

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

Окревус, 920 мг, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: окрелизумаб*.

Каждый мл раствора содержит 40 мг окрелизумаба.

Каждый флакон с 23 мл раствора содержит 920 мг окрелизумаба.

*Окрелизумаб - это рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к В-клеткам, экспрессирующим CD20. Получено с использованием клеток яичников китайского хомячка по технологии рекомбинантной ДНК.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Окревус показан к применению у взрослых пациентов с 18 лет с рецидивирующими формами рассеянного склероза (РС) с активным заболеванием, определяемым клиническими или визуализирующими признаками (см. раздел 5.1).

Препарат Окревус показан к применению у взрослых пациентов с 18 лет с ранним первично-прогрессирующим рассеянным склерозом (ППРС) в зависимости от продолжительности заболевания и уровня инвалидизации, а также с признаками воспалительной активности по данным визуализирующих исследований (см. раздел 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение следует начинать и проводить под контролем врача-специалиста, имеющего опыт в диагностике и лечении неврологических заболеваний. Первое введение должно

осуществляться под клиническим наблюдением и при наличии доступа к медицинским средствам для купирования тяжелых реакций, таких как тяжелые реакции, связанные с введением, реакции гиперчувствительности и/или анафилактические реакции (см. раздел 4.4).

Премедикация для профилактики реакций, связанных с введением

Непосредственно перед каждым применением окрелизумаба с целью снижения риска возникновения местных и системных реакций, связанных с введением, следует проводить следующую двухкомпонентную премедикацию:

- дексаметазон (или эквивалентный лекарственный препарат) в дозе 20 мг внутрь;
- антигистаминный препарат внутрь (например, дезлоратадин или эквивалентный лекарственный препарат).

В дополнение следует рассмотреть премедикацию антипиретиком (например, парацетамолом) непосредственно перед каждым введением.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза составляет 920 мг каждые 6 месяцев.

Разделения начальной или последующих доз на отдельные введения не требуется.

Минимальный интервал между каждым введением окрелизумаба должен составлять 5 месяцев.

Коррекция дозы при реакциях, связанных с введением

Жизнеугрожающие реакции, связанные с введением

При появлении признаков жизнеугрожающей реакции, связанной с введением, инъекцию препарата следует немедленно прекратить. Пациенту необходимо провести соответствующее поддерживающее лечение. У таких пациентов применение окрелизумаба следует полностью прекратить (см. раздел 4.3).

Тяжелые реакции, связанные с введением

При развитии тяжелой реакции, связанной с введением, инъекцию препарата следует немедленно прекратить. Пациенту необходимо провести симптоматическое лечение. Введение можно возобновить только после разрешения всех симптомов (см. раздел 4.4).

Задержка или пропуск дозы

При пропуске в плановом введении окрелизумаба необходимо в кратчайшие сроки ввести препарат в рекомендуемой дозе, не дожидаясь следующего запланированного введения. График введений окрелизумаба должен быть скорректирован с целью поддержания 6-ти месячного (минимум 5-ти месячного) интервала между введениями.

Особые группы пациентов

Лица старше 55 лет

Согласно имеющимся ограниченными данным о внутривенном (в/в) введении окрелизумаба (см. разделы 5.1 и 5.2) у пациентов >55 лет коррекции дозы не требуется. Пациенты, включенные в текущие клинические исследования, продолжают получать окрелизумаб для в/в введения в дозе 600 мг каждые 6 месяцев после того, как им исполнится 55 лет. Применение окрелизумаба в лекарственной форме для подкожного (п/к) введения не изучали у пациентов старше 65 лет.

Пациенты с почечной недостаточностью

Безопасность и эффективность применения окрелизумаба у пациентов с почечной недостаточностью отдельно не изучались. В клинические исследования были включены пациенты с почечной недостаточностью легкой степени тяжести. Опыт применения препарата у пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени тяжести отсутствует.

Так как окрелизумаб представляет собой моноклональное антитело, которое выводится путем катаболизма (распада на пептиды и аминокислоты), предполагается, что у пациентов с почечной недостаточностью изменения дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Безопасность и эффективность применения окрелизумаба у пациентов с печеночной недостаточностью отдельно не изучались. В клинические исследования были включены пациенты с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести. Опыт применения препарата у пациентов с печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени тяжести отсутствует. Так как окрелизумаб представляет собой моноклональное тело, которое выводится путем катаболизма (а не печеночного метаболизма), предполагается, что изменение дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность окрелизумаба у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Подкожно.

Препарат Окревус, раствор для п/к введения, 920 мг не предназначен для в/в введения. Препарат Окревус в лекарственной форме для п/к введения должен всегда вводиться только в виде п/к инъекции медицинским специалистом.

Важно проверить этикетку на флаконе и убедиться, что лекарственная форма препарата соответствует назначенной пациенту (препарат Окревус в лекарственной форме для в/в введения или препарат Окревус в лекарственной форме для п/к введения).

Пациенты могут начать получать окрелизумаб в лекарственной форме как для в/в так и для п/к введения, а пациенты, которые в настоящее время получают в/в окрелизумаб, могут продолжить получать окрелизумаб в/в или перейти на раствор для п/к введения в дозировке 920 мг.

Следует вводить раствор препарата Окревус в лекарственной форме для п/к введения в дозировке 920 мг п/к в область живота в течение приблизительно 10 минут. Рекомендуется использовать медицинское изделие (с «крылышками»/в виде бабочки) для проведения п/к инъекций. Нельзя вводить пациенту раствор, который остался в линии медицинского изделия.

Местом инъекции должен быть живот за исключением области 5 см вокруг пупка. Не вводить лекарственный препарат в гематомы, места с уплотнениями, повышенной чувствительностью, покраснениями, в родимые пятна, рубцы.

Препарат Окревус в лекарственной форме для п/к введения должен всегда вводить медицинский специалист. После введения начальной дозы рекомендуется мониторинг состояния пациента с доступом к медицинским средствам для купирования тяжелых реакций, таких как реакции, связанные с введением, в течение как минимум одного часа после введения. При введении следующих доз необходимость в наблюдении после инъекции должен определять лечащий врач (см. раздел 4.4).

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к окрелизумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Активная инфекция (см. раздел 4.4).

Тяжелый иммунодефицит (см. раздел 4.4).

Установленные активные злокачественные новообразования (см. раздел 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов следует фиксировать наименование препарата и номер серии.

Реакции, связанные с введением

Развитие реакций, связанных с введением, у пациентов, получающих окрелизумаб п/к, может быть связано с высвобождением цитокинов и/или других химических медиаторов. Врачам следует предупредить пациентов о возможности возникновения реакций, связанных с введением, во время или в течение 24 часов после введения препарата. Симптомы реакций, связанных с введением, наиболее часто отмечались во время первого введения окрелизумаба. Реакции, связанные с введением, могут быть местными или системными. Частые симптомы местных реакций в месте введения включают эритему, боль, отек и зуд. Частые симптомы системных реакций, связанных с введением, включают головную боль и тошноту (см. раздел 4.8).

Непосредственно перед инъекцией пациенты должны получать премедикацию для снижения риска возникновения реакций, связанных с введением (см. раздел 4.2). Пациенты должны находиться под наблюдением в течение по меньшей мере одного часа после введения начальной дозы препарата на предмет появления симптомов тяжелых реакций, связанных с введением. Перед введением первой дозы лекарственного препарата необходимо обеспечить наличие доступа к средствам для оказания экстренной помощи в случае возникновения тяжелых реакций, связанных с введением, реакций гиперчувствительности и/или анафилактических реакций. При введении следующих доз необходимость в наблюдении после инъекции должен определять лечащий врач. В случае возникновения реакций, связанных с введением, пациенту следует назначить симптоматическое лечение.

При возникновении признаков жизнеугрожающей реакции, связанной с введением, введение препарата следует немедленно прекратить и начать соответствующее лечение пациента. У таких пациентов следует полностью прекратить лечение окрелизумабом. При возникновении у пациента тяжелой реакции, связанной с введением, введение препарата следует немедленно прекратить и провести симптоматическое лечение. Инъекцию можно завершить только после разрешения всех симптомов.

Развитие инфузионных реакций у пациентов, получающих окрелизумаб для в/в введения, может быть связано с высвобождением цитокинов и/или других химических медиаторов. Симптомами инфузионных реакций могут быть зуд, сыпь, крапивница, эритема, раздражение горла, боль в ротоглотке, одышка, отек глотки или гортани, приливы, артериальная гипотензия, пирексия, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, тошнота, тахикардия и анафилаксия. При применении окрелизумаба для в/в введения у пациентов возникали серьезные инфузионные реакции, в некоторых случаях требующие госпитализации.

Реакции гиперчувствительности может быть сложно отличить от реакций, связанных с введением, и инфузионных реакций с точки зрения симптомов. При подозрении на развитие реакции гиперчувствительности во время инъекции необходимо немедленно прекратить инъекцию и не возобновлять в дальнейшем (см. подраздел «Реакции гиперчувствительности» ниже).

