потенциального истощения пула В-клеток у новорожденных и детей, матери которых получали препарат ИВЛИЗИ® во время беременности, вакцинацию живыми или живыми ослабленными вакцинами рекомендуется отложить до восстановления пула В-клеток.
- **Малигнизация (риск развития злокачественных образований).** По литературным данным при применении anti-CD20-антител (класс препаратов, к которым относится препарат ИВЛИЗИ®) может быть повышен риск развития злокачественных образований, в том числе рака молочной железы. Несмотря на то, что в ходе клинических исследований ИВЛИЗИ® не выявлено повышенного риска злокачественных новообразований, до начала и во время терапии ИВЛИЗИ® необходимо проходить обследования для своевременного выявления рака молочной железы (скрининг) и других злокачественных опухолей. Если у Вас или Вашего ребенка злокачественное образование или ранее у Вас или Вашего ребенка диагностировали онкологическое заболевание или Вы или Ваш ребенок ранее переносили рак, лечащий врач может отложить лечение препаратом ИВЛИЗИ®.

Дети и подростки

Препарат ИВЛИЗИ® применяется у подростков в возрасте от 16 до 18 лет только для лечения системной склеродермии.

Препарат ИВЛИЗИ® противопоказан детям в возрасте до 18 лет с рассеянным склерозом и в возрасте до 16 лет с системной склеродермией поскольку эффективность и безопасность не

установлены (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты пожилого возраста

Эффективность и безопасность применения препарата ИВЛИЗИ® у пациентов с рассеянным склерозом в возрасте 65 лет и старше не изучались. Обратитесь к Вашему лечащему врачу, если Вам больше 65 лет.

Другие препараты и препарат ИВЛИЗИ®

Сообщите лечащему врачу о том, что Вы или Ваш ребенок принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты.

Сообщите лечащему врачу, если:

- Вы или Ваш ребенок принимали, принимаете или планируете принимать **лекарственные препараты, оказывающие влияние на иммунную систему** (такие как химиотерапевтические препараты, иммунодепрессанты или другие лекарственные препараты для лечения РС и ССД). Влияние этих лекарственных препаратов на иммунную систему в комбинации с препаратом ИВЛИЗИ® может быть чрезмерно сильным. Лечащий врач может отложить лечение препаратом ИВЛИЗИ® или отменить применение таких лекарственных препаратов до начала лечения препаратом ИВЛИЗИ®.

Если что-либо из вышеперечисленного относится к Вам или Вашему ребенку (или Вы не уверены), проконсультируйтесь с лечащим врачом до начала применения препарата ИВЛИЗИ®.

Беременность и грудное вскармливание

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.

- Препарат ИВЛИЗИ® может проникать через плаценту и оказывать влияние на Вашего ребенка.
- Не применяйте препарат ИВЛИЗИ® во время беременности, так как это противопоказано.
- Препарат ИВЛИЗИ® может проникать в грудное молоко. Не кормите грудью в течение лечения препаратом ИВЛИЗИ®.

Контрацепция для женщин

Если Вы можете забеременеть, Вам следует использовать эффективный метод контрацепции во время лечения и в течение 12 месяцев после получения последней инфузии препарата ИВЛИЗИ®.

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

Влияние препарата ИВЛИЗИ® на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами не установлено.

Тем не менее, пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и при работе с движущимися механизмами.

Препарат ИВЛИЗИ® содержит натрий и сорбитол

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной дозе, т.е. по сути не содержит натрия.

Если у Вас непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к лечащему врачу перед применением данного лекарственного препарата.

3. Применение препарата ИВЛИЗИ®

Всегда применяйте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

Препарат ИВЛИЗИ® будет вводиться врачом или медсестрой, имеющими опыт применения данного лекарственного препарата. Вы или Ваш ребенок будете находиться под тщательным медицинским наблюдением в процессе применения данного препарата. Это связано с возможностью возникновения каких-либо нежелательных реакций. Препарат ИВЛИЗИ® вводится капельно в виде внутривенной инфузии.

