

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ОКРЕВУС®

Регистрационный номер

ЛП-004503

Торговое наименование

Окревус®

Международное непатентованное или группировочное наименование

Окрелизумаб

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 флакон содержит:

действующее вещество: окрелизумаб – 300 мг;

вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат – 21.4 мг, уксусная кислота ледяная – 2.5 мг, α,α -трегалозы дигидрат – 400.0 мг, полисорбат 20 – 2.0 мг, вода для инъекций до 10 мл.

1 мл концентрата содержит 30 мг окрелизумаба.

Описание

Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до слегка коричневатого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Рассеянного склероза средство лечения.

Код АТХ

L04AA36

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Окрелизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, селективно воздействующее на В-клетки, экспрессирующие CD20.

CD20 представляет собой поверхностный антиген, расположенный на преВклетках, зрелых В-клетках и В-клетках памяти. CD20 не экспрессируется на стволовых лимфоидных клетках и плазматических клетках.

Точный механизм, посредством которого достигается терапевтический клинический эффект окрелизумаба при рассеянном склерозе (РС), полностью не установлен.

Предполагается, что данный механизм включает процесс иммуномодуляции путем уменьшения количества и подавления функции В-клеток, экспрессирующих CD20. После связывания на поверхности В-клеток, экспрессирующих CD20, окрелизумаб селективно уменьшает их количество посредством антителозависимого клеточного фагоцитоза, антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплементзависимой цитотоксичности и апоптоза. Способность к восстановлению В-клеток и существующий гуморальный иммунитет сохраняются. Кроме того, окрелизумаб не влияет на врожденный иммунитет и общее количество Т-клеток.

Фармакодинамические эффекты

К 14 дню терапии препаратом Окревус[®] наблюдалось быстрое истощение пула CD19+ В-клеток в крови, которое сохранялось в течение всего периода лечения и являлось ожидаемым фармакологическим эффектом. Для подсчета количества В-клеток используется именно CD19, так как окрелизумаб препятствует распознаванию CD20 при проведении анализа (см. подраздел «Механизм действия»).

В периодах между введениями препарата Окревус[®] наблюдалось восстановление пула В-клеток (до исходного значения или выше нижней границы нормы (НГН)), как минимум, однократно приблизительно у 5% пациентов.

Степень и длительность истощения пула В-клеток в исследованиях при первично-прогрессирующем рассеянном склерозе (ППРС) и рецидивирующих формах РС были сходными.

По результатам наиболее длительного периода наблюдения с момента последней инфузии препарата Окревус[®] (исследование II фазы, N=51) медиана периода восстановления пула В-клеток (возвращение к НГН или к исходному значению, если оно меньше НГН) составила 72 недели (27175 недель). У 90% пациентов пул В-клеток восстановился до значений НГН или исходного значения приблизительно через два с половиной года после последней инфузии препарата.

Клинические исследования при рецидивирующих формах рассеянного склероза

Профиль эффективности и безопасности препарата Окревус[®] оценивали у пациентов с рецидивирующими формами РС (согласно диагностическим критериям МакДональда 2010) в двух рандомизированных, двойных слепых клинических исследованиях с идентичным дизайном, с двойной имитацией и с использованием активного препарата сравнения (интерферон бета-1а).

Окрелизумаб в дозе 600 мг каждые 6 месяцев по сравнению с терапией интерфероном бета-1а в дозе 44 мкг подкожно 3 раза в неделю значительно снижал среднегодовую частоту рецидивов (показатели среднегодовой частоты рецидивов составили 0.155-0.156 и 0.290-0.292, соответственно), а также долю пациентов с прогрессированием инвалидизации через 12 недель после начала терапии (9.8% и 15.2%, соответственно).

Дополнительное исследование коротких инфузий

Профиль безопасности короткой (2 часа) инфузии препарата Окревус[®] оценивали у пациентов с рецидивирующими формами РС, не получающих болезнь-модифицирующих препаратов (БМП) в проспективном многоцентровом рандомизированном, двойном слепом контролируемом дополнительном исследовании с параллельными группами. Соотношение пациентов с инфузионными реакциями, развившимися во время инфузии или в течение 24 часов после первой рандомизированной инфузии составило 24.6% в группе короткой инфузии и 23.1% в группе стандартной инфузии. Разница в стратифицированных группах была сопоставимой. Во всех рандомизированных дозах большинство инфузионных реакций было легкой или умеренной степени тяжести, отмечалось только 2 инфузионные реакции тяжелой степени тяжести, по одной в каждой группе. Не отмечалось жизнеугрожающих, фатальных или серьезных инфузионных реакций.

