

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: 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.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, сорбитол (см. разделы 4.4.).

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.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, сорбитол (см. разделы 4.4.).

* Дивозилимаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, полученное с использованием культур клеток яичника китайского хомяка по технологии рекомбинантной ДНК.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная от бесцветного до светло-желтого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- Препарат ИВЛИЗИ показан к применению 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.
- Препарат ИВЛИЗИ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения заболеваний спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ), активных (с наличием одного или более эпизода в периоде наблюдения или анамнестически) или при необходимости перевода на применение ИВЛИЗИ по мнению врача.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение пациентов с рассеянным склерозом (РС) и заболеваниями спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) препаратом ИВЛИЗИ должно быть начато и проводиться под наблюдением опытного невролога.

Лечение пациентов с системной склеродермией (ССД) 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. раздел 4.4., 4.2., подраздел «Инфузионные реакции»).

Премедикация для предотвращения инфузионных реакций при РС, ССД и ЗСОНМ

Перед каждым введением препарата ИВЛИЗИ с целью предотвращения и снижения степени тяжести развития инфузионных реакций (см. раздел 4.4.) следует проводить премедикацию.

Рекомендуется использование следующей схемы премедикации при РС, ССД и ЗСОНМ:

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, метилпреднизолона 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 может увеличиваться на 50 мл/час каждые 30 минут. Скорость инфузии не должна превышать 200 мл/час. Продолжительность инфузии около 2 часа 45 минут.

* 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 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 может увеличиваться на 50 мл/час каждые 30 минут. Скорость инфузии не должна превышать 200 мл/час. Продолжительность инфузии около 2 часа 45 минут.

* 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.

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ)

Рекомендуемая доза препарата ИВЛИЗИ для лечения ЗСОНМ 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 3).

Все последующие дозы препарата ИВЛИЗИ в дальнейшем вводятся в виде однократной в/в инфузии в дозе 500 мг каждые 6 месяцев (см. Таблицу 3). Первую из последующих доз следует проводить через 6 месяцев после 1-ой инфузии начальной дозы. Применение препарата в течение более 24 месяцев для лечения ЗСОНМ в настоящее время не изучено.

Таблица 3. Схема дозирования препарата ИВЛИЗИ при ЗСОНМ

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 может увеличиваться на 50 мл/час каждые 30 минут. Скорость инфузии не должна превышать 200 мл/час. Продолжительность инфузии около 2 часа 45 минут.

* 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 (см. также раздел 4.4.).

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. Подробное описание симптомов, связанных с инфузионными реакциями см. в разделе 4.4.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста (старше 65 лет)

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

Пациенты с почечной недостаточностью

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 (см. раздел 5.2.).

Пациенты с печёночной недостаточностью

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 (см. раздел 5.2.).

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 (см. раздел 4.3).

Безопасность и эффективность применения препарата ИВЛИЗИ при РС и ЗСОНМ у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют. Применение противопоказано (см. раздел 4.3).

Способ применения

Внутривенно (в/в).

Препарат ИВЛИЗИ вводят только внутривенно капельно через отдельный катетер. Вводить препарат ИВЛИЗИ струйно или болюсно запрещено.

Инструкция по приготовлению и хранению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

Информация о совместимости лекарственного препарата представлена в разделе 6.2.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к дивозилимабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Жизнеугрожающие инфузионные реакции при применении моноклональных антител в анамнезе.
- ВИЧ-инфекция и инфекционные заболевания в активной фазе, включая туберкулез и активный вирусный гепатит В (см. раздел 4.4.).
- Тяжелая иммуносупрессия, включая обусловленную текущим иммуносупрессивным лечением (исключением является симптоматическое лечение глюкокортикоидами обострений рассеянного склероза) (см. раздел 4.4., подраздел «Лечение иммуносупрессивными препаратами до, во время и после терапии препаратом ИВЛИЗИ).
- Существующие злокачественные заболевания, за исключением пациентов с базальноклеточным раком кожи и онкологическими заболеваниями, для лечения которых используются anti-CD20-антитела.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Детский возраст до 18 лет для пациентов с РС или ЗСОНМ и до 16 лет для пациентов с ССД (см. раздел 4.1.).
- Пациенты с ССД, имеющие форсированную жизненную емкость легких менее 40 % от должной величины.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

В целях улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов следует регистрировать наименование и серию введенного препарата в медицинской документации.

Инфузионные реакции

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).

Рекомендации по премедикации для снижения частоты и тяжести инфузионных реакций приведены в разделе 4.2.

Контроль инфузионных реакций

Рекомендации по коррекции инфузии препарата пациентам, у которых развились жизнеугрожающие, тяжелые, умеренные или легкие инфузионные реакции, приведены в разделе 4.2., подраздел «Коррекция дозы».

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. У пациентов с застойной сердечной недостаточностью (класс III и IV по классификации Нью-Йоркской Ассоциации по изучению заболеваний сердца) в анамнезе применение препарата ИВЛИЗИ не изучалось.

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.

Реакции гиперчувствительности

В ходе контролируемых клинических исследований реакции гиперчувствительности при применении препарата ИВЛИЗИ не были выявлены.