Лекарственные препараты, которые будут применяться до препарата ИВЛИЗИ®

До начала применения препарата ИВЛИЗИ® Вам или Вашему ребенку будут назначены другие лекарственные препараты для предотвращения или снижения риска развития возможных нежелательных реакций, таких как инфузионные реакции (подробную информацию об инфузионных реакциях см. в разделах 2 и 4).

Перед каждой инфузией Вы или Ваш ребенок будете получать кортикостероид и антигистаминный препарат, а также лекарственные препараты для снижения температуры.

Как применяется препарат ИВЛИЗИ®

- Препарат ИВЛИЗИ® будет вводиться врачом или медсестрой. Он будет применяться в виде инфузии в вену (внутривенная инфузия или в/в инфузия).
- Вы или Ваш ребенок будете находиться под тщательным медицинским наблюдением в процессе инфузии и в течение не менее 1 часа после окончания инфузии препарата ИВЛИЗИ®. Это связано с возможностью возникновения каких-либо нежелательных реакций, таких как инфузионные реакции. В случае развития инфузионной реакции медицинский работник может замедлить, прервать или полностью прекратить инфузию в зависимости от серьезности

реакции (подробную информацию об инфузионных реакциях см. в разделах 2 и 4).

В какой дозе и как часто Вы будете применять препарат ИВЛИЗИ®

Вы или Ваш ребенок будете получать общую дозу препарата ИВЛИЗИ® для лечения РС и ССД 500 мг один раз в 6 месяцев.

- Первая доза препарата ИВЛИЗИ® 500 мг будет вводиться в виде 2 отдельных инфузий (по 250 мг каждая) с перерывом 2 недели. Каждая инфузия будет длиться приблизительно 2 часа 35 минут.
- Последующие дозы препарата ИВЛИЗИ® 500 мг будут вводиться в виде разовых инфузий. В зависимости от скорости последующих инфузий каждая инфузия будет длиться приблизительно 2 часа 45 минут.

Применение препарата ИВЛИЗИ® в течение более 12 месяцев для лечения ССД у взрослых и подростков в настоящее время не изучено.

Если Вам или Вашему ребенку ввели препарат ИВЛИЗИ® больше, чем следовало

При случайном превышении дозы препарата ИВЛИЗИ® необходимо немедленно прекратить инфузию и сразу сообщить об этом лечащему врачу.

Если Вы или Ваш ребенок пропустили инфузию препарата ИВЛИЗИ®

- Если Вы или Ваш ребенок пропустили инфузию препарата ИВЛИЗИ®, необходимо немедленно назначить новое введение. Не ждите следующей плановой инфузии.
- Для обеспечения максимальной эффективности препарата ИВЛИЗИ® важно вовремя получать каждую инфузию.

Если Вы или Ваш ребенок прекратили применение препарата ИВЛИЗИ®

- Важно продолжать лечение до тех пор, пока Вы или Ваш ребенок и Ваш лечащий врач считаете, что лекарственный препарат оказывает положительное действие.
- Некоторые нежелательные реакции могут быть связаны с низким числом В-клеток. После прекращения лечения препаратом ИВЛИЗИ® у Вас или Вашего ребенка могут сохраняться нежелательные реакции, пока число В-клеток не придет в норму. Число В-клеток постепенно увеличится до нормального значения. Это может занять от 6 месяцев до 2,5 лет, а в редких случаях – до нескольких лет.
- До начала применения любых других лекарственных препаратов сообщите лечащему врачу, когда Вы или Ваш ребенок получали последнюю инфузию препарата ИВЛИЗИ®.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу.

4. Возможные нежелательные реакции

Подобно всем лекарственным препаратам препарат ИВЛИЗИ® может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех. Большинство нежелательных реакций, которые возникают при применении препарата ИВЛИЗИ®, легкие или умеренные по степени тяжести, но некоторые могут быть серьезными и требовать лечения. Возможные нежелательные реакции перечислены ниже. Немедленно сообщите своему врачу или медсестре, если у Вас или Вашего ребенка возникли нежелательные реакции или они усилились.

При применении препарата ИВЛИЗИ® были зарегистрированы следующие нежелательные реакции, о которых необходимо немедленно сообщить лечащему врачу:

- **Инфузионные реакции**

Инфузионные реакции являются наиболее частой нежелательной реакцией препарата ИВЛИЗИ® (очень часто: могут возникать у более чем 1 из 10 человек). В большинстве случаев они представляют собой легкие реакции, однако могут развиваться и серьезные.