Реакции гиперчувствительности

Также возможно развитие реакции гиперчувствительности (острая аллергическая реакция на препарат). Реакции острой гиперчувствительности 1-го типа (опосредованных IgE) могут быть клинически неотличимы от симптомов реакций, связанных с введением.

Реакции гиперчувствительности могут возникнуть во время любой инъекции, однако, как правило, они не возникают во время первого применения. Если в ходе последующих инъекций усугубляются ранее наблюдавшиеся симптомы или возникают новые тяжелые симптомы, необходимо немедленно рассмотреть вероятность развития реакции гиперчувствительности. Пациентам с установленной IgE-опосредованной гиперчувствительностью к окрелизумабу или к любому из вспомогательных веществ противопоказана терапия данным препаратом (см. раздел 4.3).

Инфекции

У пациентов с активной инфекцией применение окрелизумаба следует отложить до купирования инфекции.

Перед применением препарата рекомендуется проверить иммунный статус пациента, так как препарат не следует применять у пациентов с тяжелым иммунодефицитом (например, при лимфопении, нейтропении, гипогаммаглобулинемии) (см. разделы 4.3 и 4.8).

Общая доля пациентов, перенесших серьезную инфекцию, была сопоставима таковой в группе сравнения (см. раздел 4.8) в клинических исследованиях окрелизумаба для в/в введения. Частота инфекций 4-й (жизнеугрожающей) степени тяжести и 5-й (летальной) степени тяжести была низкой во всех группах лечения, но у пациентов с ППРС она была выше при применении окрелизумаба для в/в введения по сравнению с плацебо: жизнеугрожающие инфекции (1.6% в сравнении с 0.4%) и летальные инфекции (0.6% в сравнении с 0%). Все жизнеугрожающие инфекции разрешились без прекращения применения окрелизумаба.

Пациенты с ППРС, имеющие трудности с глотанием, подвержены повышенному риску развития аспирационной пневмонии. Лечение окрелизумабом может увеличить риск развития тяжелой пневмонии у таких пациентов. Врачи должны предпринимать незамедлительные меры для пациентов с пневмонией.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

JS-ассоциированная ПМЛ очень редко наблюдалась у пациентов, получавших терапию антителами к CD20, включая окрелизумаб. Развитие JS-ассоциированной ПМЛ в большинстве случаев было связано с различными факторами риска (популяция пациентов, например, наличие лимфопении, пожилой возраст, терапия несколькими иммунодепрессантами).

Необходимо наблюдать за пациентами на предмет развития ранних признаков и симптомов ПМЛ, которые могут быть сходны с проявлениями РС и могут включать в себя появление любых новых или ухудшение уже имеющихся неврологических признаков и симптомов.

При подозрении на ПМЛ следует приостановить терапию окрелизумабом. Необходимо рассмотреть вопрос о проведении диагностики ПМЛ, в том числе магнитно-резонансную томографию (МРТ), предпочтительно с использованием контрастного вещества (сравнить с результатом МРТ, выполненной до лечения), определение ДНК вируса JS в спинномозговой жидкости и повторные осмотры невролога.

При подтверждении диагноза ПМЛ следует 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 окрелизумаба всем пациентам следует пройти скрининг на вирус гепатита В в соответствии с локальными руководствами. Окрелизумаб 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)) (см. раздел 4.3). 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 окрелизумаба. В отношении таких пациентов необходимо проводить соответствующий мониторинг и принимать меры по профилактике реактивации вируса гепатита В в соответствии с локальными стандартами.

Отсроченная нейтропения

Сообщалось о случаях отсроченной нейтропении как минимум через 4 недели после последней инфузии окрелизумаба для в/в введения (см. раздел 4.8). Хотя в некоторых случаях развивалась нейтропения 3-ей или 4-й степени тяжести, в большинстве случаев наблюдалась 1-ая или 2-ая степень тяжести. У пациентов с признаками и симптомами инфекции рекомендуется провести анализ числа нейтрофилов в крови.

Малигнизация

В клинических исследованиях наблюдалось увеличение числа злокачественных новообразований (включая рак молочной железы) у пациентов, получавших окрелизумаб для в/в введения, по сравнению с контрольными группами. Заболеваемость была в пределах фонового уровня, ожидаемого для популяции пациентов с РС. Пациентам с установленным активным злокачественным образованием не следует проводить лечение окрелизумабом (см. раздел 4.3). У пациентов с известными факторами риска злокачественных новообразований и у пациентов, которые находятся под активным контролем на предмет рецидивов злокачественных новообразований, следует проводить индивидуальную оценку соотношения пользы и риска. Пациенты должны следовать стандартным рекомендациям по скринингу рака молочной железы.

Лечение пациентов с тяжелым иммунодефицитом

Пациенты с тяжелым иммунодефицитом не должны получать терапию до тех пор, пока их состояние не разрешится (см. раздел 4.3).

При других аутоиммунных состояниях применение окрелизумаба одновременно с иммунодепрессантами (например, глюкокортикостероидами в течение длительного периода, болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами небиологического и биологического происхождения, микофенолата мофетилом, циклофосфамидом, азатиоприном) приводило к увеличению числа серьезных инфекций, включая оппортунистические. Инфекции включали, помимо прочих, атипичную и пневмоцистную пневмонию, ветряночную пневмонию, туберкулез и гистоплазмоз. В редких случаях некоторые из этих инфекций приводили к летальному исходу. Поисковый анализ выявил следующие факторы, связанные с риском серьезных инфекций: более высокие дозы окрелизумаба, чем рекомендовано для РС, другие сопутствующие заболевания и длительное применение иммунодепрессантов/глюкокортикостероидов.

Не рекомендуется применять другие иммунодепрессанты одновременно с окрелизумабом, за исключением глюкокортикостероидов для симптоматического лечения рецидивов РС. Данные о связи одновременного применения стероидов для симптоматического лечения рецидивов с повышенным риском инфекций в клинической практике ограничены. В опорных исследованиях окрелизумаба для в/в введения при РС назначение глюкокортикостероидов для лечения рецидивов не было связано с повышением риска серьезной инфекции.

Назначать терапию окрелизумабом после иммунодепрессивной терапии или иммунодепрессивную терапию после терапии окрелизумабом следует с учетом того, что возможно перекрывание их фармакодинамических эффектов (см. раздел 5.1). При назначении окрелизумаба следует соблюдать осторожность, принимая во внимание фармакодинамику других БМП для лечения РС.

Вакцинация

Безопасность иммунизации живыми или живыми ослабленными вакцинами после терапии окрелизумабом не изучалась.

Во время терапии окрелизумабом, а также до восстановления пула В-клеток проводить вакцинацию живыми или живыми ослабленными вакцинами не рекомендуется. В клинических исследованиях медиана времени восстановления В-клеток в клинических исследованиях составила 72 недели (см. раздел 5.1).

В ходе рандомизированного открытого исследования у пациентов с рецидивирующими формами РС, получающих окрелизумаб для в/в введения, отмечался пониженный гуморальный иммунный ответ к столбнячному анатоксину, 23-валентному пневмококковому полисахариду с бустерной вакциной или без таковой, KLN-неоантигену (keyhole limpet hemocyanin, KLN) и сезонной вакцине против гриппа (см. разделы 4.5 и 5.1). Тем не менее, пациентам, получающим окрелизумаб, рекомендуется проводить сезонную вакцинацию против гриппа инактивированной вакциной.

Перед назначением окрелизумаба врач должен изучить статус иммунизации пациента. В случае проведения вакцинации ее необходимо завершить по меньшей мере за 6 недель до начала лечения окрелизумабом.

Внутриутробная экспозиция окрелизумаба и вакцинация новорожденных и детей живыми или живыми ослабленными вакцинами

Из-за потенциального истощения пула В-клеток у новорожденных и детей, матери которых получали окрелизумаб во время беременности, рекомендуется рассмотреть возможность отсрочки вакцинации живыми или живыми ослабленными вакцинами 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.

Безопасность и сроки проведения вакцинации следует обсудить с педиатром (см. раздел 4.6).

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (или 23 мг) натрия на дозу препарата, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Вакцинация

Безопасность иммунизации живыми или живыми ослабленными вирусными вакцинами после терапии окрелизумабом не изучали.

Имеются данные об эффектах столбнячного анатоксина, 23-валентного пневмококкового полисахарида, KLN-неоантигена и сезонных вакцин против гриппа у пациентов, получающих окрелизумаб (см. разделы 4.4 и 5.1).

После терапии окрелизумабом в течение 2 лет доля пациентов с положительными титрами антител к *S. pneumoniae*, возбудителям эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы была в целом сходна с таковой на исходном уровне.

Иммунодепрессанты

Не рекомендуется одновременное применение других иммунодепрессантов, за исключением глюкокортикостероидов для симптоматического лечения рецидивов РС (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции в период лечения окрелизумабом и в течение 4 месяцев после последнего введения препарата.

Беременность

Данные по применению окрелизумаба у беременных женщин ограничены. Окрелизумаб представляет собой иммуноглобулин G (IgG). Известно, что IgG проникают через плацентарный барьер. Следует рассмотреть возможность отсрочки вакцинации живыми или живыми ослабленными вакцинами у новорожденных и детей, матери которых получали окрелизумаб в ходе беременности. Данные по изменению числа В-клеток у новорожденных и детей, матери которых получали окрелизумаб, не собирали. Длительность потенциального истощения пула В-клеток у новорожденных и детей неизвестна (см. раздел 4.4).