Клинические исследования при первично-прогрессирующем рассеянном склерозе

Профиль эффективности и безопасности препарата Окревус[®] оценивали в ходе рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования при участии пациентов с ППРС. Результаты данного исследования показали, что окрелизумаб в дозе 600 мг каждые 6 месяцев значительно замедляет прогрессирование заболевания и снижает ухудшение показателей скорости ходьбы в сравнении с плацебо.

Иммуногенность

У пациентов, участвующих в исследованиях РС, проводили тестирование на наличие антитерапевтических антител (АТА) в нескольких временных точках (перед первым введением и каждые 6 месяцев в течение всего исследования). Из 1311 пациентов, получавших лечение окрелизумабом, положительный результат анализа на АТА отмечался

у 12 пациентов (~1%), из которых у 2 пациентов положительный результат анализа отмечался на нейтрализующие антитела. Оценить влияние возникших во время лечения АТА на профиль безопасности и эффективности терапии не представляется возможным из-за низкой частоты встречаемости АТА к препарату Окревус®.

Данные по иммуногенности в значительной степени зависят от чувствительности и специфичности использованных методов анализа. Кроме того, на фактическую частоту встречаемости положительных результатов при использованном методе анализа могут влиять несколько факторов, включая обращение с образцами, время забора образцов, лекарственное взаимодействие, прием сопутствующих препаратов и основное заболевание. Таким образом, сравнение частоты встречаемости антител к препарату Окревус® и частоты встречаемости антител к другим препаратам может быть некорректным.

Влияние на фертильность

Окрелизумаб не оказывал влияния на репродуктивную систему самцов и эстральный цикл самок яванских макаков.

Фармакокинетика

Пациенты с рецидивирующими формами РС получали препарат Окревус® в дозе 600 мг каждые 6 месяцев (первая доза вводилась в виде двух отдельных внутривенных (в/в) инфузий: 300 мг препарата, затем через 2 недели еще 300 мг препарата, а последующие дозы вводились в виде однократной в/в инфузии 600 мг препарата).

Пациенты с ППРС получали препарат Окревус® в дозе 600 мг (первая и все последующие дозы вводились в виде двух отдельных в/в инфузий: 300 мг препарата, затем через 2 недели еще 300 мг препарата).

Фармакокинетические (ФК) свойства окрелизумаба в исследованиях при РС описаны с помощью двухкамерной модели с зависимым от времени клиренсом и с использованием ФК параметров, характерных для моноклонального антитела класса IgG1. Суммарные значения площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в течение 24-недельных интервалов дозирования были идентичными при двукратном введении (300 мг, затем через 2 недели еще 300 мг) и при однократном введении (600 мг) препарата. Значение площади под кривой «концентрация-время» за период дозирования (AUC_T) после 4-го введения окрелизумаба в дозе 600 мг составило 3510 мкг/мл•сут. Средняя максимальная концентрация (C_{max}) составляла 212 мкг/мл при рецидивирующих формах РС (инфузия 600 мг) и 141 мкг/мл при ППРС (две отдельные в/в инфузии по 300 мг с 2-х недельным интервалом).

Всасывание

Окрелизумаб вводится в/в. Другие пути введения препарата не изучались.

Распределение

Рассчитанное значение центрального объема распределения составило 2.78 л.

Рассчитанные значения периферического объема распределения и межкамерного клиренса составили 2.68 л и 0.294 л/сут, соответственно.

Метаболизм

Отдельных исследований метаболизма окрелизумаба не проводилось. Как и другие антитела, окрелизумаб преимущественно подвергается катаболизму.

Выведение

Рассчитанный показатель постоянного клиренса составил 0.17 л/сут. Первоначальный зависимый от времени клиренс составил 0.0489 л/сут с дальнейшим уменьшением при периоде полувыведения 33 недели. Терминальный период полувыведения составил 26 дней.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Дети

Исследований фармакокинетики окрелизумаба у детей и подростков в возрасте <18 лет не проводилось.

Пациенты пожилого возраста

Исследований фармакокинетики окрелизумаба у пациентов в возрасте ≥ 65 лет не проводилось.