Немедленно сообщите лечащему врачу или медсестре, если у Вас или Вашего ребенка возникли какие-либо признаки или симптомы инфузионной реакции в процессе инфузии или в течение 24 часов после инфузии.

Симптомы могут включать в себя:

- повышение артериального давления;
- учащенное сердцебиение;
- озноб;
- лихорадка (повышение температуры тела);
- тремор (дрожь конечностей);
- головная боль;
- сыпь;
- пульсация в височных областях;
- жжение в груди;
- тошнота;
- приливы жара;
- мышечные боли;
- зуд.

В случае инфузионной реакции Вам или Вашему ребенку будут назначены лекарственные препараты для их лечения, а также может потребоваться замедлить или остановить инфузию. После исчезновения реакции инфузию можно продолжить. Если инфузионная реакция угрожает жизни, лечащий врач может полностью прекратить лечение препаратом ИВЛИЗИ®.

- **Инфекции**

Препарат ИВЛИЗИ® может повышать восприимчивость к инфекциям. У пациентов, получающих препарат ИВЛИЗИ®, наблюдались следующие инфекции (часто: могут возникать не более чем у 1 из 10 человек):

- инфекции верхних дыхательных путей;
- инфекции нижних дыхательных путей;
- инфекции мочевыводящих путей.

Немедленно сообщите лечащему врачу или медсестре, если у Вас или Вашего ребенка возникли какие-либо из следующих признаков инфекции:

- лихорадка или озноб;
- кашель, который не прекращается;
- боли и/или дискомфорт при мочеиспускании, учащенное мочеиспускание, изменение цвета мочи.

Другие нежелательные реакции, которые могут наблюдаться при применении препарата ИВЛИЗИ®.

Очень часто (могут возникать у *более чем 1 человека из 10*):

- Изменение лабораторных показателей (анализов крови): снижение уровня клеток крови (лимфоцитов, нейтрофилов), которые помогают защищать организм от инфекции.

Часто (могут возникать *не более чем у 1 человека из 10*):

- Депрессия;
- Головная боль;
- Алопеция (выпадение волос);
- Изменения лабораторных показателей (анализов крови): снижение уровня клеток крови (лейкоцитов), уменьшение содержания эритроцитов и гемоглобина в крови (анемия), повышение скорости оседания эритроцитов, повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспаратаминотрансферазы, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы;
- Повышение артериального давления;
- Повышение температуры тела.

Нечасто (могут возникать *не более чем у 1 человека из 100*):

- Герпес (например, герпес на губах, опоясывающий лишай и генитальные язвы);
- Грибковое поражение (в том числе мочеполовой системы);
- Водянистый, жидкий или мягкий стул более трех раз в сутки (диарея);
- Медикаментозное поражение печени;
- Сыпь;

- Изменение лабораторных показателей (анализов крови): снижение уровня эритроцитов;
- Реакция в месте инъекции.

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у Вас или Вашего ребенка возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. К ним также относятся нежелательные реакции, не указанные в листке-вкладыше. Вы можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую (см. ниже). Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03.

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон : +375 (17) 242-00-29.

Факс: +375 (17) 242-00-29.

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконьыр, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235-135.

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz>

5. Хранение препарата ИВЛИЗИ®

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его.

Не применяйте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на картонной пачке и на маркировке флакона после «Годен до:». Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в защищённом от света месте. Не замораживать.

Перед применением препарат ИВЛИЗИ® необходимо развести. Разведение будет проводить медицинский работник. Лекарственный препарат рекомендуется использовать немедленно после разведения. Если раствор не был использован немедленно, ответственность за продолжительность и условия его хранения после вскрытия упаковки и до использования несет медицинский работник. Как правило, продолжительность хранения не должна превышать 24 часа при температуре от 2 до 8 °С или при комнатной температуре.

Не выбрасывайте (не выливайте) препарат в канализацию. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать (уничтожить) препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

6. Содержимое упаковки и прочие сведения

Препарат ИВЛИЗИ® содержит

Действующим веществом является дивозилимаб.