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

Исследования у животных (эмбриофетальная токсичность) не выявили тератогенных эффектов. В ходе пре- и постнатальных исследований развития отмечалась репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3).

Следует избегать применения окрелизумаба во время беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Лактация

Известно, что человеческие IgG выделяются с грудным молоком в первые несколько дней после родов (молозивный период), и вскоре после этого концентрация снижается до низкого уровня.

В проспективном многоцентровом открытом исследовании MN42989 (SOPRANINO) 13 кормящих женщин получили окрелизумаб через 2.0 месяца (медиана) после родов (диапазон: 0.5–5.0 месяцев). Низкие концентрации окрелизумаба обнаруживали в грудном молоке в течение 60 дней после проведения у матери первой инфузии после родов (медиана относительной дозы, полученной младенцем — 0.27% [диапазон 0.0–1.8%]), что указывает на минимальное выведение окрелизумаба с грудным молоком. Спустя 30 дней после проведения у матери первой инфузии после родов окрелизумаб не обнаруживали ни в одном доступном образце сыворотки крови грудных детей (n=9), а уровни В-клеток младенцев находились в диапазоне нормальных значений во всех доступных образцах крови (n=10). В течение периода

последующего наблюдения продолжительностью 44.6 недель (диапазон 8.6–62.7 недель) не было отмечено какого-либо влияния окрелизумаба на здоровье, рост и развитие грудных детей.

Несмотря на отсутствие клинических данных о младенцах, потенциально подвергавшихся воздействию окрелизумаба через грудное молоко и получивших живую или живую ослабленную вакцину, не ожидается рисков в связи с нормальным уровнем В-клеток и неопределяющимся уровнем окрелизумаба в сыворотке крови у этих младенцев.

В отдельном проспективном клиническом исследовании у 29 кормящих женщин, получивших окрелизумаб через 4.3 месяца (медиана) после родов (диапазон 0.1–36 месяцев), наблюдались низкие концентрации окрелизумаба в грудном молоке (медиана относительной дозы, полученной младенцем — 0.1% [диапазон 0.07–0.7%]) в течение 90 дней после проведения у матери первой инфузии после родов. По результатам последующего наблюдения за 21 младенцем, находившимся на грудном вскармливании не менее 2 недель, были отмечены нормальный рост и развитие до достижения 1 года.

Окрелизумаб можно применять во время грудного вскармливания, начиная с нескольких дней после родов.

Фертильность

Согласно доклиническим данным, полученным в результате изучения фертильности у самцов и самок яванских макаков, особых рисков для человека не выявлено.

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

Препарат Окревус не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Во время контролируемого периода в опорных клинических исследованиях окрелизумаба для в/в введения наиболее важными и частыми нежелательными реакциями (НР) были инфузионные реакции (34.3% при рецидивирующих формах РС и 40.1% при ППРС) и инфекции (58.5% при рецидивирующих формах РС и 72.2% при ППРС) (см. раздел 4.4).

Всего 2376 пациентов участвовали в опорных клинических исследованиях окрелизумаба для в/в введения в контролируемый период, из них 1852 пациента перешли в открытый расширенный период. Всех пациентов перевели на окрелизумаб для в/в введения во время открытого расширенного периода. 1155 пациентов закончили участие в открытом расширенном периоде, таким образом за время контролируемого и открытого расширенного периодов непрерывная терапия пациентов окрелизумабом составила приблизительно 10 лет (экспозиция 15515 пациенто-лет). Общий профиль безопасности, наблюдаемый совокупно во время контролируемого и открытого расширенного периодов, сопоставим с таковым, наблюдаемым только во время контролируемого периода.

Профиль безопасности препарата Окревус для п/к введения соответствует известному профилю безопасности окрелизумаба для в/в введения, который описан ниже в Таблице 1, за исключением реакций, связанных с введением, которые являются очень частыми НР.

Табличное резюме нежелательных реакций

В Таблице 1 представлены данные о НР, которые наблюдались во время контролируемого периода в опорных клинических исследованиях окрелизумаба в/в, а также были получены из

спонтанных сообщений. НР сгруппированы в соответствии с системно-органный классификацией медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA и категорией частоты. Для описания частоты НР используется следующая классификация:

- очень часто ($\geq 1/10$);
- часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);
- нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);
- редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);
- очень редко ($< 1/10\,000$);
- частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Внутри каждого системно-органного класса НР представлены в порядке уменьшения частоты возникновения.

Таблица 1. Нежелательные реакции

Системно-органный класс по MedDRA	Очень часто	Часто	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>	Инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, грипп	Синусит, бронхит, герпес полости рта, гастроэнтерит, инфекции дыхательных путей, вирусные инфекции, опоясывающий лишай (herpes zoster), конъюнктивит, воспаление подкожно-жировой клетчатки	
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		Нейтропения	Отсроченная нейтропения ³
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		Кашель, катаральные явления	
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Снижение уровня иммуноглобулина М	Снижение уровня иммуноглобулина G	
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>	Инфузионные реакции ¹ , реакции, связанные с введением ^{2,3}		

¹ Наблюдалось только в объединенной популяции пациентов, получавших окрелизумаб для в/в введения

² Наблюдалось в исследовании, не включенном в перечень объединенных исследований с применением окрелизумаба для в/в введения (связано с п/к введением)

³ Наблюдалось в пострегистрационном периоде

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции, связанные с введением

В зависимости от наблюдающихся симптомов, реакции, связанные с введением, делят на системные и местные.

В исследовании OCARINA II 118 пациентов (ранее не получавших окрелизумаб) получили первую инъекцию препарата. Самыми частыми симптомами, которые ассоциировались с системными и местными реакциями, связанными с введением, были: головная боль (2.5%), тошнота (1.7%), эритема в месте инъекции (29.7%), боль в месте инъекции (14.4%), отек в месте инъекции (8.5%) и зуд в месте инъекции (6.8%). Реакции, связанные с введением, возникали у 48.3% пациентов после первой инъекции. Из 118 пациентов у 11.0% и 45.8% пациентов возникло не менее одного явления системной или местной реакции, связанной с введением, соответственно. Среди пациентов с реакциями, связанными с введением, у большинства (82.5%) такие реакции возникали в течение 24 часов после окончания инъекции, а не во время инъекции. Все реакции, связанные с введением, были несерьезными и легкой (71.9%) или средней (28.1%) степени тяжести. Медиана продолжительности реакций, связанных с введением, составляла 3 дня для системных реакций и 4 дня для местных. У всех пациентов реакции, связанные с введением, разрешились, в 26.3% случаев потребовалось симптоматическое лечение.

В ходе исследования OCARINA I 125 пациентов получили одну или более п/к инъекций окрелизумаба 1200 мг. Из 125 пациентов, получивших первую инъекцию, у 16.0% пациентов возникла как минимум одна системная реакция, связанная с введением, а у 64.0% пациентов – как минимум одна местная реакция, связанная с введением. Из 104 пациентов, которые получили вторую инъекцию, частота встречаемости системных и местных реакций, связанных с введением, снизилась до 7.7% и до 37.5% соответственно. Все реакции, возникшие после первой инъекции, были несерьезными, и за исключением одной – легкой или средней степени тяжести. Все реакции, связанные с введением, возникшие после второй инъекции, были несерьезными и легкой или средней степени тяжести. 21.2% и 17.9% пациентам с реакциями, связанными с введением, потребовалось симптоматическое лечение после первой и второй инъекции соответственно.

Развитие инфузионных реакций у пациентов, получающих окрелизумаб для в/в введения, может быть связано с высвобождением цитокинов и/или других химических медиаторов. Симптомами инфузионных реакций могут быть зуд, сыпь, крапивница, эритема, раздражение горла, боль в ротоглотке, одышка, отек глотки или гортани, приливы, артериальная гипотензия, пирексия, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, тошнота, тахикардия и анафилаксия. При применении окрелизумаба для в/в введения у пациентов возникали серьезные инфузионные реакции, в некоторых случаях требующие госпитализации.

Инфекции

В клинических исследованиях, контролируемых активным препаратом, инфекции наблюдались у 58.5% пациентов, получавших окрелизумаб в/в, по сравнению с 52.5% пациентов, получавших интерферон бета-1а. Частота серьезных инфекций составила 1.3% и 2.9% у пациентов, получавших окрелизумаб в/в и интерферон бета-1а, соответственно. В плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ППРС инфекции были зарегистрированы у 72.2% пациентов, получавших окрелизумаб в/в, и у 69.9% пациентов, получавших плацебо. Частота серьезных инфекций составила 6.2% и 6.7% у пациентов, получавших окрелизумаб в/в и плацебо, соответственно. Всех пациентов перевели на терапию окрелизумабом для в/в введения в открытом расширенном периоде опорных клинических исследований при рецидивирующих формах РС и ППРС.