Возможны затруднения при дифференциальной диагностике реакции гиперчувствительности и инфузионных реакций. Реакции гиперчувствительности могут возникнуть во время любой инфузии, однако, как правило, они отсутствуют во время первой инфузии. Если в ходе последующих инфузий усугубляются ранее наблюдавшиеся симптомы или возникают новые тяжелые симптомы, необходимо немедленно рассмотреть вероятность развития реакции гиперчувствительности. При подозрении на развитие реакции гиперчувствительности во время инфузии необходимо немедленно прекратить инфузию и не возобновлять в дальнейшем. Пациентам с установленной IgE-опосредованной гиперчувствительностью к препарату ИВЛИЗИ противопоказана терапия данным препаратом (см. раздел 4.3).

Инфекции

Препарат ИВЛИЗИ не должен применяться у пациентов с активными, серьезными инфекциями (например, туберкулез, сепсис и оппортунистические инфекции) или с тяжелой иммуносупрессией (например, значительно сниженное количество клеток CD4 или CD8). У пациентов с активной инфекцией применение препарата ИВЛИЗИ следует отложить до купирования инфекции (см. раздел 4.3).

Во время лечения препаратом ИВЛИЗИ могут возникнуть серьезные инфекции, включая смертельные случаи (наблюдаемые на терапии anti-CD20-антителами, в т.ч. окрелизумабом).

Частота летальных инфекций, о которых сообщалось во время лечения anti-CD20-антителами, сопоставима с частотой летальных инфекций в группе плацебо в других исследованиях у пациентов с рассеянным склерозом.

По литературным данным, терапия anti-CD20-антителами может быть связана с повышенным риском развития более тяжелой формы COVID-19, в том числе, с повышенным риском госпитализации.

Также следует учитывать, сопутствующие заболевания (диабет, сердечно-сосудистые заболевания), мужской пол, возраст старше 65 лет, прогрессирующее течение рассеянного склероза (РС) и высокая степень инвалидизации (EDSS > 6 баллов) являются дополнительными факторами у пациентов с РС, увеличивающими риск развития тяжелого коронавирусного заболевания COVID-19.

Пациенты с прогрессирующим течением РС и сложностями с глотанием могут иметь повышенный риск аспирационной пневмонии. ИВЛИЗИ может повышать риск более тяжелого течения пневмонии у данных пациентов. Необходимо принимать незамедлительные меры у пациентов при выявлении пневмонии.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

ПМЛ является оппортунистической вирусной инфекцией головного мозга, вызванной вирусом Джона Каннингема (JC), и обычно проявляется у пациентов с иммунодефицитом. Как правило, развитие ПМЛ приводит к летальному исходу или тяжелой инвалидизации. В ходе клинических исследований препарата ИВЛИЗИ случаев ПМЛ выявлено не было, тем не менее, JC-ассоциированная ПМЛ наблюдалась у пациентов, получавших терапию другими anti-CD20-антителами, а также другими препаратами для лечения рассеянного склероза. Развитие JC-ассоциированной ПМЛ было связано с такими факторами риска, как пожилой возраст, иммунодефицит и терапия несколькими иммуносупрессантами. При подозрении на ПМЛ следует приостановить терапию препаратом ИВЛИЗИ провести необходимую диагностическую оценку. При этом признаки ПМЛ могут выявляться в ходе МРТ еще до начала проявления клинических симптомов. Характерные симптомы ПМЛ многообразны, могут ухудшаться на протяжении от нескольких дней до нескольких недель, и включают в себя прогрессирующую слабость с одной стороны тела или «неуклюжесть» конечностей, нарушение зрения, перемены в мышлении, памяти и ориентации, приводящие к спутанности сознания и изменению личности. Данные признаки и симптомы могут быть сходны с проявлениями рецидива рассеянного склероза. При подтверждении диагноза ПМЛ необходимо полностью прекратить лечение и провести обследование пациента (анализ цереброспинальной жидкости методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие JC-вируса, МРТ, предпочтительно с контрастированием в динамике по сравнению с МРТ до лечения).

Реактивация гепатита В

У пациентов, получавших лечение anti-CD20-антителами, сообщалось о реактивации вируса гепатита В, в некоторых случаях приводившей к развитию фульминантного гепатита, печеночной недостаточности, летальному исходу.

Перед назначением препарата ИВЛИЗИ всем пациентам следует пройти скрининг на вирус гепатита В в соответствии с локальными руководствами. Препарат ИВЛИЗИ не следует применять пациентам с активным вирусом гепатита В (активная инфекция должна быть подтверждена положительными результатами определения поверхностного антигена (HBsAg) и антител к антигенам вируса гепатита В (HBcAb)). Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В (отрицательный результат анализа на HBsAg и положительный результат на HBcAb), а также носителям вируса гепатита В (положительный результат на HBsAg), следует проконсультироваться с гепатологом перед назначением препарата ИВЛИЗИ. В отношении таких пациентов необходимо проводить соответствующий

мониторинг и принимать меры по профилактике реактивации вируса гепатита В в соответствии с локальными стандартами.