ИВЛИЗИ®, 125 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Каждый мл концентрата содержит 25,0 мг дивозилимаба.

Каждый флакон 5 мл содержит 125 мг дивозилимаба.

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются натрия ацетата тригидрат, сорбитол, L-метионин, уксусная кислота ледяная, вода для инъекций.

ИВЛИЗИ®, 250 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Каждый мл концентрата содержит 25,0 мг дивозилимаба.

Каждый флакон 10 мл содержит 250 мг дивозилимаба.

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются натрия ацетата тригидрат, сорбитол, L-метионин, уксусная кислота ледяная, вода для инъекций.

Препарат ИВЛИЗИ® содержит натрий и сорбитол (см. раздел 2).

Внешний вид препарата ИВЛИЗИ® и содержимое упаковки

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная от бесцветного до светло-желтого цвета жидкость.

По 5 или 10 мл препарата помещают во флакон из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, закупоренный бромбутиловой резиновой пробкой, с обкаткой алюминиевым колпачком с пластиковой крышечкой типа «flip-off».

На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем) помещают в пачку из картона, или по 1 флакону в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ с инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем) помещают в пачку из картона.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

Держатель регистрационного удостоверения

Российская Федерация

ООО «ПК-137»

124460, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, проезд 5557-й, д. 2

Тел.: +7 (812) 380-49-33.

Факс: +7 (812) 380-49-34.

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

Производитель

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1;

или

Российская Федерация

ООО «ПК-137»

124460, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, проезд 5557-й, д. 2.

За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения или держателю регистрационного удостоверения

Претензии потребителей в Российской Федерации, Республике Беларусь и Республике Казахстан

направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Тел.: +7 (812) 380-49-33.

Факс: +7 (812) 380-49-34.

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

Листок-вкладыш пересмотрен

Прочие источники информации

Подробные сведения о данном препарате содержатся на веб-сайте Союза <https://ees.eaeunion.org/>.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2025 № 6125
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

(линия отрыва или отреза)

Следующие сведения предназначены исключительно для медицинских работников:

Подробную информацию см. в ОХЛП.

Лечение пациентов с рассеянным склерозом препаратом ИВЛИЗИ® должно быть начато и проводиться под наблюдением опытного невролога.

Лечение пациентов с системной склеродермией препаратом ИВЛИЗИ® должно быть начато и проводиться под наблюдением опытного ревматолога.

Препарат предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.

Инфузию препарата ИВЛИЗИ® следует проводить под контролем опытного медицинского персонала. Соответствующее медицинское оборудование, включая доступ к оборудованию для оказания экстренной медицинской помощи, а также лекарственные средства, такие как эпинефрин (адреналин), антигистаминные препараты и глюкокортикоиды должны иметься в распоряжении для немедленного использования при возникновении тяжелых нежелательных явлений, например, тяжелых инфузионных и аллергических реакций.

Все пациенты должны находиться под наблюдением в течение минимум одного часа после окончания инфузии (см. подраздел «Инфузионные реакции»).

Премедикация для предотвращения инфузионных реакций при рассеянном склерозе (РС) и системной склеродермии (ССД)

Перед каждым введением препарата ИВЛИЗИ® с целью предотвращения и снижения степени тяжести развития инфузионных реакций следует проводить премедикацию.

Рекомендуется использование следующей схемы премедикации при РС и ССД:

1. взрослым пациентам вечером накануне планируемой инфузии и утром в день инфузии необходимо применение блокатора H1-гистаминовых рецепторов в сочетании с блокатором H2-гистаминовых рецепторов (например, цетиризин 10 мг в сочетании с фамотидином 20 мг);
для подростков от 16 до 18 лет используется сокращенная схема премедикации: вечером накануне планируемой инфузии и утром в день инфузии необходимо применение блокатора H1-гистаминовых рецепторов (например, цетиризин 10 мг);
2. приблизительно за 30–60 минут до проведения инфузии ИВЛИЗИ® необходимо выполнить внутривенное введение глюкокортикоидов (например, метилпреднизолон в дозе 100 мг);
3. далее необходимо выполнить внутримышечную инъекцию блокатора H1-гистаминовых рецепторов (например, хлоропирамин 20 мг);

4. затем перорально назначается антипиретик (например, парацетамол 1000 мг).