Во время открытого расширенного периода исследования у пациентов с рецидивирующими формами РС и ППРС частота развития серьезных инфекций не увеличилась по сравнению с таковой, наблюдаемой в контролируемом периоде. Во время контролируемого периода и открытого расширенного периода частота развития серьезных инфекций у пациентов с ППРС была выше, чем у пациентов с рецидивирующими формами РС.

По аналогии с предыдущим анализом факторов риска развития серьезных инфекций при аутоиммунных заболеваниях, отличных от РС, был проведен многофакторный анализ

факторов риска развития серьезных инфекций примерно за 10 лет совокупных данных пациентов, получавших окрелизумаб в контролируемом и открытом расширенном периодах опорных клинических исследований при РС. Факторы риска развития серьезных инфекций у пациентов с рецидивирующими формами РС включают наличие как минимум одного сопутствующего заболевания, недавний клинический рецидив и оценку по шкале EDSS (расширенная шкала оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale)) ≥ 6 баллов. Факторы риска развития серьезных инфекций у пациентов с ППРС включают индекс массы тела более 25 кг/м^2 , наличие как минимум 2 сопутствующих заболеваний, EDSS ≥ 6 баллов и уровень иммуноглобулинов М (IgM) ниже НГН (нижней границы нормы). Сопутствующие заболевания включали, помимо прочего, заболевания сердечно-сосудистой системы, почек и мочевыводящих путей, перенесенные инфекции и депрессию.

Инфекции дыхательных путей

Доля инфекций дыхательных путей была выше у пациентов, получавших окрелизумаб в/в, по сравнению с интерфероном бета-1а и плацебо.

В клинических исследованиях при рецидивирующих формах РС инфекции верхних дыхательных путей наблюдались у 39.9% пациентов, получавших окрелизумаб в/в, и у 33.2% пациентов, получавших интерферон бета-1а; инфекции нижних дыхательных путей – у 7.5% пациентов, получавших окрелизумаб в/в, и 5.2% пациентов, получавших интерферон бета-1а.

В клиническом исследовании при ППРС инфекции верхних дыхательных путей наблюдались у 48.8% пациентов, получавших окрелизумаб в/в, и у 42.7% пациентов, получавших плацебо; инфекции нижних дыхательных путей – у 9.9% пациентов, получавших окрелизумаб в/в, и у 9.2% пациентов, получавших плацебо.

Инфекции дыхательных путей, которые отмечались у пациентов, получавших окрелизумаб в/в, были в основном легкой и средней степени тяжести (80–90%).

Герпес

В клинических исследованиях, контролируемых активным препаратом, у пациентов с рецидивирующими формами РС частота герпетической инфекции была выше на фоне терапии окрелизумабом в/в по сравнению с терапией интерфероном бета-1а. В группах окрелизумаба и интерферона бета-1а частоты следующих НР 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. Все инфекции были преимущественно легкой и средней степеней тяжести (за исключением одного явления 3 степени тяжести), и пациенты выздоравливали после стандартного лечения.

В плацебо-контролируемом клиническом исследовании у пациентов с ППРС герпес полости рта возникал с частотой 2.7% и 0.8% на фоне лечения окрелизумабом в/в и в группе плацебо, соответственно.

Изменения лабораторных показателей

Иммуноглобулины

Во время лечения окрелизумабом в/в в рамках контролируемого периода опорных клинических исследований отмечалось снижение общей концентрации иммуноглобулинов, в основном за счет снижения уровня IgM. Данные, полученные в рамках контролируемого периода и открытого расширенного периода опорных клинических исследований, показали очевидную связь между снижением уровня иммуноглобулинов IgG (и в меньшей степени иммуноглобулинов IgA или IgM) и развитием серьезных инфекций.

Наиболее очевидна связь для IgG: у 2.1% пациентов с рецидивирующими формами РС и у 2.3% пациентов с ППРС были серьезные инфекции при $\text{IgG} < \text{НГН}$. Разница в частоте возникновения серьезных инфекций у пациентов с $\text{IgG} < \text{НГН}$ по сравнению с пациентами с

IgG>НГН со временем не увеличивалась. Тип, тяжесть, латентный период, продолжительность и исход серьезных инфекций, наблюдавшихся во время эпизодов снижения уровня иммуноглобулинов ниже НГН были сопоставимы с характеристиками серьезных инфекций у пациентов, получавших окрелизумаб в/в в течение контролируемого периода и открытого расширенного периода. На протяжении 10 лет непрерывного лечения окрелизумабом средние уровни IgG у пациентов с рецидивирующими формами РС и ППРС оставались выше НГН.

Лимфоциты

При рецидивирующих формах РС уменьшение числа лимфоцитов ниже НГН наблюдалось у 20.7% пациентов, получавших окрелизумаб в/в, по сравнению с 32.6% пациентов, получавших интерферон бета-1а. При ППРС уменьшение числа лимфоцитов ниже НГН наблюдалось у 26.3% пациентов, получавших окрелизумаб в/в, по сравнению с 11.7% пациентов, получавших плацебо.

Большинство изменений, зарегистрированных у пациентов, получавших окрелизумаб в/в, были 1-й (<НГН – 800 клеток/мм³) и 2-й (500–800 клеток/мм³) степеней тяжести. Приблизительно у 1% пациентов в группе окрелизумаба в/в была лимфопения 3-й степени тяжести (200–500 клеток/мм³). Ни у одного из пациентов не была зарегистрирована лимфопения 4-й степени тяжести (<200 клеток/мм³).

Повышенная частота серьезных инфекций наблюдалась во время подтвержденного снижения числа лимфоцитов у пациентов, получавших окрелизумаб в/в. Количество серьезных инфекций было недостаточным для установления причинно-следственной связи.

Нейтрофилы

В клинических исследованиях, контролируемых активным препаратом, у пациентов с рецидивирующими формами РС, получавших окрелизумаб в/в, уменьшение числа нейтрофилов <НГН наблюдалось реже (14.7%), по сравнению с пациентами, получавшими интерферон бета-1а (40.9%). В плацебо-контролируемом клиническом исследовании у пациентов с ППРС, получавших лечение окрелизумабом в/в, уменьшение числа нейтрофилов наблюдалось несколько чаще (12.9%), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (10.0%); у большего количества пациентов (4.3%), получавших окрелизумаб в/в, нейтропения была ≥2 степени тяжести по сравнению с 1.3% пациентов, получавших плацебо. Примерно у 1% пациентов, получавших окрелизумаб в/в, была нейтропения 4-й степени тяжести по сравнению с 0% в группе, получавшей плацебо.

В большинстве случаев уменьшение числа нейтрофилов на фоне терапии окрелизумабом было транзиторным, отмечалось однократно в ходе терапии и имело 1-ую (<НГН – 1500 клеток/мм³) или 2-ую степень тяжести (1000–1500 клеток/мм³). Нейтропения 3-ей или 4-ой степени тяжести наблюдалась приблизительно у 1% пациентов. Одному пациенту с нейтропенией 3-й степени тяжести (500–1000 клеток/мм³) и одному пациенту с нейтропенией 4-й степени тяжести (<500 клеток/мм³) потребовалась специфическая терапия гранулоцитарным колониестимулирующим фактором; после данного эпизода пациенты продолжили получать окрелизумаб. Нейтропения может развиваться спустя несколько месяцев после завершения терапии (см. раздел 4.4).

Прочее

Сообщалось об одном летальном исходе вследствие развития синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) неизвестной этиологии у пациента, получившего окрелизумаб в/в в дозе 2000 мг. SIRS развился через 12 недель после последней инфузии окрелизумаба, после проведения МРТ с использованием гадолиний-содержащего контрастного вещества, анафилактическая реакция на которое могла способствовать развитию SIRS.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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.

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»
0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5
тел. +374 (10) 20 05 05; +374 (60) 83 00 73
e-mail: info@ampra.am
www.pharm.am

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а
тел. +375 (17) 299 55 14; факс +375 (17) 242 00 29
e-mail: rcpl@rceth.by
www.rceth.by

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
010000, г. Астана, район Байконур, ул. Амангелди Иманова, д. 13
тел. +7 (7172) 235 135
e-mail: farm@dari.kz
www.ndda.kz

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
тел. 8 (800) 550 99 03
e-mail: info@roszdravnadzor.gov.ru
www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Опыт превышения рекомендованной дозы окрелизумаба в клинических исследованиях ограничен. Максимальная изученная доза на данный момент составляет 2000 мг в виде двух в/в инфузий по 1000 мг с интервалом в 2 недели (исследование II фазы по подбору дозы при рецидивирующих формах РС) и 1200 мг в виде п/к инъекции (исследование Ib фазы по подбору дозы), при этом наблюдавшиеся НР соответствовали установленному профилю безопасности окрелизумаба в опорных клинических исследованиях.

Лечение

Специфического антидота в случае передозировки не существует; необходимо немедленно прекратить инъекцию и наблюдать за пациентом на предмет развития реакций, связанных с введением (см. раздел 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; селективные иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AG08.

Механизм действия

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

CD20 представляет собой поверхностный антиген, расположенный на пре-В-клетках, 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 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.

Окрелизумаб в лекарственной форме для п/к введения содержит рекомбинантную человеческую гиалуронидазу (rHuPH20) – фермент, используемый для увеличения дисперсии и абсорбции совместно применяемых лекарственных средств при п/к введении.