Пациенты с нарушением функции почек

Отдельных исследований фармакокинетики не проводилось. Пациенты с нарушением функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина >45 мл/мин) были включены в программу клинических исследований. Изменений фармакокинетических параметров окрелизумаба у таких пациентов не наблюдалось.

Пациенты с нарушением функции печени

Отдельных исследований фармакокинетики не проводилось. Пациенты с нарушением функции печени легкой степени тяжести были включены в клинические исследования. Изменений ФК параметров окрелизумаба у таких пациентов не наблюдалось.

Показания к применению

Препарат Окревус[®] показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза или с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом.

Противопоказания

Гиперчувствительность к окрелизумабу или любому компоненту препарата в анамнезе.

Активный гепатит В.

Беременность.

Период грудного вскармливания.

Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата Окревус[®] у детей и подростков <18 лет не изучались).

Жизнеугрожающие инфузионные реакции при применении препарата Окревус[®] в анамнезе (см. разделы «Особые указания», «Способ применения и дозы»).

С осторожностью

Пациенты с застойной сердечной недостаточностью (класс III и IV по классификации Нью-Йоркской Ассоциации по изучению заболеваний сердца).

Иммунизация живыми и живыми ослабленными вакцинами.

Возраст пациентов ≥ 65 лет.

Нарушение функции почек средней и тяжелой степени тяжести (эффективность и безопасность применения препарата Окревус[®] не изучались).

При применении препарата Окревус[®] может быть повышен риск малигнизации, включая риск развития рака молочной железы.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Контрацепция

Женщины с сохранной репродуктивной функцией должны использовать эффективные методы контрацепции в период лечения препаратом Окревус[®] и в течение 6 месяцев после последней инфузии препарата.

Беременность

Окрелизумаб предположительно проникает через плацентарный барьер, так как относится к иммуноглобулинам подтипа G1.

Не следует применять окрелизумаб во время беременности.

Данные контролируемых исследований окрелизумаба с участием беременных женщин отсутствуют.

У некоторых новорожденных, матери которых получали другие антитела к CD20 во время беременности, наблюдались временное истощение пула периферических В-клеток и лимфоцитопения.

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

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

Безопасность применения окрелизумаба в ходе родов и родоразрешения не установлена.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выводится ли окрелизумаб с грудным молоком и оказывает ли влияние на его выработку. Потенциальный вред для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, не установлен.

Окрелизумаб проникает в молоко животных.

Не рекомендуется грудное вскармливание во время терапии препаратом Окревус[®], поскольку человеческий IgG проникает в грудное молоко, а возможность всасывания окрелизумаба и последующего истощения пула В-клеток неизвестна.

Способ применения и дозы

Общие рекомендации

Препарат Окревус[®] должен вводиться медицинским персоналом. Препарат предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.

Необходимо наблюдать за пациентом в течение, по меньшей мере, одного часа после завершения инфузии на предмет развития инфузионных реакций (см. раздел «Особые указания», подраздел «Инфузионные реакции»).

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

Премедикация для профилактики инфузионных реакций

Перед каждым введением препарата Окревус[®] следует проводить премедикацию метилпреднизолоном (или эквивалентным лекарственным препаратом) в дозе 100 мг в/в приблизительно за 30 минут до инфузии и антигистаминным препаратом (например, дифенгидрамин) приблизительно за 30-60 минут до инфузии. В случае клинической необходимости рекомендуется включить премедикацию антипиретиком (например, ацетаминофеном/парацетамолом) примерно за 30-60 минут до начала каждой инфузии препарата Окревус[®] (см. раздел «Особые указания»).

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Окревус[®] составляет 600 мг каждые 6 месяцев в виде в/в инфузии.

Начальная доза

Начальную дозу следует вводить в виде двух отдельных в/в инфузий: с первой инфузией вводят 300 мг препарата, затем через 2 недели вводят еще 300 мг препарата.

Последующие дозы

Все последующие дозы препарата Окревус® в дальнейшем вводятся в виде однократной в/в инфузии в дозе 600 мг каждые 6 месяцев (см. таблицу 1). Первую из последующих доз следует проводить через 6 месяцев после 1-ой инфузии начальной дозы.

Если в течение всех предыдущих инфузий препарата Окревус® у пациента не отмечалось серьезных инфузионных реакций, последующие дозы препарата можно вводить более короткими (2 часа) инфузиями (см. Таблицу 1, Вариант 2) (см. раздел «Побочное действие», подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций»).