Также перед проведением внутривенной инфузии ИВЛИЗИ® необходимо употребление достаточного количества воды.

Режим дозирования

Взрослые

Рассеянный склероз

Рекомендуемая доза препарата ИВЛИЗИ® для лечения РС составляет 500 мг каждые 6 месяцев в виде внутривенной (в/в) инфузии.

Начальную дозу следует вводить в виде двух отдельных в/в инфузий: с первой инфузией вводят 250 мг препарата, затем через 2 недели вводят еще 250 мг препарата (см. Таблицу 1).

Все последующие дозы препарата ИВЛИЗИ в дальнейшем вводятся в виде однократной в/в инфузии в дозе 500 мг каждые 6 месяцев (см. Таблицу 1). Первую из последующих доз следует проводить через 6 месяцев после 1-ой инфузии начальной дозы.

Таблица 1. Схема дозирования препарата ИВЛИЗИ® при РС

Вводимая доза препарата ИВЛИЗИ®			Инструкция по проведению инфузии
Начальная доза 500 мг , разделенная на две инфузии*	1-я инфузия	250 мг в 200 мл	Начальная скорость введения препарата должна составлять 25 мл/час.
	2-я инфузия (через 2 недели после первой)	250 мг в 200 мл	При отсутствии инфузионных реакций через каждые 30 минут инфузии скорость может увеличиваться на 25 мл/час; Скорость инфузии не должна превышать 150 мл/час. Продолжительность инфузии около 2 часов 35 минут.
Последующие дозы 500 мг** , однократная инфузия каждые 6 месяцев	Однократная инфузия	500 мг в 400 мл	Начальная скорость введения препарата должна составлять 50 мл/час. При отсутствии инфузионных реакций через каждые 30 минут инфузии скорость

Вводимая доза препарата ИВЛИЗИ®			Инструкция по проведению инфузии
			<p>может увеличиваться на 50 мл/час каждые 30 минут.</p> <p>Скорость инфузии не должна превышать 200 мл/час.</p> <p>Продолжительность инфузии около 2 часа 45 минут.</p>

* Растворы для внутривенной инфузии готовят посредством разведения концентрата препарата ИВЛИЗИ® в инфузионном флаконе с 0,9% натрия хлорида до концентрации готового раствора 1,25 мг/мл.

** Первую последующую однократную инфузию следует вводить спустя 6 месяцев после инфузии 1-ой начальной дозы.

Минимальный интервал между каждой из доз ИВЛИЗИ® должен составлять не менее 5,5 месяцев.

При пропуске планового введения препарата ИВЛИЗИ® необходимо в кратчайшие сроки ввести препарат в рекомендуемой дозе, не дожидаясь следующего запланированного введения. График введений препарата ИВЛИЗИ® должен быть скорректирован с целью поддержания 6-месячного интервала между введениями.

Коррекция дозы не исследовалась и не рекомендована.

Системная склеродермия

Рекомендуемая доза препарата ИВЛИЗИ® для лечения ССД составляет 500 мг каждые 6 месяцев в виде в/в инфузии.

Начальную дозу следует вводить в виде двух отдельных в/в инфузий: с первой инфузией вводят 250 мг препарата, затем через 2 недели вводят еще 250 мг препарата (см. Таблицу 2).

Все последующие дозы препарата ИВЛИЗИ® в дальнейшем вводятся в виде однократной в/в инфузии в дозе 500 мг каждые 6 месяцев (см. Таблицу 2). Первую из последующих доз следует проводить через 6 месяцев после 1-ой инфузии начальной дозы. Применение препарата в течение более 12 месяцев для лечения ССД в настоящее время не изучено.