Фармакодинамические эффекты

К 14 дню (первая временная точка оценки) терапии окрелизумабом 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.

В клинических исследованиях III фазы в периодах между введениями окрелизумаба наблюдалось восстановление пула В-клеток (до исходного значения или выше НГН), как минимум, однократно приблизительно у 5% пациентов. Степень и длительность истощения пула В-клеток в исследованиях при ППРС и рецидивирующих формах РС были сходными.

По результатам наиболее длительного периода наблюдения с момента последней инфузии окрелизумаба (исследование II фазы WA21493, N=51) медиана периода восстановления пула В-клеток (возвращение к НГН или к исходному значению, если оно меньше НГН) составила 72 недели (диапазон 27-175 недель). У 90% пациентов пул В-клеток восстановился до значений НГН или исходного значения приблизительно через два с половиной года после последней инфузии препарата.

Клиническая эффективность и безопасность

Препарат Окревус в лекарственной форме для п/к введения

OCARINA II

Исследование CN42097 (OCARINA II) представляло собой многоцентровое, рандомизированное, открытое исследование в параллельных группах с целью оценки фармакокинетики, фармакодинамики, безопасности, иммуногенности, рентгенографических и

клинических эффектов окрелизумаба для п/к введения в сравнении с окрелизумабом для в/в введения у пациентов с рецидивирующими формами РС или ППРС. Целью исследования OCARINA II было продемонстрировать не менее выраженный эффект терапии окрелизумабом для п/к введения в сравнении с окрелизумабом для в/в введения по первичной фармакокинетической конечной точке, площади под кривой «концентрация-время» (AUC) до недели 12 после инъекции/инфузии (AUC_{нед1-12}).

Всего 236 пациентов с рецидивирующими формами РС или ППРС (213 пациентов с рецидивирующими формами РС, 23 пациента с ППРС) были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы применения окрелизумаба п/к или в/в. В течение контролируемого периода (день 0 – неделя 24) пациенты получили однократную п/к инъекцию 920 мг в день 1 или две в/в инфузии по 300 мг в день 1 и день 14. После контролируемого периода все пациенты имели возможность получать последующие п/к инъекции окрелизумаба 920 мг на неделях 24 и 48 (дозы 2 и 3 соответственно). Пациентов исключали, если в течение предыдущих 24 месяцев они получали антитела к CD20, включая окрелизумаб.

Пациенты были в возрасте 18-65 лет с оценкой по шкале EDSS от 0 до 6.5 на момент скрининга. Две группы лечения были хорошо сбалансированы по демографическим и исходным характеристикам. Средний возраст составлял 39.9 лет в группе п/к введения и 40.0 лет в группе в/в введения. В группе п/к введения 34.7% пациентов были мужского пола, в группе в/в введения 40.7% пациентов были мужского пола. Среднее значение/медиана продолжительности периода с момента постановки диагноза РС составлял 5.70/3.10 лет в группе п/к введения и 4.78/2.35 лет в группе в/в введения.

Исходя из значений, полученных по первичной фармакокинетической конечной точке – AUC_{нед1-12} после инъекции, было показано, что экспозиция окрелизумаба после введения 920 мг п/к сопоставима с экспозицией препарата после введения 600 мг в/в (см. раздел 5.2).

Препарат Окревус в лекарственной форме для в/в введения

Клинические исследования при рецидивирующих формах РС

Профиль эффективности и безопасности окрелизумаба оценивали у пациентов с рецидивирующими формами РС (согласно диагностическим критериям МакДональда 2010) и с признаками активности заболевания (определяемыми клиническими или визуализирующими признаками) в течение предыдущих 2 лет в двух рандомизированных, двойных слепых клинических исследованиях (WA21092, WA21093) с идентичным дизайном, с двойной имитацией и с использованием активного препарата сравнения (интерферон бета-1a). Дизайн исследования и исходные характеристики исследуемой популяции представлены в таблице 2.

Демографические и исходные характеристики были сбалансированы в обеих группах терапии. Пациенты группы А получали окрелизумаб 600 мг каждые 6 месяцев (доза 1 в виде 2 в/в инфузий по 300 мг с интервалом в 2 недели), последующие дозы вводились в виде однократной в/в инфузии 600 мг. Пациенты группы В получали интерферон бета-1a 44 мкг 3 раза в неделю п/к.

Таблица 2. Дизайн исследований, демографические и исходные характеристики

	Исследование 1	Исследование 2
Название исследования	WA21092 (OPERA I) (n = 821)	WA21093 (OPERA II) (n = 835)
Дизайн исследования		
Исследуемая популяция	Пациенты с рецидивирующими формами РС	

История болезни при скрининге	Как минимум два рецидива в течение предшествующих двух лет или один рецидив в течение предшествующего года; оценка по шкале EDSS от 0 до 5.5 балла включительно			
Продолжительность исследования	2 года			
Группы лечения	Группа А: окрелизумаб, 600 мг Группа В: интерферон бета-1а, 44 мкг, п/к			
Исходные характеристики	Окрелизумаб, 600 мг (n=410)	Интерферон бета-1а, 44 мкг (n=411)	Окрелизумаб, 600 мг (n=417)	Интерферон бета-1а, 44 мкг (n=418)
Средний возраст (лет)	37.1	36.9	37.2	37.4
Возрастной диапазон (лет) при включении	18 - 56	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Распределение по полу (% мужчины/% женщины)	34.1/65.9	33.8/66.2	35.0/65.0	33.0/67.0
Среднее значение/медиана продолжительности заболевания с момента постановки диагноза (лет)	3.82/1.53	3.71/1.57	4.15/2.10	4.13/1.84
Пациенты, ранее не получавшие болезнь-модифицирующие препараты (БМП) (%)*	73.4	71.0	72.7	74.9
Среднее количество рецидивов за прошедший год	1.31	1.33	1.32	1.34
Доля пациентов с очагами, накапливающими гадолиний-содержащее контрастное вещество на T1-взвешенных изображениях	42.5	38.1	39.0	41.4
Средняя оценка по шкале EDSS	2.82	2.71	2.73	2.79

* Пациенты, не получавшие БМП в течение 2 лет до рандомизации

Основные клинические результаты и результаты МРТ для оценки эффективности представлены в таблице 3 и на рисунке 1.

Результаты этих исследований показывают, что окрелизумаб значительно подавлял рецидивы, субклиническую активность заболевания, определяемую с помощью МРТ, и прогрессирование заболевания по сравнению с интерфероном бета-1а в дозе 44 мкг п/к.

Таблица 3. Основные клинические конечные точки и конечные точки по данным МРТ в исследованиях WA21092 и WA21093 (рецидивирующие формы РС)

Конечные точки	Исследование 1: WA21092 (OPERA I)		Исследование 2: WA21093 (OPERA II)	
	Окрелизумаб 600 мг (n=410)	Интерферон бета-1а, 44 мкг (n=411)	Окрелизумаб 600 мг (n=417)	Интерферон бета-1а, 44 мкг (n=418)
Клинические конечные точки				
Годовая частота развития рецидивов (первичная конечная точка) ⁸	0.156	0.292	0.155	0.290

Относительное сокращение	46% (p<0.0001)		47% (p<0.0001)	
Доля пациентов с подтвержденным прогрессированием инвалидизации в течение 12 недель ³ Снижение риска (объединенный анализ ¹)	9.8% в группе окрелизумаба по сравнению с 15.2% в группе интерферона бета-1a			
Снижение риска (отдельные исследования ²)	40% (p=0.0006) ⁷		37% (p=0.0169) ⁷	
Доля пациентов с подтвержденным прогрессированием инвалидизации в течение 24 недель ³ Снижение риска (объединенный анализ ¹)	7.6% в группе окрелизумаба по сравнению с 12.0% в группе интерферона бета-1a			
Снижение риска (отдельные исследования ²)	40% (p=0.0025) ⁷		37% (p=0.0370) ⁷	
Доля пациентов с подтвержденным уменьшением степени инвалидизации в течение как минимум 12 недель ⁴ (объединенный анализ)	20.7% в группе окрелизумаба по сравнению с 15.6% в группе интерферона бета-1a			
Относительное улучшение (объединенный анализ ¹)	33% (p=0.0194)			
Относительное улучшение (отдельные исследования ²)	61% (p=0.0106)		14% (p=0.4019)	
Доля пациентов без рецидивов через 96 недель ²	80.4% (p<0.0001)	66.7%	78.9% (p<0.0001)	64.3%
Доля пациентов с отсутствием признаков активности заболевания (No Evidence of Disease Activity - NEDA) ⁵	48%	29%	48%	25%
Относительное улучшение ²	64% (p<0.0001)		89% (p<0.0001)	
Конечные точки по данным МРТ				
Среднее число очагов, накапливающих гадолиний-содержащее контрастное вещество, на T-1 взвешенных изображениях на МРТ	0.016	0.286	0.021	0.416
Относительное уменьшение	94% (p<0.0001)		95% (p<0.0001)	
Среднее количество новых и/или увеличение существующих гиперинтенсивных очагов на T-2 взвешенных изображениях на МРТ	0.323	1.413	0.325	1.904
Относительное уменьшение	77% (p<0.0001)		83% (p<0.0001)	

Процентное изменение объема головного мозга с недели 24 по неделю 96	-0.572	-0.741	-0.638	-0.750
Относительное снижение потери объема головного мозга	22.8% (p=0.0042) ⁶		14.9% (p=0.0900)	

¹ Проспективно объединены данные из исследований 1 и 2.