Минимальный интервал между каждым введением препарата Окревус® должен составлять 5 месяцев.

Таблица 1. Схема дозирования препарата Окревус®.

		Количество препарата Окревус®, подлежащее введению	Инструкции по проведению инфузии
Начальная доза (600 мг), разделенная на 2 инфузии	1-ая инфузия	300 мг в 250 мл	- Начать инфузию со скоростью 30 мл/ч. - Затем скорость можно увеличивать с шагом 30 мл/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 180 мл/ч. - Каждую инфузию следует проводить в течение приблизительно 2.5 часов.
	2-ая инфузия (через 2 недели после первой)	300 мг в 250 мл	
Последующие дозы (600 мг) Однократная инфузия каждые 6 месяцев	Вариант 1	600 мг в 500 мл	- Начать инфузию со скоростью 40 мл/ч. - Затем скорость можно увеличивать с шагом 40 мл/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 200 мл/ч. - Каждую инфузию следует проводить в течение приблизительно 3.5 часов.
	Длительность приблизительно 3.5 часа		
		или	

	<p>Вариант 2</p> <p>Длительность приблизительно 2 часа</p>	<p>600 мг в 500 мл</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Начать инфузию со скоростью 100 мл/ч в течение первых 15 минут. - Увеличить скорость до 200 мл/ч в течение следующих 15 минут. - Увеличить скорость до 250 мл/ч в течение следующих 30 минут. - Увеличить скорость до 300 мл/ч в течение оставшихся 60 минут. - Каждую инфузию следует проводить в течение приблизительно 2 часов.
--	--	------------------------	--

Пропуск в плановом введении

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

Коррекция дозы

Снижение дозы препарата Окревус® не рекомендуется.

При возникновении инфузионной реакции во время любой инфузии препарата необходимо следовать рекомендациям по коррекции инфузии, приведенным ниже (см. также раздел «Особые указания», подраздел «Инфузионные реакции»).

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 Окревус®. Пациент должен получить соответствующее поддерживающее лечение. У таких пациентов применение препарата Окревус® следует отменить и не возобновлять в дальнейшем.

Тяжелые инфузионные реакции

При развитии тяжелой инфузионной реакции 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 изначальным графиком.

Подробное описание симптомов, связанных с инфузионными реакциями, см. в разделе «Особые указания», подраздел «Инфузионные реакции».

Особые указания по дозированию

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата Окревус® у детей и подростков (<18 лет) не изучались.

Пожилрой и старческий возраст

Эффективность и безопасность применения препарата Окревус® у пациентов в возрасте ≥ 65 лет не изучались.

Нарушение функции почек

Эффективность и безопасность применения препарата Окревус® у пациентов с нарушением функции почек отдельно не изучались. Так как окрелизумаб выводится путем катаболизма (а не с мочой), то предполагается, что изменение дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов/Пациенты с нарушением функции почек»).

Нарушение функции печени

Эффективность и безопасность применения препарата Окревус® у пациентов с нарушением функции печени отдельно не изучались. Так как окрелизумаб выводится путем катаболизма (а не печеночного метаболизма), предполагается, что изменение дозы у пациентов с нарушением функций печени не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов/Пациенты с нарушением функции печени»).

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 Окревус®.

Препарат не содержит консервантов и предназначен только для однократного использования.

В концентрате препарата Окревус® 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 должно проводиться с использованием инфузионной системы со встроенным фильтром с диаметром пор 0.2 или 0.22 микрон.

Чтобы приготовить раствор для в/в введения, концентрат препарата Окревус® следует развести в инфузионном пакете, содержащем 0.9% раствор натрия хлорида в соотношениях 300 мг/250 мл или 600 мг/500 мл. Концентрация готового раствора должна составлять примерно 1.2 мг/мл.

Непосредственно перед инфузией содержимое инфузионного пакета должно иметь комнатную температуру.

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 и 8 часов при комнатной температуре. Если инфузию не удастся завершить в указанный период, оставшийся в инфузионном пакете раствор следует уничтожить (см. раздел «Особые указания», подраздел «Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности»).

Совместимость

Раствор препарата Окревус® совместим с инфузионными пакетами из поливинилхлорида или полиолефина и системами для в/в введения.