Отсроченная нейтропения

На фоне терапии anti-CD20-антителами сообщалось о случаях позднего наступления нейтропении. Хотя в некоторых случаях развивалась нейтропения 3 или 4 степени, в большинстве случаев наблюдалась степень 1 или 2. О случаях позднего наступления нейтропении сообщалось по крайней мере через 4 недели после последней инфузии anti-CD20-антителами. У пациентов с признаками и симптомами инфекции рекомендуется измерение количества нейтрофилов в крови (см. раздел 4.8).

Лечение иммуносупрессантами до, во время и после терапии препаратом ИВЛИЗИ

При наличии других аутоиммунных заболеваний не рекомендуется одновременный прием ИВЛИЗИ и других иммуносупрессивных препаратов (таких, как препараты, изменяющие течение ревматоидного артрита, биологического и небιологического происхождения, микофенолата мофетила, циклофосфаида, азатиоприна, длительного приема глюкокортикоидов), за исключением глюкокортикоидов, назначаемых для симптоматического лечения обострений РС, в связи с повышенным риском развития серьезных инфекций, включая оппортунистические инфекции.

Назначать терапию препаратом ИВЛИЗИ после иммуносупрессивной терапии или иммуносупрессивную терапию после терапии препаратом ИВЛИЗИ следует с учетом того, что возможно перекрывание их фармакодинамических эффектов (см. раздел 5.1). При назначении препарата ИВЛИЗИ следует соблюдать осторожность, принимая во внимание фармакодинамику других препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), так как применение препарата ИВЛИЗИ в комбинации с другими ПИТРС не изучалось.

Вакцинация

Врач должен проверить статус вакцинации пациента, соблюдать национальные действующие рекомендации по вакцинации для профилактических прививок, а также обновлять важные профилактические прививки перед началом лечения препаратом ИВЛИЗИ. В случае проведения вакцинации ее необходимо завершить, по меньшей мере, за 6 недель до начала лечения препаратом ИВЛИЗИ.

Так количество пациентов с положительными титрами антител к *Streptococcus pneumoniae*, возбудителям эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы после терапии anti-CD20-антителами (в т. ч. окрелизумабом) в течение 2 лет было в целом сходно с таковым на исходном уровне.

В случае отсутствия информации о перенесенной ветряной оспе у пациента в анамнезе, до начала терапии рекомендуется определение антител класса IgG к вирусу *Varicella-Zoster*. В условиях отсутствия антител класса IgG к вирусу *Varicella-Zoster* рекомендовано выполнить вакцинацию до начала терапии. При невозможности ее выполнения необходимо оценить соотношение риск/польза для пациента от назначения ИВЛИЗИ до проведения вакцинопрофилактики.

Безопасность иммунизации живыми или живыми ослабленными вакцинами после терапии препаратом ИВЛИЗИ не изучалась. Во время терапии препаратом ИВЛИЗИ, а также до восстановления пула В-клеток проводить вакцинацию живыми или живыми ослабленными вакцинами не рекомендуется.

Внутриутробная экспозиция anti-CD20-антител и вакцинация новорожденных и детей живыми и живыми ослабленными вакцинами

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; перед проведением вакцинации новорожденных и детей рекомендуется измерять уровень CD19+ В-клеток. Все вакцинации, за исключением вакцинации живыми и живыми ослабленными вакцинами, рекомендуется проводить согласно национальному графику иммунизации. Измерение титра антител после вакцинации позволяет проверить способность пациента развить защитный иммунный ответ, так как эффективность вакцинации может быть снижена. Рекомендуется обсудить безопасность и сроки вакцинации с педиатром (см. раздел 4.6).

Малигнизация

По литературным данным при применении anti-CD20-антител может быть повышен риск малигнизации. В ходе контролируемых клинических исследований малигнизация, включая развитие рака молочной железы, наблюдалась чаще у пациентов, получающих терапию anti-CD20-антителами, чем у пациентов, получающих другие ПИТРС (например, интерферон бета-1а) или плацебо. Пациенты должны следовать стандартным рекомендациям по скринингу рака молочной железы.

За исключением пациентов с базальноклеточным раком кожи, лечение препаратом ИВЛИЗИ не должно быть рекомендовано пациентам со злокачественными новообразованиями (включая пациентов, которые находятся под активным наблюдением) (см. раздел 4.8). У пациентов с известными факторами риска возникновения злокачественных новообразований следует тщательно взвесить пользу и риск для терапии препаратом ИВЛИЗИ, а также провести соответствующее обследование перед началом и во время лечения.

Вспомогательные вещества

Натрий

Препарат ИВЛИЗИ содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на флакон, то есть по сути, не содержит натрия.

Сорбитол

Препарат ИВЛИЗИ содержит сорбитол. В отсутствие абсолютной необходимости данный лекарственный препарат нельзя давать пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы (ННФ).

Лекарственные препараты (содержащие фруктозу), вводимые внутривенно, могут угрожать жизни и должны быть противопоказаны к применению у данной группы, если только не имеет место непреодолимая клиническая необходимость и отсутствуют альтернативные лекарственные препараты.