² Неподтвержденный р-критерий; не является частью предварительно определенной иерархии тестирования

³ Определяется как увеличение на ≥ 1.0 балла по сравнению с исходной оценкой по шкале EDSS у пациентов с исходной оценкой ≤ 5.5 балла или увеличение на ≥ 0.5 балла при исходной оценке > 5.5 балла, оценка Каплана-Мейера на неделе 96.

⁴ Определяется как уменьшение на ≥ 1.0 балла по сравнению с исходной оценкой по шкале EDSS у пациентов с исходным баллом по шкале EDSS ≥ 2 и ≤ 5.5 или уменьшение на ≥ 0.5 балла при исходной оценке > 5.5 балла. В анализ не были включены пациенты с исходной оценкой < 2 баллов.

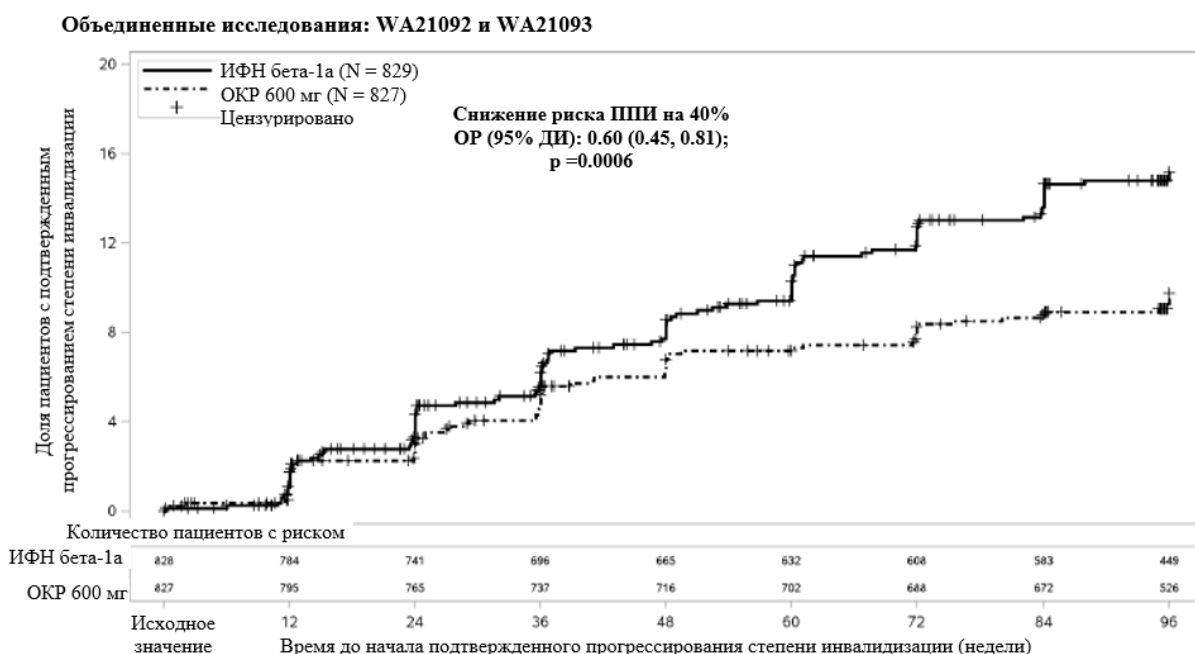
⁵ Статус NEDA определяется как отсутствие определенных в протоколе рецидивов, подтвержденного прогрессирования инвалидизации (ППИ) и любой активности заболевания по результатам МРТ (очаги, накапливающие гадолиний-содержащий контраст, на T1-взвешенных изображениях, либо появление новых или увеличение существующих очагов на T2-взвешенных изображениях) в течение всего 96-недельного периода лечения. Результаты поискового анализа получены для всей ИТТ-популяции.

⁶ Неподтвержденный р-критерий; процедура иерархического исследования прекращена до достижения конечной точки.

⁷ Лог-ранговый критерий

⁸ Подтвержденный рецидив (сопровожающийся клинически значимым изменением в соответствии со шкалой EDSS)

Рисунок 1. Кривая Каплана-Мейера – время до ППИ, сохраняющегося в течение по меньшей мере 12 недель, от эпизода неврологического ухудшения, случившегося в период двойной слепой фазы (объединенная популяция в соответствии с назначенным лечением (ИТТ-популяция), исследования WA21092 и WA21093)*



*Предварительно определенный объединенный анализ данных исследований WA21092 и WA21093

Результаты предварительно заданного объединенного анализа времени до ППИ, сохраняющегося в течение по крайней мере 12 недель (снижение риска на 40% при

применении окрелизумаба по сравнению с интерфероном бета-1а, $p=0.0006$), в значительной степени сопоставимы с результатами применения в течение как минимум 24 недель (снижение риска на 40% при применении окрелизумаба по сравнению с интерфероном бета-1а, $p=0.0025$).

В исследования включали пациентов с активным заболеванием, к ним относились как пациенты, ранее не получавшие активного лечения, так и пациенты с недостаточным ответом на лечение, что определялось по клиническим данным или результатам визуализирующих тестов.

Анализ популяций пациентов с различными исходными уровнями активности заболевания, включая активное и высокоактивное заболевание, показал, что эффективность окрелизумаба в снижении годовой частоты развития рецидивов и ППИ в течение 12 недель соответствовала таковой в общей популяции.

Клинические исследования при ППРС

Профиль эффективности и безопасности окрелизумаба оценивали в ходе рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования при участии пациентов с ППРС (WA25046) на ранней стадии заболевания согласно основным критериям включения: возраст 18–55 лет включительно; оценка по шкале EDSS при скрининге от 3.0 до 6.5 баллов; длительность заболевания от появления симптомов РС менее 10 лет у пациентов с оценкой по шкале EDSS при скрининге ≤ 5.0 баллов или менее 15 лет у пациентов с оценкой по шкале EDSS при скрининге > 5.0 баллов. Что касается активности заболевания, признаки, характерные для воспалительной активности, даже при прогрессирующем РС, могут быть связаны с результатами визуализирующих тестов (т. е. очаги, накапливающие гадолиний-содержащее контрастное вещество на T1-взвешенных изображениях и/или активные (новые или увеличивающиеся) очаги на T2-взвешенных изображениях). Данные МРТ необходимо использовать для подтверждения воспалительной активности у всех пациентов. Пациентов старше 55 лет не включали в исследование. Дизайн исследования и исходные характеристики исследуемой популяции представлены в таблице 4.

Демографические признаки и исходные характеристики были хорошо сбалансированы в обеих группах терапии. МРТ головного мозга показала признаки, характерные для воспалительной активности, в очагах, накапливающих гадолиний-содержащее контрастное вещество на T1-или T2-взвешенных изображениях.

Во время исследования III фазы пациенты с ППРС получали окрелизумаб в дозе 600 мг каждые 6 месяцев в виде двух инфузий по 300 мг с интервалом в две недели, в течение всего периода лечения. Однократная инфузия 600 мг среди популяции пациентов с рецидивирующими формами РС и 2 инфузии по 300 мг каждая у пациентов с ППРС показали сходные фармакокинетические и фармакодинамические профили.

Профили инфузионных реакций были также сходными независимо от того, вводился ли окрелизумаб в виде однократной в/в инфузии в дозе 600 мг или в виде двух отдельных инфузий по 300 мг каждая с интервалом в 2 недели (см. разделы 4.8 и 5.2); поскольку суммарное количество инфузий было больше при введении доз по 300 мг с интервалом в 2 недели, то в этой группе общее количество инфузионных реакций было выше.

Таким образом, после введения первой дозы, в последующем рекомендуется применять 600 мг окрелизумаба в виде однократной инфузии, чтобы снизить общее количество инфузий (при одновременной профилактической премедикации метилпреднизолоном и антигистаминным препаратом) и связанных с ними инфузионных реакций.

Таблица 4. Дизайн исследования, демографические и исходные характеристики исследования WA25046

Исследовательская деятельность 0003

Название исследования	Исследование WA25046 ORATORIO (n=732)	
Дизайн исследования		
Популяция исследования	Пациенты с ППРС	
Длительность исследования	Определяется на основе наступления событий (минимум 120 недель и 253 подтвержденных случая прогрессирования инвалидизации) Среднее время последующего наблюдения: окрелизумаб 3.0 года, плацебо 2.8 года	
Анамнез заболевания при скрининге	Возраст 18-55 лет Оценка по шкале EDSS: 3.0-6.5	
Группы лечения	Группа А: окрелизумаб, 600 мг Группа В: плацебо, рандомизация 2:1	
Исходные характеристики	Окрелизумаб, 600 мг (n=488)	Плацебо (n=244)
Средний возраст (годы)	44.7	44.4
Возрастной диапазон (годы) при включении в исследование	20-56	18-56
Распределение по полу (% мужчины/% женщины)	51.4/48.6	49.2/50.8
Средняя/ медианная длительность с момента постановки диагноза ППРС (годы)	2.9/1.6	2.8/1.3
Среднее значение оценки по шкале EDSS	4.7	4.7

Клинические конечные точки и конечные точки по данным МРТ приведены в таблице 5 и на рисунке 2.