Для разведения препарата Окревус® следует использовать только 0.9% раствор натрия хлорида. Разведение препарата в других растворителях не исследовалось.

Побочное действие

В Таблице 2 представлены объединенные данные о нежелательных реакциях (НР) у пациентов с рецидивирующими формами РС и с ППРС, которые наблюдались в клинических исследованиях препарата Окревус®. Наиболее частыми НР были инфузионные реакции и инфекции дыхательных путей.

Для описания частоты НР используется следующая классификация: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$) и очень редкие ($< 1/10000$), включая единичные случаи.

НР представлены в порядке уменьшения частоты возникновения.

Таблица 2. НР у пациентов с рецидивирующими формами РС или ППРС, наблюдавшиеся с большей частотой (разница $\geq 2\%$) на фоне терапии препаратом Окревус® по сравнению с препаратом сравнения или плацебо¹.

Класс систем органов	Очень часто	Часто
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	Инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, грипп.	Синусит, бронхит, герпес полости рта, инфекции дыхательных путей, вирусные инфекции, опоясывающий лишай (Herpes zoster), гастроэнтерит.
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		Конъюнктивит.
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		Кашель, катаральные явления.
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		Воспаление подкожно-жировой клетчатки.
<i>Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций</i>	Инфузионные реакции ² .	

1 Интерферон бета-1а подкожно в исследованиях при рецидивирующих формах РС или плацебо в исследованиях при ППРС.

2 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

Наблюдались следующие симптомы, связанные с инфузионными реакциями: зуд, сыпь, крапивница, эритема, приливы, понижение артериального давления, повышение температуры тела, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, раздражение горла, боль в ротоглотке, одышка, отек глотки или гортани, тошнота, тахикардия и др. В контролируемых клинических исследованиях случаев фатальных инфузионных реакций не было.

В клинических исследованиях, контролируемых активным препаратом, при рецидивирующих формах РС инфузионные реакции были самыми частыми

нежелательными явлениями на фоне терапии препаратом Окревус® в дозе 600 мг. Общие частоты инфузионных реакций составили 34.3% и 9.9% на фоне лечения препаратом Окревус® и интерфероном бета-1а, соответственно. Частота инфузионных реакций была максимальной во время 1-ой инфузии 1-ой дозы препарата Окревус® (27.5%) и снижалась со временем до <10% во время введения 4-ой дозы. Большинство инфузионных реакций в обеих группах лечения были легкой или умеренной степени тяжести (см. раздел «Особые указания», подраздел «Инфузионные реакции»).

В клиническом исследовании при ППРС частота инфузионных реакций была максимальной во время 1-ой инфузии 1-ой дозы препарата Окревус® (27.4%) и снижалась при введении последующих доз до <10% во время введения 4-ой дозы. У большинства пациентов инфузионные реакции чаще развивались во время первой инфузии каждой дозы по сравнению со второй инфузией этой дозы. Большинство инфузионных реакций были легкой или умеренной степени тяжести (см. раздел «Особые указания», подраздел «Инфузионные реакции»).

Альтернативные короткие инфузии последующих доз

В ходе клинического исследования профиля безопасности при проведении более коротких (2 часа) инфузий препарата Окревус® у пациентов с рецидивирующими формами РС частота, тяжесть и характер симптомов инфузионных реакций были сопоставимы с таковыми при проведении инфузий в течение 3.5 часов (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Инфекции

Увеличения частоты серьезных инфекций у пациентов, получавших препарат Окревус®, по сравнению с пациентами в контрольных группах, не наблюдалось. Частота серьезных инфекций у пациентов с рецидивирующими формами РС на фоне терапии препаратом Окревус® была ниже, чем при лечении интерфероном бета-1а, а у пациентов с ППРС – сходной с таковой в группе плацебо. В контролируемых клинических исследованиях инфекции дыхательных путей и герпетические инфекции преимущественно легкой и умеренной степени тяжести чаще наблюдались на фоне терапии препаратом Окревус®, чем в контрольных группах.

Инфекции дыхательных путей

Инфекции дыхательных путей возникали чаще у пациентов, получавших терапию препаратом Окревус®, чем у пациентов, получавших интерферон бета-1а или плацебо, и были преимущественно легкой и умеренной степени тяжести. В большинстве случаев наблюдались инфекции верхних дыхательных путей (включая назофарингит) и бронхит (см. таблицу 2).