Перед введением данного лекарственного препарата у каждого пациента необходимо собрать детальный анамнез относительно симптомов ННФ.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При одновременном применении препарата ИВЛИЗИ и иммуносупрессивной и иммуномодулирующей терапии, включая глюкокортикоиды в иммуносупрессирующих дозах, ожидается увеличение риска иммуносупрессии. Таким образом, необходимо учитывать риск развития аддитивного эффекта на иммунную систему. При переводе пациента с терапии препаратами, обладающими пролонгированным действием на иммунную систему (даклизумаб, финголимод, натализумаб, терифлуномид или митоксантрон), на терапию препаратом ИВЛИЗИ необходимо учитывать длительность и механизм действия данных

препаратов из-за возможности аддитивного эффекта на иммунную систему. Не рекомендуется одновременное назначение ИВЛИЗИ при терапии РС и ЗСОНМ с другими иммуносупрессивными препаратами, за исключением препаратов (например, глюкокортикоидов), назначаемых для симптоматического лечения обострений РС и ЗСОНМ.

Отдельных исследований взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводилось, поскольку взаимодействий, связанных с активностью изоферментов цитохрома P450 и других метаболизирующих ферментов или транспортеров, не ожидается.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

На основании известных данных литературы о препаратах, обладающих подобным механизмом действия, требуется применение женщинами репродуктивного возраста надежных методов контрацепции во время лечения препаратом ИВЛИЗИ и в течение 12 месяцев после его завершения.

Беременность

Применение препарата ИВЛИЗИ при беременности противопоказано.

Известно, что человеческий иммуноглобулин G (IgG) проходит через плацентарный барьер, в связи с чем ИВЛИЗИ не следует применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда польза для матери превышает возможный риск для плода.

У некоторых новорожденных, матери которых получали терапию anti-CD20-антителами во время беременности, наблюдались временное истощение пула периферических В-клеток и лимфопения.

Следует отложить вакцинацию живыми или живыми ослабленными вакцинами у новорожденных и детей, матери которых получали ИВЛИЗИ в ходе беременности.

Изменение числа В-клеток у новорожденных и детей, матери которых получали ИВЛИЗИ, не изучалось в клинических исследованиях. Длительность потенциального истощения пула В-клеток у новорожденных и детей неизвестна (см. раздел 4.4. подраздел «Вакцинация»).

Безопасность применения ИВЛИЗИ в ходе родов и родоразрешения не установлена.

Лактация

Данные о возможной экскреции ИВЛИЗИ/метаболитов препарата в грудное молоко отсутствуют. Потенциальный риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, не может быть исключен.

Не рекомендуется грудное вскармливание во время терапии препаратом ИВЛИЗИ, поскольку человеческий IgG проникает в грудное молоко, а возможность всасывания

ИВЛИЗИ и последующего истощения пула В-клеток неизвестна.

Фертильность

Влияние ИВЛИЗИ на фертильность неизвестно.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние ИВЛИЗИ на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами не исследовалось, однако, исходя из механизма действия препарата и известных нежелательных реакций, риск такого влияния представляется минимальным.

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

По данным проведенных клинических исследований ИВЛИЗИ среди наиболее частых нежелательных реакций (НР) регистрировались инфекции дыхательных путей, инфузионные реакции, отклонения в лабораторных и инструментальных данных (снижение числа нейтрофилов, снижение числа лимфоцитов, снижение числа лейкоцитов).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции систематизированы относительно каждого системно-оргannого класса с использованием следующей классификации частоты встречаемости:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$).

Таблица 4. Табличное резюме нежелательных реакций по данным клинических исследований

Система органов	Нежелательная реакция	Частота
<i>Инфекции и инвазии</i>	Инфекции верхних дыхательных путей ¹ , инфекции нижних дыхательных путей ² , инфекция мочевыводящих путей ³	Часто
	Инфекции, вызванные вирусом герпеса (лабиальный и опоясывающий), инфекции, обусловленные грибами рода <i>Candida</i>	Нечасто
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Анемия	Часто
<i>Психические нарушения</i>	Депрессия	Часто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головная боль	Часто
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Диарея	Нечасто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Медикаментозное поражение печени	Нечасто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Алоpecia	Часто
	Сыпь	Нечасто
	Снижение числа лимфоцитов, снижение числа нейтрофилов	Очень часто

Система органов	Нежелательная реакция	Частота
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Снижение числа лейкоцитов, повышение скорости оседания эритроцитов, повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), повышение артериального давления, повышение температуры тела	Часто
	Снижение числа эритроцитов	Нечасто
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Реакция в месте инъекции	Нечасто
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>	Инфузионные реакции ⁴	Очень часто

¹ Термин «инфекции верхних дыхательных путей» является составным термином и включает в себя такие нежелательные реакции, как инфекция верхних дыхательных путей, вирусная инфекция верхних дыхательных путей, тонзиллит, фарингит, назофарингит, фаринготонзиллит.

² Термин «инфекции нижних дыхательных путей» является составным термином и включает в себя такие нежелательные реакции, как бронхит, пневмония и инфекция нижних дыхательных путей.

³ Термин «инфекция мочевыводящих путей» является составным термином и включает в себя такие нежелательные реакции, как инфекция мочевыводящих путей, цистит и бактериурия.

⁴ Симптомы, о которых сообщалось как об инфузионных реакциях в течение 24 часов после инфузии, описаны ниже в подразделе «Инфузионные реакции».