Результаты данного исследования показали, что окрелизумаб значительно замедляет прогрессирование заболевания и снижает ухудшение показателей скорости ходьбы в сравнении с плацебо.

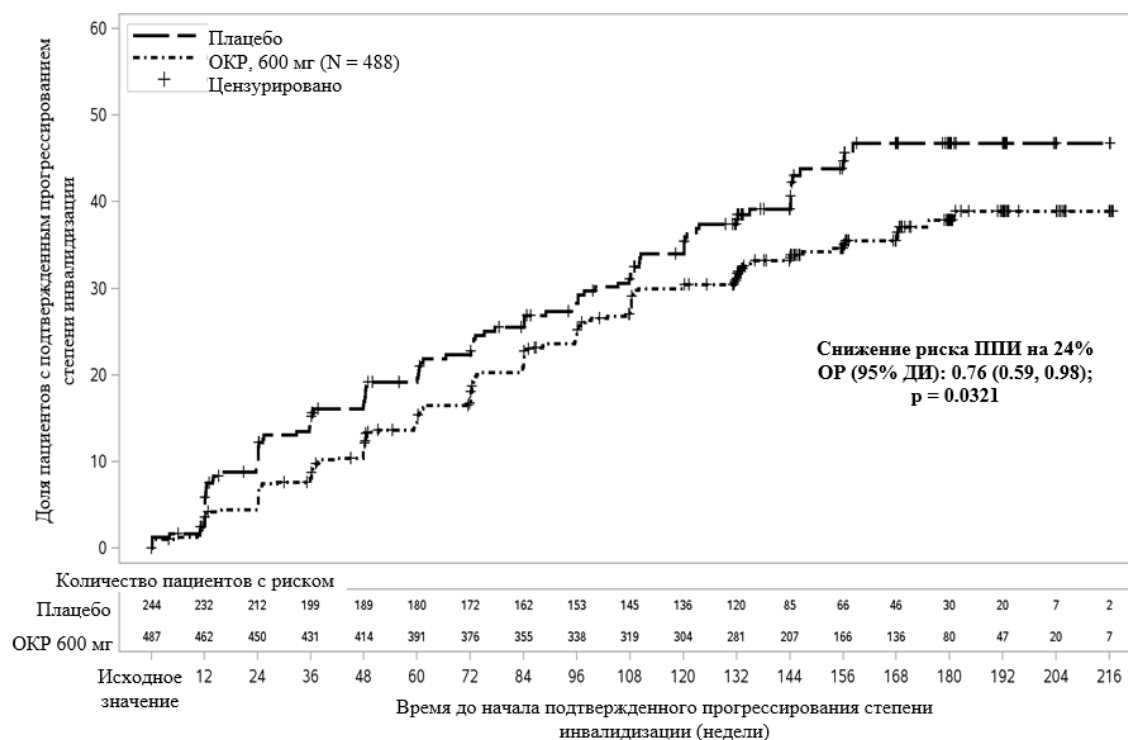
Таблица 5. Клинические конечные точки и конечные точки по данным МРТ в исследовании WA25046 (ППРС).

	Исследование 3	
Конечные точки	WA25046 (ORATORIO)	
	Окрелизумаб, 600 мг (n=488)	Плацебо (n=244)
Клинические конечные точки		
Первичная конечная точка эффективности	30.2%	34.0%
Доля пациентов с 12-недельным подтвержденным прогрессированием инвалидизации ¹ (первичная конечная точка)		
Снижение риска	24% (p=0.0321)	
Доля пациентов с 24-недельным подтвержденным прогрессированием инвалидизации ¹	28.3%	32.7%
Снижение риска	25%	

	(последовательность 0003) (p=0.0365)	
Процентное изменение измеренного времени ходьбы на расстояние 25 футов с начала исследования до 120 недели	38.9	55.1
Относительное снижение скорости увеличения времени ходьбы	29.4% (p=0.0404)	
Конечные точки по данным MRT		
Процентное изменение объема гиперинтенсивных очагов на T2-взвешенных изображениях с начала исследования до 120 недели	-3.4	7.4
	(p<0.0001)	
Процентное изменение объема мозга с 24-й по 120-ю неделю	-0.902	-1.093
Темп относительного снижения потери объема мозга	17.5% (p=0.0206)	

¹Определено как увеличение на ≥ 1.0 пункт по шкале EDSS для пациентов с исходным уровнем 5.5 или меньше, или увеличение на ≥ 0.5 , если исходный уровень шкалы > 5.5 , оценка Каплана-Майера была зафиксирована на 120 неделе.

Рисунок 2. Кривая Каплана-Майера времени до начала подтвержденного прогрессирования, сохраняющегося как минимум 12 недель от эпизода неврологического ухудшения, который возник в период двойной слепой фазы исследования (WA25046, ИТТ-популяция)*



* Продолжительность последующего наблюдения для всех пациентов, включенных в данный анализ, составляла как минимум 120 недель. В первичный анализ включены все возникшие явления.

Предварительно определенный анализ первичной конечной точки в подгруппах без заданной статистической мощности позволяет предположить, что более молодые пациенты или пациенты с очагами, изначально накапливающими гадолиний-содержащее контрастное вещество на T1-взвешенных изображениях, получают большую пользу от лечения, чем более взрослые пациенты или пациенты без очагов, накапливающих гадолиний-содержащее контрастное вещество на T1-взвешенных изображениях (≤ 45 лет: ОР = 0.64 [0.45; 0.92], > 45

лет: $OR = 0.88 [0.62; 1.26]$; с очагами, изначально накапливающими гадолиний-содержащее контрастное вещество на T1-взвешенных изображениях: $OR = 0.65 [0.40; 1.06]$, без очагов, изначально накапливающих гадолиний-содержащее контрастное вещество на T1-взвешенных изображениях: $OR = 0.84 [0.62; 1.13]$).

Кроме того, ретроспективные анализы показали, что у более молодых пациентов с очагами, изначально накапливающими гадолиний-содержащее контрастное вещество на T1-взвешенных изображениях, терапия более эффективна (≤ 45 лет: $OR = 0.52 [0.27; 1.00]$; ≤ 46 лет [медиана возраста участников исследования WA25046]: $OR = 0.48 [0.25; 0.92]$; < 51 года: $OR = 0.53 [0.31; 0.89]$).

Был проведен ретроспективный анализ в рамках расширенного контролируемого периода исследования, который включал в себя этап применения препарата в двойном слепом режиме и приблизительно 9 месяцев последующего контролируемого наблюдения до перехода пациентов в открытый расширенный период исследования или до завершения применения препарата в исследовании. Доля пациентов с оценкой ППИ в течение 24 недель по шкале EDSS ≥ 7.0 балла (24Н-ППИ EDSS ≥ 7.0 балла, время до начала использования инвалидного кресла) составила 9.1% в группе плацебо по сравнению с 4.8% в группе окрелизумаба на неделе 144. Таким образом, снижение риска в отношении времени до начала использования инвалидного кресла в расширенном контролируемом периоде исследования составило 47% ($OR 0.53 [0.31; 0.92]$). Данные результаты носили исследовательский характер и включали данные после расслепления, поэтому их следует интерпретировать с осторожностью.

Иммуногенность

Препарат Окревус в лекарственной форме для п/к введения

В исследованиях OCARINA I и OCARINA II ни у одного из пациентов не наблюдалось появления антитерапевтических антител (АТА). В исследовании OCARINA II тестирование на наличие АТА проводили на исходном уровне, затем каждые 6 месяцев. Таким образом, есть вероятность, что в промежутках между тестированием могли вырабатываться транзиторные АТА.

Во время исследования OCARINA I частота возникновения антител к гHuPH20 у пациентов, получавших окрелизумаб п/к, составляла 2.3% (3/132). Во время исследования OCARINA II ни у одного пациента не было выявлено антител к гHuPH20 во время лечения.

Препарат Окревус в лекарственной форме для в/в введения

У пациентов, участвующих в исследованиях PC (WA21092, WA21093, WA25046), проводили тестирование на наличие 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 окрелизумабу.