Таблица 2. Схема дозирования препарата ИВЛИЗИ® при ССД

Вводимая доза препарата ИВЛИЗИ®			Инструкция по проведению инфузии
Начальная доза	1-я инфузия	250 мг в 200 мл	Начальная скорость введения препарата должна составлять 25 мл/час.
500 мг,			

разделенная на две инфузии*	2-я инфузия (через 2 недели после первой)	250 мг в 200 мл	<p>При отсутствии инфузионных реакций через каждые 30 минут инфузии скорость может увеличиваться на 25 мл/час;</p> <p>Скорость инфузии не должна превышать 150 мл/час.</p> <p>Продолжительность инфузии около 2 часов 35 минут.</p>
Последующие дозы 500 мг** , однократная инфузия каждые 6 месяцев	Однократная инфузия	500 мг в 400 мл	<p>Начальная скорость введения препарата должна составлять 50 мл/час.</p> <p>При отсутствии инфузионных реакций через каждые 30 минут инфузии скорость может увеличиваться на 50 мл/час каждые 30 минут.</p> <p>Скорость инфузии не должна превышать 200 мл/час.</p> <p>Продолжительность инфузии около 2 часа 45 минут.</p>

* Растворы для внутривенной инфузии готовят посредством разведения концентрата препарата ИВЛИЗИ® в инфузионном флаконе с 0,9% натрия хлорида до концентрации готового раствора 1,25 мг/мл.

** Первую последующую однократную инфузию следует вводить спустя 6 месяцев после инфузии 1-ой начальной дозы.

Минимальный интервал между каждой из доз ИВЛИЗИ® должен составлять не менее 5,5 месяцев.

При пропуске планового введения препарата ИВЛИЗИ® необходимо в кратчайшие сроки ввести препарат в рекомендуемой дозе, не дожидаясь следующего запланированного введения. График введений препарата ИВЛИЗИ® должен быть скорректирован с целью поддержания 6-месячного интервала между введениями.

Коррекция дозы не исследовалась и не рекомендована.

Инфузионные реакции

Введение препарата ИВЛИЗИ® может сопровождаться развитием инфузионных реакций. В случае возникновения инфузионных реакций необходимо следовать указаниям, приведенным ниже.

Развитие инфузионных реакций у пациентов, получающих ИВЛИЗИ® может быть связано с высвобождением цитокинов и/или химических медиаторов. Симптомы инфузионных реакций могут развиваться во время любой инфузии, но наиболее часто они отмечаются во время первого введения препарата. Инфузионные реакции также могут развиваться в течение 24 часов после инфузии. Симптомы инфузионных реакций включали повышение артериального давления, тахикардия, озноб, повышение температуры тела, тремор, головная боль, сыпь, пульсация в височных областях, жжение в груди, тошнота, приливы, мышечные боли, зуд, и другие.

На фоне anti-CD20 терапии возможно развитие реакции гиперчувствительности. Инфузионные реакции могут быть клинически неотличимы от реакций острой гиперчувствительности 1-го типа (опосредованных IgE).

Контроль инфузионных реакций

При развитии тяжелых симптомов со стороны дыхательной системы (таких как бронхоспазм или эпизод обострения бронхиальной астмы) инфузия должна быть немедленно прекращена. Продолжать терапию в дальнейшем нельзя. После проведения симптоматического лечения пациент должен находиться под наблюдением до полного разрешения симптомов со стороны дыхательной системы, поскольку за первоначальным улучшением симптомов может последовать их ухудшение.

Жизнеугрожающие инфузионные реакции

Если во время инфузии возникли симптомы жизнеугрожающих или инвалидизирующих инфузионных реакций, таких как острая гиперчувствительность или острый респираторный дистресс-синдром, следует немедленно прекратить введение препарата ИВЛИЗИ®. Пациент должен получить соответствующее поддерживающее лечение. У таких пациентов применение препарата ИВЛИЗИ® следует отменить и не возобновлять в дальнейшем.

Тяжелые инфузионные реакции

При развитии тяжелой инфузионной реакции (например, сопровождающейся затруднением дыхания) или при одновременном появлении приливов, лихорадки и боли в горле, инфузию следует немедленно прервать. Пациенту необходимо провести симптоматическое лечение. Инфузию можно возобновить только после разрешения всех симптомов. Начальная скорость при возобновлении инфузии должна быть в два раза ниже, чем скорость инфузии на момент начала развития реакции.

Легкие и умеренные инфузионные реакции

При развитии легкой или умеренной инфузионной реакции (например, головной боли) скорость инфузии следует снизить до половины скорости на момент начала явления. Следует продолжать введение с данной сниженной скоростью в течение минимум 30 минут. В случае хорошей переносимости инфузии скорость введения можно увеличить в соответствии с изначальной скоростью введения.