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции

Инфузионные реакции у пациентов проявлялись следующими симптомами и/или их сочетанием: 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. В контролируемых клинических исследованиях случаев летальных инфузионных реакций не было.

По данным клинического исследования инфузионные реакции были отмечены у 10,8 % пациентов, получающих ИВЛИЗИ. Все зарегистрированные инфузионные реакции были легкой или умеренной степени тяжести. В подавляющем большинстве инфузионные реакции развивались во время/после первой инфузии, но также отмечались и на последующих введениях. Частота встречаемости инфузионных реакций в ходе первой инфузии была выше, чем при проведении последующих.

Инфекции

По результатам клинического исследования инфекции были зарегистрированы у 8,7 % пациентов, получающих терапию ИВЛИЗИ. Все зарегистрированные инфекции, связанные с применением препарата ИВЛИЗИ, были 1 или 2 степени тяжести, за исключением 1 случая инфекции 3 степени тяжести и 1 случая пневмонии, вызванной коронавирусной инфекцией COVID-19, 4 степени тяжести.

Инфекции дыхательных путей

Среди нежелательных реакций, представленных инфекциями, наиболее часто регистрировались острые инфекции дыхательных путей, сопровождавшиеся рядом

симптомов: повышение температуры тела, кашель, насморк, слабость, озноб, боль в горле и другие. Практически все инфекции дыхательных путей потребовали назначения лекарственной терапии.

Среди нежелательных реакций зарегистрировано развитие 2 случаев билатеральной полисегментарной пневмонии, с поражением нижних долей. Данные нежелательные явления были умеренной степени тяжести и разрешились без последствий.

На фоне терапии препаратом ИВЛИЗИ зарегистрированы 5 случаев коронавирусной инфекции 2 степени тяжести и 1 случай пневмонии, вызванной коронавирусной инфекцией COVID-19 4 степени тяжести, оценённые как взаимосвязанные с препаратом

Герпес

Случаи герпесвирусной инфекции были представлены лабиальным герпесом, лабиальным герпесом с общими проявлениями в виде лихорадки (инфекция, вызванная вирусом герпеса), опоясывающим герпесом (*Herpes zoster*). Случаи лабиального герпеса и инфекции, вызванной вирусом герпеса, потребовали стандартной терапии и разрешились без последствий.

Изменения лабораторных показателей

По результатам общего анализа крови у пациентов было зарегистрировано снижение числа нейтрофилов, снижение числа лимфоцитов, снижение числа лейкоцитов, анемия. Преимущественно все нежелательные явления, зарегистрированные на основании лабораторных отклонений в общем анализе крови, были кратковременными, не потребовали назначения дополнительной медикаментозной терапии.

Доля пациентов со снижением числа нейтрофилов составила 10,8 % в группе пациентов, получающих ИВЛИЗИ. В том числе регистрировались снижение числа нейтрофилов 3 степени тяжести у 2,7 % пациентов и 4 степени тяжести – у 0,4 %. Данные нежелательные явления в большинстве случаев являлись лабораторными отклонениями, протекали бессимптомно и не требовали назначения терапии.

Нежелательные явления, зафиксированные по результатам биохимического анализа крови, были представлены повышением уровня билирубина в крови, активности печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ) и ГГТ. Данные нежелательные явления носили транзиторный характер и в большинстве случаев разрешились без последствий к моменту завершения участниками оцениваемого периода исследования.

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 государств – членов Евразийского экономического союза.

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 или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<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 в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <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 Байконур, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235-135.

Электронная почта: pdlc@dari.kz

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

4.9. Передозировка

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; моноклональные антитела.

Код АТХ: L04AG15

Механизм действия

Дивозилимаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело против поверхностного антигена CD20, который экспрессируется В-лимфоцитами: пре-В-клетками, зрелыми В-клетками и В-клетками памяти. При этом CD20 не экспрессируется на стволовых лимфоидных клетках, плазматических клетках и других клетках нормальных тканей организма.

Известно, что В-лимфоциты играют существенную роль в патогенезе РС, ССД и ЗСОНМ наряду с Т-лимфоцитами. Предполагается, что механизм, посредством которого достигается терапевтический клинический эффект дивозилимаба при РС, ССД и ЗСОНМ, связан с уменьшением количества В-клеток, экспрессирующих CD20. Благодаря связыванию с В-клетками, экспрессирующими CD20, дивозилимаб индуцирует антителозависимую клеточную цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз. Так как дивозилимаб является антителом с модифицированной схемой гликозилирования Fc фрагмента, то в сравнении с антителами без подобной модификации, обладает повышенным сродством к FcγRIII рецепторам на поверхности эффекторных клеток иммунной системы (например, натуральных киллеров, макрофагов и моноцитов). Модификация позволяет более эффективно индуцировать антителозависимую клеточную цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз по сравнению с антителами, не прошедшим такую

модификацию, что проявляется в более выраженном истощении пула В-клеток. Способность к восстановлению В-клеток и существующий гуморальный иммунитет сохраняются. Кроме того, дивозилимаб не влияет на врожденный иммунитет и общее количество Т-клеток.

Фармакодинамические эффекты

Анализ фармакодинамики проводили на основании измерения уровня CD19+ В-клеток (включая субпопуляции В-клеток), так как дивозилимаб препятствует распознаванию CD20+ при проведении анализа.