Герпес

Частота герпетической инфекции у пациентов с рецидивирующими формами РС была выше на фоне терапии препаратом Окревус® по сравнению с терапией интерфероном бета-1а. В группах препарата Окревус® и интерферона бета-1а частоты следующих нежелательных реакций составляли: опоясывающий лишай (Herpes Zoster) 2.1% и 1.0%, простой герпес 0.7% и 0.1%, герпес полости рта 3.0% и 2.2%, генитальный герпес 0.1% и 0% и герпес-вирусная инфекция 0.1% и 0%, соответственно.

Инфекции были преимущественно легкой и умеренной степенью тяжести, и пациенты выздоравливали после стандартного лечения. Случаев диссеминированного герпеса не наблюдалось.

В клиническом исследовании у пациентов с ППРС герпес полости рта возникал с частотой 2.7% и 0.8% на фоне лечения препаратом Окревус® и в группе плацебо, соответственно.

Данные о случаях серьезных инфекций в клинических исследованиях аутоиммунных заболеваний, не относящихся к РС

Имеются данные клинических исследований препарата Окревус® в комбинации с иммуносупрессивной терапией (длительным приемом глюкокортикостероидов, синтетических и биологических модифицирующих болезнь антиревматических препаратов (БМАРП), микофенолата мофетила, циклофосфида, азатиоприна) при ревматоидном артрите и других аутоиммунных заболеваниях.

Согласно результатам исследований с участием пациентов с ревматоидным артритом (РА) наблюдался дисбаланс серьезных инфекций в группе терапии препаратом Окревус® и иммуносупрессантами, в частности, атипичной пневмонии и пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, пневмонии, вызванной вирусом ветряной оспы, туберкулеза, гистоплазмоза и др. В редких случаях указанные выше инфекционные осложнения имели летальный исход. Серьезные инфекции наблюдались чаще при применении препарата Окревус® в дозе 1000 мг вместе с иммуносупрессантами по сравнению с его аналогичным применением в дозе 400 мг или с применением иммуносупрессантов в комбинации с плацебо.

К факторам риска развития серьезных инфекций относились наличие сопутствующих заболеваний, длительная терапия иммуносупрессантами/глюкокортикостероидами, а также принадлежность пациента к Азиатскому региону.

Изменения лабораторных показателей

Иммуноглобулины

Во время лечения препаратом Окревус® отмечалось снижение общей концентрации иммуноглобулинов, в основном за счет снижения уровня иммуноглобулина М (IgM).

До начала лечения препаратом Окревус[®] в рамках клинического исследования, исходные концентрации IgG, IgA и IgM были меньше НГН у 0.5%, 1.5% и 0.1% пациентов с рецидивирующими формами РС, соответственно. Через 96 недель после начала лечения концентрации IgG, IgA и IgM были ниже НГН у 1.5%, 2.4% и 16.5% пациентов, соответственно.

В плацебо-контролируемом исследовании (при ППРС) доли пациентов в группе терапии препаратом Окревус[®], у которых исходные уровни IgG, IgA и IgM были меньше НГН, составляли 0%, 0.2% и 0.2%, соответственно. После терапии доли получавших препарат Окревус[®] пациентов, у которых на 120-ой неделе уровни IgG, IgA и IgM были меньше НГН, составляли 1.1%, 0.5% и 15.5%, соответственно.

На основании результатов объединенных данных опорных клинических исследований (рецидивирующие формы РС и ППРС) и соответствующих периодов дальнейшего открытого лечения (экспозиция препарата ~7 лет) была выявлена очевидная связь между снижением уровня иммуноглобулинов и развитием серьезных инфекций. Эта связь была наиболее очевидной для IgG (у 0.5% пациентов развивались серьезные инфекции при уровне IgG меньше НГН). Тип, тяжесть, латентный период, длительность и исход серьезных инфекций, отмечавшихся при снижении уровня иммуноглобулинов меньше НГН, были сопоставимы с таковыми при всех серьезных инфекциях у пациентов, получающих препарат Окревус[®].

Нейтрофилы

У пациентов с рецидивирующими формами РС, получавших препарат Окревус[®], уменьшение числа нейтрофилов наблюдалось реже (14.7%), по сравнению с пациентами, получавшими интерферон бета-1а (40.9%). У пациентов с ППРС, получавших лечение препаратом Окревус[®], уменьшение числа нейтрофилов наблюдалось несколько чаще (12.9%), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (10.0%).