После завершения инфузии

За пациентами необходимо тщательно наблюдать на предмет возникновения симптомов инфузионных реакций, как минимум, в течение одного часа после завершения инфузии.

Врач должен предупредить пациента о том, что развитие инфузионных реакций возможно в течение 24 часов после инфузии.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Эффективность и безопасность применения препарата ИВЛИЗИ® у пациентов с рассеянным склерозом в возрасте ≥ 65 лет не изучались.

Пациенты с нарушениями функции почек

Эффективность и безопасность применения препарата ИВЛИЗИ® у пациентов с нарушением функции почек отдельно не изучались. Так как ИВЛИЗИ® выводится путем катаболического расщепления до пептидов и аминокислот (почки не участвуют в процессе элиминации), предполагается, что изменение дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется.

Пациенты с нарушениями функции печени

Эффективность и безопасность применения препарата ИВЛИЗИ® у пациентов с нарушением функции печени отдельно не изучались. Так как дивозилимаб не метаболизируется в печени, предполагается, что изменение дозы у пациентов с нарушением функций печени не требуется.

Дети

Режим дозирования для подростков в возрасте от 16 до 18 лет для лечения ССД не отличается от режима дозирования для взрослых. Применение препарата в течение более 12 месяцев для лечения ССД у подростков в настоящее время не изучено.

Безопасность и эффективность применения препарата ИВЛИЗИ® у детей и подростков в возрасте до 16 лет с ССД на данный момент не установлены. Данные отсутствуют. Применение противопоказано.

Безопасность и эффективность применения препарата ИВЛИЗИ® при РС у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют. Применение противопоказано.

Правила приготовления и хранения раствора для инфузий

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях. Следует использовать стерильную иглу и шприц для приготовления раствора для инфузий препарата ИВЛИЗИ®. Препарат не содержит консервантов и предназначен только для однократного использования.

В концентрате препарата ИВЛИЗИ® допускается содержание мелкодисперсных прозрачных и/или отражающих свет частиц, что сопровождается усилением опалесценции. Концентрат нельзя использовать при изменении окраски или при наличии дискретных посторонних включений.

Введение раствора рекомендуется с использованием инфузионной системы со встроенным фильтром с диаметром пор 0,22 микрометров и менее.

Для разведения препарата ИВЛИЗИ® рекомендовано использование 0,9% раствор натрия хлорида.

Чтобы приготовить раствор для в/в введения, концентрат препарата ИВЛИЗИ® следует развести в инфузионном пакете, содержащем 0,9% раствор натрия хлорида в соотношениях 250 мг/200 мл или 500 мг/400 мл. Концентрация готового раствора должна составлять примерно 1,25 мг/мл.

Непосредственно перед инфузией содержимое инфузионного пакета должно иметь комнатную температуру. При наличии дискретных посторонних включений приготовленный раствор использовать нельзя.

Препарат ИВЛИЗИ® вводят только внутривенно (в/в) капельно через отдельный катетер. Вводить препарат ИВЛИЗИ® струйно или болюсно нельзя.

Передозировка

Специфического антидота не существует. При случайном превышении дозы препарата ИВЛИЗИ® необходимо немедленно прекратить инфузию и наблюдать за пациентом на предмет развития инфузионных реакций.

Несовместимость

Раствор препарата ИВЛИЗИ® исследовался в инфузионных растворах в упаковке из пластика и стекла. Изучение совместимости инфузионного раствора с системой для введения не проводилось. Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в «Правилах приготовления и хранения раствора для инфузий».

Срок годности (срок хранения)

ИВЛИЗИ[®], 250 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий – 2 года.

ИВЛИЗИ[®], 125 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий – 18 месяцев.

Приготовленный раствор

С точки зрения микробиологической чистоты раствор для инфузии следует использовать сразу после приготовления. В исключительных случаях готовый раствор может храниться не более 24 часов при температуре 2–8°C или при комнатной температуре. Если инфузию не удается завершить в указанный период, оставшийся в инфузионном пакете раствор следует уничтожить.