Внутривенное введение препарата дивозилимаб приводило к быстрому (максимальный фармакодинамический эффект отмечался примерно через 48 часов после инфузии) истощению пула CD19+ В-клеток в крови. В течение 6 месяцев после введения пул CD19+ В-клеток либо не восстанавливался, либо отмечалось незначительное повышение, ни в одном случае не достигавшее исходных значений, равно как и нижней границы нормы.

У пациентов с системной склеродермией на фоне терапии дивозилимабом наблюдалось снижение доли пациентов с высоким уровнем специфических для этого заболевания антител: антитела к топоизомеразе I (анти-Scl-70), антицентромерные антитела, антитела к РНК-полимеразе III (RP11 и RP155).

Клиническая эффективность и безопасность

Рассеянный склероз

Эффективность и безопасность препарата ИВЛИЗИ оценивалась в многоцентровом рандомизированном двойном слепом двойном маскированном исследовании с использованием активного препарата сравнения (терифлуномид). В исследование было включено 338 взрослых пациента с диагнозом рассеянного склероза (в соответствии с критериями МакДональда в модификации 2017 г.), типом течения – рассеянный склероз с обострениями и уровнем инвалидизации по шкале EDSS 0-5,5 включительно, имевший в анамнезе как минимум одно обострение в течение последнего года или как минимум один очаг в головном мозге, накапливающий гадолиний в T1-режиме или 1 новый очаг в T2 режиме в динамике в течение последнего года. В рамках исследования оценка эффективности препарата ИВЛИЗИ проводилась на основании показателей МРТ головного мозга; показателей, связанных с обострениями; динамике показателей оценки неврологического дефицита, когнитивных функций и качества жизни по шкалам и тестам.

В процессе исследования были последовательно доказаны гипотезы меньшей эффективности и превосходства ИВЛИЗИ относительно препарата сравнения терифлуномида по первичной конечной точке – «Среднегодовая частота обострений (ARR)». Двусторонний 97,5 % доверительный интервал для отношения ARR между группой препарата ИВЛИЗИ и группой препарата сравнения терифлуномида составил [0,197; 0,774]. Значение верхней границы доверительного интервала меньше 1,000 свидетельствует о статистически значимом различии между исследуемым препаратом и препаратом сравнения в пользу превосходства исследуемого препарата ИВЛИЗИ ($p=0,0021$). Результаты оценки среднегодовой частоты обострений за весь период исследования (100 недель) соответствовали результатам оценки первичной конечной точки. Среднегодовая частота обострений в группе ИВЛИЗИ составила 0,057, в группе терифлуномида – 0,164 с 97,5 % ДИ [0,187; 0,641], $p=0,0001$. Оценка вторичной конечной точки, которая была представлена долей пациентов со стойким прогрессированием, показала, что препарат ИВЛИЗИ значительно снижает прогрессирование инвалидизации в сравнении с терифлуномидом. На протяжении 100 недель терапии совокупная доля пациентов со стойким прогрессированием по расширенной шкале инвалидизации (EDSS) в группе ИВЛИЗИ была достоверно ниже, чем в группе пациентов получавших терифлуномид и составила 10,7 % по сравнению с 21,3 % соответственно ($p=0,0074$). В ходе клинического исследования была выявлена положительная динамика МРТ картины головного мозга на фоне терапии ИВЛИЗИ. На протяжении 100 недель терапии 92,3 % пациентов не имели новых

очагов демиелинизации в головном мозге, в том числе накапливающих контраст. Отмечалось также уменьшение объема гипointенсивных очагов и снижения количества новых/увеличившихся очагов в T2WI/FLAIR режимах. Также оценка эффективности проводилась по таким клиническим показателям как время до первого обострения и доля пациентов без подтвержденных обострений. Отношение рисков (HR) для показателя время до первого обострения между группой ИВЛИЗИ и терифлуномида составило 0,45 [0,25–0,92], таким образом риск развития обострения был в два раза ниже в сравнении с группой терифлуномида. Доля пациентов без обострений в группе ИВЛИЗИ была выше, чем в группе препарата сравнения: у 88,8 % пациентов из группы ИВЛИЗИ и у 76,9 % пациентов из группы терифлуномида не было отмечено развития ни одного обострения (0,0086). Среди нежелательных реакций (НР), связанных с исследуемым внутривенным препаратом, по мнению исследователей, по органам и системам на протяжении анализируемого периода наиболее часто (более чем у 5 % пациентов) регистрировались инфузионные реакции, отклонения в лабораторных и инструментальных данных (снижение числа нейтрофилов, снижение числа лимфоцитов, снижение числа лейкоцитов). Отклонения со стороны других органов и систем регистрировались менее, чем у 5 % пациентов. Преимущественно, зарегистрированные НР имели легкую и умеренную степень тяжести (1–2 степени тяжести).