В большинстве случаев уменьшение числа нейтрофилов на фоне терапии препаратом Окревус[®] было транзиторным, отмечалось однократно в ходе терапии и имело 1-ую или 2-ую степень тяжести. Нейтропения 3-ей или 4-ой степени тяжести наблюдалась приблизительно у 1% пациентов, при этом корреляция с развитием инфекции отсутствовала.

Прочее

Сообщалось об одном летальном исходе вследствие развития синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) неизвестной этиологии у пациента, получившего препарат Окревус[®] в дозе 2000 мг. SIRS развился через 12 недель после последней инфузии препарата Окревус[®], после проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) с

использованием гадолиний-содержащего контрастного вещества, анафилактикоидная реакция на которое могла способствовать развитию SIRS.

Передозировка

Опыт превышения рекомендованной дозы препарата Окревус® ограничен. Максимальная изученная доза составляла 2000 мг в виде двух в/в инфузий по 1000 мг с интервалом в 2 недели, при этом наблюдавшиеся нежелательные реакции соответствовали установленному профилю безопасности препарата Окревус®.

Информация о развитии SIRS у пациента, получившего препарат Окревус® в дозе 2000 мг, представлена в разделе «Побочное действие».

Специфического антидота не существует. При случайном превышении дозы препарата Окревус® необходимо немедленно прекратить инфузию и наблюдать за пациентом на предмет развития инфузионных реакций (см. раздел «Особые указания», подраздел «Инфузионные реакции»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Иммуносупрессирующая и иммуномодулирующая терапия

При одновременном применении препарата Окревус® и иммуносупрессирующей и иммуномодулирующей терапии, включая глюкокортикостероиды 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 Окревус® необходимо учитывать длительность и механизм действия данных препаратов из-за возможности аддитивного эффекта на иммунную систему.

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.

Особые указания

Для обеспечения мониторинга качества и безопасности биологического препарата в медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование препарата (Окревус®) и номер серии.

Введение препарата проводится при наличии доступа к средствам для оказания экстренной помощи в случае возникновения тяжелых реакций, таких как серьезные инфузионные реакции.

Инфузионные реакции

Развитие инфузионных реакций у пациентов, получающих препарат Окревус®, может быть связано с высвобождением цитокинов и/или химических медиаторов.

Симптомы инфузионных реакций могут развиваться во время любой инфузии, но наиболее часто они отмечались во время первого введения препарата Окревус®.

Инфузионные реакции также могут развиваться в течение 24 часов после инфузии (см. раздел «Побочное действие»).

Симптомами инфузионных реакций могут быть зуд, сыпь, крапивница, эритема, раздражение горла, боль в ротоглотке, одышка, отек глотки или гортани, приливы, понижение артериального давления, повышение температуры тела, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, тошнота, тахикардия и анафилаксия.

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.

На фоне терапии препаратом Окревус® возможно развитие реакции гиперчувствительности (острая аллергическая реакция на препарат). Инфузионные реакции могут быть клинически неотличимы от реакций острой гиперчувствительности 1-го типа (опосредованных IgE) (см. подраздел «Реакции гиперчувствительности»).

Рекомендации по премедикации для снижения частоты и тяжести инфузионных реакций приведены в разделе «Способ применения и дозы».

Контроль инфузионных реакций

Рекомендации по коррекции инфузии препарата пациентам, у которых развились жизнеугрожающие, тяжелые, умеренные или легкие инфузионные реакции, приведены в разделе «Способ применения и дозы», 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. Во время инфузии препарата Окревус® возможно понижение артериального давления, что может относиться к симптомам инфузионных реакций. В связи с этим следует рассмотреть возможность приостановки лечения антигипертензивными препаратами в течение 12 часов до начала и на протяжении каждой инфузии препарата Окревус®. У пациентов с застойной сердечной недостаточностью (класс III и IV по классификации Нью-Йоркской Ассоциации по изучению заболеваний сердца) в анамнезе применение препарата Окревус® не изучалось.

Реакции гиперчувствительности

В ходе контролируемых клинических исследований о развитии реакций гиперчувствительности при применении препарата Окревус® не сообщалось. 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 Окревус® противопоказана терапия данным препаратом (см. раздел «Противопоказания»).

Инфекции

У пациентов с активной инфекцией применение препарата Окревус® следует отложить до купирования инфекции.