Иммунизация

В рандомизированном открытом исследовании у пациентов с рецидивирующими формами РС (N=102) доля пациентов с положительным ответом на вакцину от столбняка через 8 недель после вакцинации составляла 23.9% в группе окрелизумаба в/в по сравнению с 54.5% в контрольной группе (без применения БМП, кроме интерферона-бета). Средние геометрические значения титров специфических антител к столбнячному анатоксину через 8 недель составляли 3.74 и 9.81 МЕ/мл, соответственно. Положительный ответ на ≥ 5 серотипов 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (23-PPV) через 4 недели после вакцинации составил 71.6% в группе окрелизумаба, и 100% в контрольной группе. У

пациентов, получавших окрелизумаб в/в, бустерная 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (13-PCV), введенная через 4 недели после введения 23-PPV, не привела к заметному усилению ответа на 12 серотипов, общих с 23-PPV. Доля пациентов с серопротективными титрами в отношении пяти штаммов гриппа в группе окрелизумаба находилась в пределах 20.0–60.0% до вакцинации и 55.6–80.0% через 4 недели после вакцинации; в контрольной группе - 16.7–43.8% до вакцинации и 75.0–97.0% через 4 недели после вакцинации. См. разделы 4.4 и 4.5.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические свойства окрелизумаба в исследованиях при РС описаны с помощью двухкамерной модели с зависимым от времени клиренсом и с использованием фармакокинетических параметров, характерных для моноклонального антитела класса IgG1.

После п/к введения окрелизумаба в дозе 920 мг прогнозируемая средняя экспозиция (AUC в пределах 24-часового интервала дозирования) составила 3730 мкг/мл•сут. В исследовании OSCARINA II было продемонстрировано, что окрелизумаб для п/к введения в дозе 920 мг сопоставим с окрелизумабом для в/в введения в дозе 600 мг по первичной фармакокинетической конечной точке, $AUC_{нед1-12}$. Среднее геометрическое соотношение для $AUC_{нед1-12}$ составило 1.29 (90% ДИ: 1.23-1.35).

Абсорбция

Показатель биодоступности после п/к введения окрелизумаба 920 мг составлял 81%. Средняя максимальная концентрация (C_{max}) составила 132 мкг/мл, а время достижения максимальной концентрации (t_{max}) составило примерно 4 дня (диапазон 2-13 дня).

Распределение

Согласно данным популяционной фармакокинетики 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.

Биотрансформация

Отдельных исследований метаболизма окрелизумаба не проводилось. Как и другие антитела, окрелизумаб преимущественно подвергается катаболизму (т.е. распаду на пептиды и аминокислоты).

Элиминация

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.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Отдельных исследований фармакокинетики не проводилось. Пациенты с почечной недостаточностью легкой степени тяжести были включены в программу клинических исследований. Изменений фармакокинетических параметров окрелизумаба у таких пациентов не наблюдалось. Доступная информация о фармакокинетике у пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести отсутствует.

Печеночная недостаточность

Отдельных исследований фармакокинетики не проводилось. Пациенты с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести были включены в клинические исследования. Изменений фармакокинетических параметров окрелизумаба у таких пациентов не

наблюдалось. Доступная информация о фармакокинетике у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести отсутствует.

Лица пожилого возраста

Специальные исследования фармакокинетики окрелизумаба у пациентов ≥ 55 лет отсутствуют из-за ограниченного клинического опыта применения препарата в данной популяции (см. раздел 4.2).

Дети

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

5.3. Данные доклинической безопасности

Данные доклинической безопасности не выявили потенциального риска для человека на основании результатов фармакологических исследований безопасности, токсичности при многократном введении и эмбриофетального развития. Исследования канцерогенности и мутагенности окрелизумаба не проводили.

В двух исследованиях пре- и постнатального развития у яванских макаков введение окрелизумаба с 20-го дня беременности как минимум до родов было связано с гломерулопатией, образованием лимфоидных фолликулов в костном мозге, лимфоплазмочитарным воспалением почек и снижением массы яичек у потомства. Дозы, которые вводились беременным самкам, в данных исследованиях приводили к максимальным средним концентрациям в сыворотке ($C_{\max}$), которые были в 4.5–21 раз выше ожидаемых в клинических условиях.

Было зарегистрировано пять случаев смерти новорожденных, одна из которых была связана со слабостью из-за преждевременных родов, сопровождавшихся оппортунистической бактериальной инфекцией, другая – вследствие инфекционного менингоэнцефалита с поражением мозжечка новорожденного от матери с активной бактериальной инфекцией (мастит). В трех случаях новорожденные имели признаки желтухи и поражения печени с подозрением на вирусную этиологию, возможно, полиомавирус. Течение данных 5 подтвержденных или подозреваемых инфекций могло быть потенциально вызвано истощением В-клеток. Отмечено, что у новорожденного потомства самок, которым вводили окрелизумаб в постнатальном периоде наблюдалось истощение пула В-клеток.

Гиалуронидаза

Данные доклинических исследований gHuPH20 не выявили потенциального риска для человека на основании результатов стандартных исследований токсичности при многократном введении, включающих конечные точки для оценки фармакологической безопасности.

gHuPH20 обнаружена в большинстве тканей организма человека. В ходе исследований местной переносимости п/к введение окрелизумаба с gHuPH20 хорошо переносилось крысами и карликовыми свиньями.

В ходе исследований репродуктивной токсичности gHuPH20 были обнаружены признаки эмбриофетальной токсичности у мышей. Максимальная доза, не вызывающая нежелательных явлений, в > 1100 раз превышала дозу, предлагаемую для медицинского применения. При введении этой дозы не наблюдалось признаков тератогенности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Рекомбинантная человеческая гиалуронидаза (rHuPH20)
 α,α -трегалозы дигидрат
Уксусная кислота ледяная
L-метионин
Полисорбат 20
Натрия ацетата тригидрат
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года

Условия хранения после набора в шприц

Была показана химическая и физическая стабильность в ходе использования в течение 30 дней при температуре 2-8 °C и далее 8 часов в не защищенном от света месте при температуре ≤ 30 °C.

С точки зрения микробиологической чистоты раствор должен быть использован сразу после набора из флакона в шприц. Если препарат не используется сразу, то время и условия хранения являются ответственностью пользователя и обычно составляют не более 24 часов при температуре 2-8 °C, при условии, что приготовление к введению проводилось в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Временное хранение

При необходимости невскрытый флакон можно хранить не в холодильнике при температуре ≤ 25 °C в течение не более 12 часов. Флаконы можно доставать и возвращать в холодильник, но суммарное время хранения невскрытого флакона вне холодильника не должно превышать 12 часов при температуре ≤ 25 °C.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре 2-8 °C в картонной пачке для защиты от света.

Условия хранения после набора лекарственного препарата в шприц и временного хранения см. раздел 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 920 мг/23 мл препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс I ЕФ), укупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.

1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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

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

Раствор препарата Окревус перед введением следует визуально проверить на предмет механических включений или изменения цвета.

Раствор препарата Окревус предназначен только для однократного использования.

Подготовка препарата к введению должна проводиться медицинским специалистом в асептических условиях.

Не встряхивать.

Не замораживать.

Не обнаружено признаков несовместимости между раствором для п/к введения препарата Окревус и полипропиленом, поликарбонатом, полиэтиленом, поливинилхлоридом, полиуретаном и нержавеющей сталью.

Подготовка шприца

Перед использованием извлеките флакон из холодильника и дайте ему согреться до комнатной температуры.

Извлеките все содержимое флакона с раствором для п/к введения препарата Окревус в шприц с использованием иглы для переноса (рекомендуемый калибр иглы 21G).

Удалите иглу для переноса и присоедините медицинское изделие (с «крылышками», в виде бабочки) с иглой для инъекций из нержавеющей стали калибра 24-26G для проведения п/к инъекций. Для введения используйте медицинское изделие с остаточным объемом не превышающим 0.8 мл.

Заполните линию медицинского изделия раствором препарата, чтобы удалить воздух, и остановитесь до того, как жидкость достигнет иглы.

Убедитесь, что шприц содержит в точности 23 мл раствора препарата после заполнения линии медицинского изделия и удалите избыточный объем раствора из шприца.

Незамедлительно введите препарат во избежание закупорки иглы. Не храните подготовленный шприц, присоединенный к медицинскому изделию, линия которого уже заполнена раствором препарата.

Если препарат не введен немедленно, см. условия хранения в разделе «Хранение шприца» ниже.

Хранение шприца

Если доза не вводится сразу, соблюдая правила асептики, извлеките все содержимое флакона с раствором для п/к введения препарата Окревус в шприц для получения объема дозы (23 мл) и объема, который необходим для заполнения линии медицинского изделия. Замените иглу для переноса на колпачок для шприца. Не присоединяйте медицинское изделие перед хранением.

Если шприц хранился в холодильнике, дайте ему согреться до комнатной температуры перед использованием.

Инструкции по утилизации неиспользованного препарата или с истекшим сроком годности

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4058 Basel, Switzerland

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Армения

ООО «4 А»

0060, г. Ереван, Квартал Саят Новы, д. 8/3

тел. +374 (91) 79 66 88

e-mail: gayaneh.ghazaryan@gmail.com

Республика Беларусь

ИООО «Рош Продактс Лимитед»

220030, г. Минск, ул. Свердлова, д. 2, 1 этаж, помещение 20

тел. +375 740 740 97 41

e-mail: belarus.safety@roche.com

Республика Казахстан

ТОО «Рош Казахстан»

050051, г. Алматы, Медеуский район, пр. Достык, д. 210

тел. +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com / kaz.quality@roche.com

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»

107031, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

тел. +7 (495) 229 29 99

e-mail: moscow.reception@roche.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Окревус 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).