Системная склеродермия (ССД)

Эффективность и безопасность препарата ИВЛИЗИ у пациентов с ССД оценивалась в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом клиническом исследовании III фазы BCD-132-5/LIBERIUS. В рамках исследования 154 взрослых пациента и 5 подростков в возрасте 16 лет и старше с диагнозом ССД, установленном в соответствии с критериями ACR/EULAR 2013, получили хотя бы одно введение препарата\плацебо. Для обеспечения возможности объективного контроля динамики состояния, в исследование отбирались пациенты с модифицированным кожным счетом по Rodnan (mRSS) ≥ 10 и ≤ 20 баллов. Совершеннолетние участники рандомизировались в группы дивозилимаба или плацебо в соотношении 1:1, несовершеннолетние участники получали только дивозилимаб. Первичной конечной точкой в исследовании было изменение значения mRSS на 48 неделе относительно исходного уровня.

Анализ эффективности терапии у пациентов 18 лет и старше позволил подтвердить превосходство терапии дивозилимабом над плацебо. Скорректированное среднее изменения балла mRSS в группе дивозилимаба составило -5,8 (95 % ДИ: -7,9; -3,8), в группе плацебо – -2,7 (95 % ДИ: -4,8; -0,7). Разница скорректированных средних составила -3,1 (95 % ДИ: -4,5; -1,7), $p < 0,0001$, что свидетельствует о превосходстве препарата дивозилимаб над плацебо в отношении кожных проявлений заболевания. Вторичной конечной точкой эффективности было изменение форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ), в литрах относительно исходного значения на 48 неделе. В обеих группах на неделе 48 было отмечено увеличение ФЖЕЛ относительно исходного значения. При этом среднее увеличение ФЖЕЛ было выше в группе дивозилимаба в сравнении с плацебо: 0,148 л (95 % ДИ: -0,003; 0,298) против 0,094 л (95 % ДИ: -0,065; 0,253).

Лечение характеризовалось хорошей переносимостью, профиль безопасности соответствовал таковому для моноклональных антител против CD20. Среди НР, связанных с проводимой терапией по мнению исследователей, на протяжении анализируемого периода наиболее часто (более чем у 5 % пациентов, в порядке убывания частоты) регистрировались инфузионные реакции и снижение числа лимфоцитов.

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ)

Эффективность и безопасность препарата ИВЛИЗИ у пациентов с ЗСОНМ изучалась в многоцентровом открытом клиническом исследовании III фазы BCD-132-6/AQUARELLE.

В исследование было включено 105 взрослых пациентов (84,8 % женщин, медиана возраста 47,0 лет) с диагнозом ЗСОНМ, установленным по критериям 2015 года. Международной группы по диагностике ЗСОНМ, с наличием как минимум одного задокументированного обострения в течение 12 месяцев или двух задокументированных обострений в течение 24 месяцев до включения в исследование, общим баллом по шкале EDSS ≤ 7 . В качестве первичной конечной точки в исследовании оценивали среднегодовую частоту подтвержденных обострений (ARR) через 6 месяцев после включения в исследование последнего пациента. Для анализа первичной конечной точки данные по среднегодовой частоте обострений (ARR) сравнивали с историческим контролем, в качестве которого была использована группа плацебо из исследования N-MOmentum (клиническое исследование, в рамках которого оценивалась эффективность препарата моноклонального антитела анти-CD19 инебилизумаба в сравнении с плацебо у пациентов с ЗСОНМ).

В соответствии с полученными результатами, верхняя граница 90 % ДИ была ниже границы превосходства 1: отношение ARR между препаратом дивозилимаб и плацебо N-MOmentum (RatioARR после взвешивания) составило 0,172 (0,112–0,267)), что демонстрирует преимущество дивозилимаба над историческим контролем. В течение оцениваемого периода обострения отсутствовали у подавляющего числа пациентов, получавших терапию дивозилимаб: доля пациентов без обострений составила 95/105 (90,5 %), доля пациентов без подтвержденных обострений составила 99/105 (94,3 %). Ни у одного пациента не было зарегистрировано двух и более обострений. Наиболее частыми (более чем у 5 % пациентов) НР, зарегистрированными при применении дивозилимаба, были снижение числа лимфоцитов, снижение числа нейтрофилов, инфузионные реакции, а также снижение числа лейкоцитов. Большинство НР были легкой и средней степени тяжести.

Дети

В подростковой популяции пациентов, получавших терапию дивозилимабом в течение 24 недель исследования, на фоне благоприятного профиля безопасности и низкой иммуногенности отмечалось улучшение клинического течения ССД. Безопасность и эффективность применения препарата ИВЛИЗИ при РС и ЗСОНМ у детей и подростков в возрасте до 18 лет не изучалась.

Иммуногенность

У пациентов с РС исследование иммуногенности не выявило формирования связывающих антител после первой внутривенной инфузии исследуемого препарата ни у одного из участников, в связи с чем анализ на наличие нейтрализующих антител у данных пациентов не выполнялся. У 4 (5,3 %) пациентов с ССД, получавших дивозилимаб, выявлены связывающие антитела, нейтрализующие антитела не выявлены. У 12 (11,5 %) пациентов с ЗСОНМ, получавших дивозилимаб, были обнаружены связывающие антитела, нейтрализующие антитела выявлены у 4 (3,8 %) пациентов, влияния выявленных НАТ на параметры эффективности (обострения) не отмечено. При этом у части пациентов с ЗСОНМ антитела выявляли до начала терапии препаратом дивозилимаб, что в большинстве случаев можно было связать с зарегистрированным применением другого препарата моноклонального антитела анти-CD20 до включения в исследование.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические свойства препарата дивозилимаб были описаны с помощью двухкомпарментной модели.