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 Окревус® случаев ПМЛ выявлено не было, тем не менее, JC-ассоциированная ПМЛ наблюдалась у пациентов, получавших терапию другими антителами к CD20, а также другими препаратами для лечения РС. Развитие JC-ассоциированной ПМЛ было связано с такими факторами риска, как иммунодефицит и терапия несколькими иммуносупрессантами.

При подозрении на ПМЛ следует приостановить терапию препаратом Окревус® и 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 РС. При подтверждении диагноза ПМЛ необходимо полностью прекратить лечение.

Реактивация гепатита В

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

Перед назначением препарата Окревус® всем пациентам следует пройти скрининг на вирус гепатита В в соответствии с локальными руководствами. Препарат Окревус® 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 Окревус®.

В отношении таких пациентов необходимо проводить соответствующий мониторинг и принимать меры по профилактике реактивации вируса гепатита В в соответствии с локальными стандартами.

Лечение иммуносупрессантами до, во время и после терапии препаратом Окревус®

Назначать терапию препаратом Окревус® после иммуносупрессивной терапии или иммуносупрессивную терапию после терапии препаратом Окревус® следует с учетом того, что возможно перекрытие их фармакодинамических эффектов (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Механизм действия»).

При назначении препарата Окревус® следует соблюдать осторожность, принимая во внимание фармакодинамику других БМП для лечения РС, так как применение препарата Окревус® в комбинации с другими БМП для лечения РС не изучалось.

Вакцинация

Безопасность иммунизации живыми или живыми ослабленными вакцинами после терапии препаратом Окревус[®] не изучалась.

Во время терапии препаратом Окревус[®], а также до восстановления пула В-клеток проводить вакцинацию живыми или живыми ослабленными вакцинами не рекомендуется (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Механизм действия»).

Количество пациентов с положительными титрами антител к *S. pneumoniae*, возбудителям эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы после терапии препаратом Окревус[®] в течение 2 лет было в целом сходно с таковым на исходном уровне.

В ходе рандомизированного открытого исследования у пациентов с рецидивирующими формами РС, получающих препарат Окревус[®], отмечался пониженный гуморальный иммунный ответ к столбнячному анатоксину, 23-валентному пневмококковому полисахариду, KLN-неоантигену (keyhole limpet hemocyanin, KLN) и сезонной вакцине против гриппа. Тем не менее, пациентам, получающим препарат Окревус[®], рекомендуется проводить сезонную вакцинацию против гриппа инактивированной вакциной. Перед назначением препарата Окревус[®] врач должен изучить статус иммунизации пациента. В случае проведения вакцинации ее необходимо завершить, по меньшей мере, за 6 недель до начала лечения препаратом Окревус[®].

Внутриутробная экспозиция окрелизумаба 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 Окревус[®] 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.

Малигнизация

При применении препарата Окревус[®] может быть повышен риск малигнизации. В ходе контролируемых клинических исследований малигнизация, включая развитие рака молочной железы, наблюдалась чаще у пациентов, получающих препарат Окревус[®], чем у пациентов, получающих интерферон бета-1а или плацебо (рак молочной железы

диагностирован у 6/781 пациенток и 0/668 пациенток, соответственно). Пациенты должны следовать стандартным рекомендациям по скринингу рака молочной железы.

Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности

Попадание лекарственного препарата Окревус® в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Уничтожение 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).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Препарат Окревус® не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 30 мг/мл

По 10 мл (300 мг/10 мл) препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ), укупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.

1 флакон с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

В случае упаковки на АО «ОРТАТ»: с целью контроля первого вскрытия на пачку наклеивают самоклеящиеся стикеры с логотипом АО «ОРТАТ».

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре 2-8 °С в картонной пачке для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Рош Диагностикс ГмбХ, Германия

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

Фасовщик (первичная упаковка)

Рош Диагностикс ГмбХ, Германия

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

Упаковщик (вторичная/потребительская упаковка)

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

АО «ОРТАТ», Россия

157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново

Выпускающий контроль качества

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

АО «ОРТАТ», Россия

157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново

Организация, уполномоченная на принятие претензий от потребителя

Претензии потребителей направлять в компанию АО «Рош-Москва» по адресу:

107045, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99

или через форму обратной связи на сайте:

www.roche.ru

В случае упаковки на АО «ОРТАТ» претензии потребителей направлять по адресу:

157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново

тел./факс (4942) 650-806