Уровень моноклонального антитела против CD20 исследовался в сыворотке крови пациентов с рассеянным склерозом на протяжении 6 месяцев (4032 часов) после однократного или двукратного введения препарата.

При оценке величины экспозиции препарата дивозилимаб по фармакокинетическому показателю площадь под кривой «концентрация-время» на протяжении 6 месяцев после введения препарата ИВЛИЗИ (AUC₀₋₄₀₃₂), наблюдалась тенденция к дозозависимости, которая в диапазоне суммарно вводимых доз от 100 мг до 1000 мг носила характер, близкий к дозопропорциональному. Среднее значение показателя AUC₀₋₄₀₃₂ препарата дивозилимаб на протяжении 6-ти месяцев после инфузии препарата в суммарной дозе 500 мг составило 19307,3 мкг*ч/мл.

Среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) после однократной инфузии препарата в дозе 500 мг составило 86,3 мкг/мл.

Абсорбция

Препарат ИВЛИЗИ вводится в/в. Другие пути введения препарата не изучались.

Распределение

Объем распределения (V_d) препарата составил 0,12 л/кг.

Биотрансформация

Отдельных исследований метаболизма препарата дивозилимаб не проводили. Известно, что метаболизм биологических препаратов представляет собой расщепление до олигопептидов и отдельных аминокислот.

Элиминация

Клиренс составил 0,69 мл/ч*кг. Период полувыведения (T_{1/2}) дивозилимаб не продемонстрировал дозозависимости в диапазоне доз от 50 мг до 500 мг. В среднем период полувыведения при введении препарата в этих дозах составил примерно 10,3 дней.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Параметры фармакокинетики дивозилимаба у пациентов с почечной недостаточностью не оценивали.

Печеночная недостаточность

Параметры фармакокинетики дивозилимаба у пациентов с печеночной недостаточностью не оценивали.

Лица пожилого возраста

У пациентов с рассеянным склерозом в возрасте старше 65 лет безопасность и эффективность препарата ИВЛИЗИ не изучена.

5.3. Данные доклинической безопасности

Результаты исследования токсичности однократной дозы показали, что препарат ИВЛИЗИ не вызывает гибели животных и хорошо переносится животными; клинических признаков токсичности не наблюдалось в течение всего периода исследования.

Исследования токсичности многократных доз препарата ИВЛИЗИ на яванских макаках не выявили изменений общего состояния животных и гематологических показателей. Исследуемый препарат не оказывал влияния на центральную нервную, сердечно-сосудистую и дыхательную системы, а также на функцию почек и печени.

Исследования генотоксичности, эмбриотоксичности и канцерогенности в рамках доклинической оценки безопасности фармацевтических биотехнологических препаратов в соответствии с Руководством ICH S6 не проводились.

Результаты двух исследований иммуотоксичности, проведенные на яванских макаках, показали, что препарат ИВЛИЗИ не оказывает патологического влияния на иммунную систему обезьян. Учитывая механизм действия препарата, деплеция В-лимфоцитов у животных в ответ на введение препарата ИВЛИЗИ соответствовала ожидаемой специфической активности исследуемого препарата. С целью оценки алергизирующего действия препарата ИВЛИЗИ были проведены исследования динамики уровня IgE в сыворотке и пролиферативной активности лимфоцитов периферической крови. Обнаружено, что исследуемый препарат не обладает алергизирующим действием, обусловленным развитием реакций гиперчувствительности замедленного (IV) типа.

Параметры фармакологической безопасности препарата ИВЛИЗИ оценивали в исследованиях токсичности однократных и многократных доз, вводимых внутривенно обезьянам, при этом значимых проблем не было обнаружено.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия ацетата тригидрат

Сорбитол

L-метионин

Уксусная кислота ледяная

Вода для инъекций

6.2. 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 разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

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

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

Приготовленный раствор

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение 24 часов при температуре 2 – 8 °С или в течении 8 часов при температуре не выше 25 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Не замораживать.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

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

На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

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

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

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

Правила приготовления и хранения раствора для инфузий

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях. Следует использовать стерильные 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 мкм и менее.

Для разведения препарата ИВЛИЗИ рекомендовано использование 0,9 % раствора 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.

Инструкции по утилизации неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности

Попадание лекарственного препарата ИВЛИЗИ в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат в сточные воды или вместе с бытовыми отходами. Утилизация неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности должно проводиться в соответствии с локальными требованиями. Следует строго соблюдать следующие пункты в отношении использования и утилизации шприцев и других острых медицинских предметов:

- никогда не использовать повторно иглы и шприцы;
- все использованные иглы и шприцы следует поместить в контейнер для острых отходов (одноразовый контейнер, устойчивый к прокалыванию).

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПК-137»

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

Телефон: +7 (812) 380-49-33.

Факс: +7 (812) 380-49-34.

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

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

Телефон: +7 (812) 380-49-33.

Факс: +7 (812) 380-49-34.

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

Информация о развитии нежелательных реакций может быть направлена по адресу: safety@biocad.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002035)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата ИВЛИЗИ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC