



SmPC_Belarus_v.4.0

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

9276 - 2023

ОКРЕВУС, 300 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Окревус, 300 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Окревус, 300 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2.1 Общее описание

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

2.2 Качественный и количественный состав

Окревус, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 300 мг: Один флакон для инъекций (10 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий) содержит 300 мг окрелизумаба.

Окрелизумаб представляет собой препарат, полученный с помощью генной инженерии с использованием клеток яичников китайского хомячка СНО.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1 настоящего приложения.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной дозе, поэтому можно сказать, что практически не содержит натрия.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Окревус показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза (РС).

Препарат Окревус показан для лечения взрослых пациентов с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом (ППРС) для замедления прогрессирования заболевания и снижения ухудшения показателей скорости ходьбы.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение пациента с рассеянным склерозом препаратом Окревус должно быть начато и проводиться под наблюдением опытного невролога.

Swiss_approved_09.2022_CDS_10.0

Инфузию препарата Окревус следует производить под непосредственным и тщательным контролем опытного медицинского персонала.

Соответствующее медицинское оборудование, включая доступ к оборудованию для оказания экстренной помощи, а также лекарственные средства, такие как эпинефрин (адреналин), антигистаминные препараты и глюкокортикоиды, должны иметься в распоряжении для немедленного использования при возникновении тяжелых нежелательных явлений, например, тяжелых инфузионных или аллергических реакций.

У пациентов, у которых развиваются тяжелые симптомы со стороны дыхательной системы, такие как бронхоспазм или обострение астмы, инфузию следует немедленно прекратить. Продолжать терапию окрелизумабом в дальнейшем нельзя. После проведения симптоматического лечения пациент должен находиться под наблюдением до полного исчезновения симптомов со стороны дыхательной системы, т.к. после первоначального улучшения клинических симптомов может наступить ухудшение.

Во время инфузии препарата Окревус может возникнуть артериальная гипотензия как симптом инфузионной реакции. Поэтому следует рассмотреть прерывание антигипертензивного лечения в течение 12 часов до начала и на протяжении каждой инфузии препарата Окревус. Окревус вводится внутривенно капельно через отдельный внутривенный катетер. Окревус нельзя вводить внутривенно струйно или болюсно, а также в неразведенном состоянии.

В качестве инфузионной среды используется изотонический (0.9%-ный) раствор натрия хлорида. Если внутривенная инфузия не может быть завершена в тот же день, оставшаяся жидкость в инфузионном флаконе должна быть утилизирована (см. Разделы 6.3; 6.6).

Все пациенты должны находиться под наблюдением в течение минимум одного часа после окончания инфузии (см. Раздел 4.4; 4.2, подраздел «Инфузионные реакции»).

Для обеспечения прослеживаемости биологических лекарственных средств следует точно записывать (или указывать) в медицинской карте пациента торговое наименование и номер серии препарата Окревус для каждого введения.

Премедикация для снижения возможных инфузионных реакций

Перед каждой инфузией препарата Окревус необходимо вводить следующие два препарата, чтобы снизить частоту и тяжесть инфузионных реакций (см. Раздел 4.4):

- 100 мг метилпреднизолона внутривенно (или эквивалент) примерно за 30 минут перед каждой инфузией препарата Окревус;
- Антигистаминное средство за 30-60 минут перед каждой инфузией препарата Окревус.

Можно также рассмотреть вопрос о назначении дополнительно жаропонижающих средств (например, парацетамол), примерно за 30-60 минут перед каждой инфузией препарата Окревус.

Введение препарата Окревус

Начальная доза

Swiss_approved_09.2022_CDS_10.0

Начальная доза (доза 1) 600 мг вводится в виде двух отдельных внутривенных инфузий по 300 мг с интервалом в две недели.

Последующие дозы

Последующие дозы препарата Окревус вводятся каждые 6 месяцев в виде однократной дозы 600 мг посредством внутривенной инфузии (см. Таблицу 1).

Если в ходе предыдущих инфузий препарата Окревус у пациентов не отмечалось развитие серьезных инфузионных реакций, продолжительность инфузии для последующих доз может быть сокращена (до 2 часов) (см. Таблицу 1, вариант 2).

Между отдельными полными дозами препарата Окревус следует соблюдать минимальный перерыв 5 месяцев.

Таблица 1: Схема дозирования препарата Окревус

		Вводимая доза препарата Окревус	Инструкции по проведению инфузии
Начальная доза (600 мг), разделенная на 2 инфузии	Инфузия 1	300 мг в 250 мл	- Начинать инфузию со скоростью 30 мл/ч. - Затем скорость можно увеличивать каждые 30 минут на 30 мл/ч до максимальной скорости 180 мл/ч. - Каждую инфузию следует проводить приблизительно в течение 2,5 ч.
	Инфузия 2 (спустя 2 недели после первой)	300 мг в 250 мл	
Последующие дозы** (600 мг) однократно каждые 6 месяцев	Вариант 1 Инфузия продолжительн остью около 3,5 часов	600 мг в 500 мл	- Начинать инфузию со скоростью 40 мл/ч. - Затем скорость можно увеличивать каждые 30 минут на 40 мл/ч до максимальной скорости 200 мл/ч. - Каждую инфузию следует проводить приблизительно в течение 3,5 ч.
ИЛИ			
	Вариант 2 Инфузия продолжительн остью около 2 часов	600 мг в 500 мл	- Начинать инфузию со скоростью 100 мл/ч в первые 15 минут. - Затем в последующие 15 минут скорость можно

			увеличивать до 200 мл/ч. • В последующие 30 минут скорость можно увеличивать до 250 мл/ч. • В оставшиеся 60 минут скорость можно увеличивать до 300 мл/ч. • Каждую инфузию следует проводить приблизительно в течение 2 ч.
--	--	--	---

*Растворы для внутривенной инфузии готовят посредством разведения концентрата препарата Окревус в инфузионном флаконе с 0.9% натрия хлорида до концентрации готового раствора примерно 1,2 мг/мл.

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

В целях обеспечения прослеживаемости биотехнологических препаратов во время лечения рекомендуется фиксировать торговое наименование и номер серии.

Дозы, принятые с опозданием или пропущенные дозы

При пропуске планового введения препарата Окревус необходимо в кратчайшие сроки ввести препарат в рекомендуемой дозе, не дожидаясь следующего запланированного введения. Следует соблюдать интервал между однократными дозами при лечении препаратом Окревус.

Коррекция дозы в процессе лечения

Коррекция дозы препарата Окревус не исследовалась и не рекомендована при нормальной переносимости.

Инфузионные реакции

Лечение препаратом Окревус ассоциировано с инфузионными реакциями, которые могут быть обусловлены высвобождением цитокинов и/или других медиаторов. В случае возникновения инфузионных реакций, необходимо следовать указаниям, приведенным ниже. С более подробной информацией об инфузионных реакциях, можно ознакомиться в разделе «Предупредительные указания и меры предосторожности, подраздел «Инфузионные реакции».

Угрожающие жизни инфузионные реакции

При наличии признаков жизнеугрожающих или инвалидизирующих инфузионных реакций, таких как острая реакция гиперчувствительности или респираторный дистресс-синдром, следует немедленно прекратить инфузию препарата Окревус. Пациент должен получить соответствующее лечение. У таких пациентов лечение препаратом Окревус следует отменить и не возобновлять в дальнейшем.

Тяжелые инфузионные реакции

При возникновении тяжелой инфузионной реакции или комплекса таких симптомов, как покраснение кожи, лихорадка, боль в горле, инфузию следует немедленно прекратить и пациенту необходимо провести симптоматическое лечение. Инфузию можно возобновить после исчезновения всех симптомов. Начальная скорость при возобновлении инфузии должна быть в два раза ниже, чем скорость инфузии на момент начала развития реакции.

Инфузионные реакции легкой и средней степени тяжести

В случае возникновения инфузионных реакций легкой и средней степени тяжести (например, головная боль) скорость инфузии следует снизить до половины скорости на момент начала реакции. 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.

Нарушение функции печени

Безопасность и эффективность препарата Окревус у пациентов с нарушением функции печени отдельно не изучались. Пациенты с легкой печеночной недостаточностью были включены в клинические испытания. Опыт применения препарата Окревус у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью отсутствует. Окревус представляет собой моноклональное антитело и выводится посредством катаболизма (а не печеночного метаболизма). Поэтому предполагается, что у пациентов с нарушением функции печени коррекция дозы не требуется (см. Разделы 5.2, подраздел 5.2.5, секция «Пациенты с нарушением функции почек»).

Нарушение функции почек

Безопасность и эффективность препарата Окревус у пациентов с нарушением функции почек отдельно не изучались. Пациенты с легкой почечной недостаточностью были включены в клинические испытания. Опыт применения препарата Окревус у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью отсутствует. Окревус представляет собой моноклональное антитело и выводится посредством катаболизма (а не с мочой). Поэтому предполагается, что у пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется (см. Разделы 5.2, подраздел 5.2.5, секция «Пациенты с нарушением функции почек»).

Пациенты пожилого возраста

Безопасность и эффективность препарата Окревус у пациентов старше 55 лет не установлена.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность препарата Окревус у детей и подростков (младше 18 лет) не исследовалась.

4.3 Противопоказания

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

Пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью (класс IV согласно классификации Нью-Йоркской Ассоциации по изучению заболеваний сердца).

Пациенты с тяжелой иммуносупрессией, включая пациентов, которые получают иммуносупрессивное лечение в настоящее время (исключением является симптоматическое лечение кортикостероидами обострений рассеянного склероза) или их иммунная система ослаблена предшествующей терапией (см. Раздел 4.4; подраздел «Лечение иммуносупрессивными препаратами до, во время и после терапии препаратом Окревус»).

Наличие активной инфекции (см. Раздел 4.4).

Существующие активные злокачественные заболевания, за исключением пациентов с базальноклеточным раком кожи.

Начало терапии при беременности.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Перед каждой инфузией медицинский персонал должен гарантировать, что пациент прочитал и понял информацию о безопасности.

Инфузионные реакции

Окревус может вызвать инфузионные реакции, которые могут быть связаны с высвобождением цитокинов и/или других медиаторов.

Симптомы инфузионных реакций могут возникнуть во время каждой инфузии, чаще всего во время первой инфузии. Инфузионные реакции могут возникнуть в течение 24 часов после инфузии. Эти реакции могут проявляться в виде зуда, сыпи, крапивницы, эритемы, приливов жара, понижения артериального давления, повышения температуры тела, повышенной утомляемости, головной боли, головокружения, раздражения горла, боли в ротоглотке, одышки, отека глотки или гортани, тошноты и тахикардии (см. Раздел 4.8).

Пациенты, получающие лечение препаратом Окревус, должны находиться под наблюдением в течение минимум одного часа после окончания инфузии в отношении симптомов инфузионных реакций. Врач должен предупредить пациента о возможном возникновении инфузионной реакции в течение 24 часов после инфузии.

Может возникнуть также реакция гиперчувствительности (острая аллергическая реакция на лекарственный препарат). Инфузионные реакции клинически не отличаются от острых реакций гиперчувствительности первого типа (Ig-E-опосредованных) («Особые указания и меры предосторожности при применении», «Реакции повышенной чувствительности»).

Для премедикации с целью снижения частоты и тяжести инфузионных реакций (см. Раздел 4.2).

Контроль инфузионных реакций

Коррекционные меры при жизнеугрожающих и тяжелых инфузионных реакциях, инфузионных реакциях легкой и средней степени тяжести, см. Раздел 4.2, подраздел «Коррекция дозы в процессе лечения».

При развитии тяжелых симптомов со стороны дыхательной системы, таких как бронхоспазм или обострение астмы, инфузию следует прекратить немедленно. Продолжать терапию окрелизумабом в дальнейшем нельзя. После проведения симптоматического лечения пациент должен находиться под наблюдением до полного исчезновения симптомов со стороны дыхательной системы, т.к. после первоначального улучшения может последовать ухудшение.

Во время инфузии препарата Окревус возможно понижение артериального давления как симптом инфузионной реакции. Поэтому 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 в анамнезе (класс III и IV по классификации Нью-Йоркской Ассоциации по изучению заболеваний сердца) применение Окревус не изучалось (см. Раздел 4.3).

Реакции гиперчувствительности

Могут возникнуть реакции гиперчувствительности (острая IgE-опосредованная аллергическая реакция на лекарственное средство). Возможны затруднения при дифференциальной диагностике реакции гиперчувствительности и инфузионной реакции. Реакции гиперчувствительности могут возникнуть во время любой инфузии, но, как правило, они отсутствуют во время первой инфузии. Если в ходе последующих инфузий усугубляются ранее наблюдавшиеся 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 на окрелизумаб противопоказана терапия данным препаратом (см. Раздел 4.3).

Инфекции

Окревус не должен применяться у пациентов с активными, серьезными инфекциями (например, туберкулез, сепсис и оппортунистические инфекции) или с тяжелой иммуносупрессией. У пациентов с активной инфекцией применение препарата Окревус следует отложить до купирования инфекции (см. Раздел 4.3).

С более подробной информацией о факторах риска развития серьезных инфекций, которые связаны с другими заболеваниями, а не рассеянным склерозом, можно ознакомиться в Разделе 4.8 (тяжелые инфекции из клинических исследований по другим аутоиммунным заболеваниям).

Во время лечения препаратом Окревус могут возникнуть серьезные инфекции, включая смертельные случаи (прежде всего речь идет о пневмонии) (см. Раздел 4.8). Частота фатальных инфекций, о которых сообщалось во время лечения препаратом Окревус, Swiss_approved_09.2022_CDS_10.0

сопоставима с частотой фатальных инфекций в группе плацебо в других исследованиях у пациентов с рассеянным склерозом.

Пациенты, сообщающие о признаках или симптомах инфекции после лечения Окревусом, должны быть незамедлительно обследованы. Пациенты должны получить соответствующее лечение. Перед последующим лечением потенциальный риск инфекции должен быть подвергнут повторной оценке.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Вирусная инфекция Джона Каннингема (JCV), приводящая к ПМЛ, наблюдалась у пациентов, получавших анти-CD20-антитела, включая Окревус, и преимущественно была связана с факторами риска (например, популяция пациентов с многократной иммуносупрессивной терапией, предшествующий прием различных ПИТРС (препараты, изменяющие течение РС) или низкое количество лимфоцитов).

Поскольку риск ПМЛ нельзя полностью исключить при применении препарата Окревус, врачи должны проявлять бдительность в отношении ранних признаков и симптомов ПМЛ, которые могут включать любые новые или ухудшающиеся неврологические признаки или симптомы, напоминающие симптомы обострения рассеянного склероза.

ПМЛ – это оппортунистическая инфекция, вызванная вирусом Джона Каннингема (JCV), которая может привести к смерти или тяжелой инвалидизации. ПМЛ может проявиться только в случае имеющейся инфекции JCV. Следует обратить внимание на то, что отрицательный тест на анти-JCV антитела не исключает возможности инфекции JCV в дальнейшем. ПМЛ часто приводит к летальному исходу и устойчива ко всем методам лечения. Симптомы ПМЛ разнообразны, прогрессируют в течение нескольких дней или недель и могут включать нарастающую слабость на одной стороне тела или неуклюжесть конечностей, проблемы с равновесием, проблемы со зрением и изменения мышления, памяти и ориентации, которые приводят к спутанности сознания и изменениям личности.

При подозрении на ПМЛ следует приостановить терапию препаратом Окревус, произвести необходимую оценку посредством МРТ (предпочтительно с контрастированием) и сравнить ее с МРТ, выполненной до начала лечения (предпочтительно не более трех месяцев назад), а также провести исследование ликвора для определения ДНК вируса JCV и повторные неврологические исследования.

При подтверждении диагноза ПМЛ необходимо полностью прекратить лечение.

Реактивация вируса гепатита В (HBV).

В рамках пострегистрационного наблюдения в результате лечения препаратом Окревус отмечалась реактивация вируса гепатита В (HBV). У пациентов, получавших антитела против CD20, реактивация HBV приводила к развитию фульминантного гепатита, печеночной недостаточности и летальному исходу.

Перед назначением препарата Окревус всем пациентам следует пройти скрининг на HBV в соответствии с местными руководствами. Пациентам с активной инфекцией HBV (т.е. активная инфекция подтверждена положительными результатами определения Swiss_approved_09.2022_CDS_10.0

поверхностного антигена (HBsAg) и антител к антигенам вируса гепатита В (HBcAb) не следует принимать препарат Окревус (см. Раздел 4.8). Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В (т.е. отрицательный результат анализа на HBsAg и положительный результат на HBcAb), а также носителям HBV (положительный результат на HBsAg) следует проконсультироваться с врачом-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 местными стандартами.

Отсроченная нейтропения

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

Лечение иммуносупрессивными препаратами до, во время и после терапии препаратом Окревус

В случае с другими аутоиммунными заболеваниями одновременное применение препарата Окревус и иммуносупрессивных лекарственных средств (например, кортикостероиды, болезнь-модифицирующие антиревматические средства биологического и небиологического происхождения, микофенолат мофетил, циклофосфамид, азатиоприн) приводило к увеличению частоты тяжелых инфекций, включая оппортунистические инфекции. Инфекции включали атипичные пневмонии и пневмонии, вызванные *Pneumocystis jiroveci*, *varicella* пневмонию, туберкулез и гистоплазмоз. Некоторые из этих инфекций в редких случаях имели летальный исход. Предварительный анализ выявил следующие факторы, сопровождающиеся риском тяжелых инфекций: более высокие дозы препарата Окревус, чем рекомендованные при рассеянном склерозе, другие сопутствующие заболевания, длительное применение иммуносупрессивных препаратов или кортикостероидов, а также принадлежность пациента к Азиатскому региону. Не рекомендован одновременный прием других иммуносупрессивных препаратов и препарата Окревус, за исключением кортикостероидов, для симптоматического лечения обострений РС.

Назначать терапию препаратом Окревус после иммуносупрессивной терапии или иммуносупрессивную терапию после терапии препаратом Окревус следует с учетом того, что возможно перекрывание их фармакодинамических эффектов (см. раздел 5, подраздел 5.1.1).

При назначении препарата Окревус следует соблюдать осторожность, принимая во внимание фармакодинамику других препаратов изменяющих течение РС (ПИТРС), так как препарат Окревус в комбинации с другими ПИТРС не изучался для лечения РС.

Вакцинация

Врач должен проверить вакцинационный статус пациента, соблюдать местные действующие рекомендации по вакцинации для профилактических прививок, а также обновлять важные профилактические прививки перед началом лечения препаратом Окревус. Вакцинация должна быть проведена не менее чем за 6 недель до начала терапии препаратом Окревус.

Безопасность иммунизации живой или ослабленной живой вирусной вакциной после лечения препаратом Окревус не исследовалась. Во время терапии препаратом Окревус, а также до восстановления пула В-клеток проводить вакцинацию живыми или живыми ослабленными вакцинами не рекомендуется (время до насыщения В-клеток составило в среднем 72 недели (см. Раздел 5, подраздел 5.1.1)).

После двухлетнего лечения препаратом Окревус доля пациентов с положительными титрами антител к *S. pneumoniae*, эпидемическому паротиту, краснухе и ветряной оспе была сходной с долей перед началом терапии.

В ходе открытого рандомизированного исследования (параллельные группы: Окревус в сравнении с никакой или другой иммуномодулирующей терапией) у пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом, получавших препарат Окревус, наблюдался частично выраженный ослабленный гуморальный иммунный ответ на противостолбнячную вакцину (положительный IgG-ответ у 23,9 % по сравнению с 54,5 %), 23-валентную пневмококковую полисахаридную вакцину (снижение положительного иммунного ответа до 2/3, дальнейшая ревакцинация не приводила к значительному увеличению ответа), неоантиген гемоцианина лимфы улитки, а также вакцину против сезонного гриппа (серопротективные титры для вакцин против сезонного гриппа варьировали в диапазоне значений от 55,6 до 80 % по сравнению с диапазоном значений от 75 до 97 %).

Рекомендуется, чтобы все вакцины, за исключением живых и ослабленных живых, соответствовали местным рекомендациям по вакцинации (включая инактивированную вакцину против сезонного гриппа). Следует рассмотреть возможность измерения иммунных титров, индуцированных вакциной, необходимого для установления наличия у вакцинированных лиц защитного иммунного ответа, поскольку эффективность вакцины при определенных обстоятельствах может быть снижена.

Внутриутробное воздействие окрелизумаба и вакцинация новорожденных и грудных детей живыми и ослабленными живыми вакцинами

Вследствие возможного истощения В-клеток у новорожденных и грудных детей матерей, которые в период беременности принимали Окревус, следует осуществлять контроль на предмет истощения данных клеток. Перед началом проведения вакцинации у новорожденных и грудных детей необходимо произвести подсчет количества CD19 положительных В-клеток. Вакцинация живыми и ослабленными живыми вакцинами должна проводиться только после надлежащей нормализации количества В-клеток. Вопросы по безопасности вакцинации и срокам ее проведения следует обсуждать с соответствующим педиатром.

Малигнизация

Swiss_approved_09.2022_CDS_10.0

В клинических исследованиях сообщалось о случаях злокачественных заболеваний (в т.ч. 6 случаев рака молочной железы при лечении препаратом Окревус, отсутствие случаев в контрольных группах (Ребиф® или плацебо) контролируемых исследований). Заболеваемость находилась в рамках ожидаемых результатов для пациенток с рассеянным склерозом.

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

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Отдельных исследований по взаимодействию с другими лекарственными средствами не проводилось. Риск взаимодействий с одновременно принимаемыми лекарственными средствами не исключен.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста

Не рекомендовано начинать терапию во время беременности (см. Раздел 4.8). Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Окревус и в течение 6 месяцев после последней инфузии препарата Окревус (см. Раздел 5.2, подраздел 5.2.4).

Беременность

Окревус - гуманизированное моноклональное антитело, подтип иммуноглобулина G1; известно, что иммуноглобулины проникают через плацентарный барьер. Экспериментальные исследования на животных не показали тератогенного действия, но была выявлена репродуктивная токсичность (см. Раздел 5.3).

Достаточных и хорошо контролируемых данных из исследований у беременных женщин не имеется. Однако известно о временном периферическом снижении количества В-клеток и лимфопении у новорожденных, чьи матери получали лечение другими анти-CD20-антителами во время беременности.

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 препарат Окревус, не изучалось в клинических исследованиях. Длительность потенциального истощения пула В-клеток у новорожденных и детей неизвестна (см. Раздел 4.4, подраздел «Вакцинация»).

У новорожденных, матери которых получали препарат во время беременности, и у которых количество В-клеток выходит за рамки нормы, следует отложить вакцинацию живыми или живыми ослабленными вакцинами.

Окревус не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда возможная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Схватки и роды

Безопасность применения препарата Окревус в период схваток и родов не изучалась.

Период лактации

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

В ходе исследований на животных окрелизумаб проникал в молоко животных (см. Раздел 5.3).

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.

Фертильность

Данные доклинических исследований мужской и женской фертильности, проводившихся на яванских макаках, не выявили особого риска применения препарата для человека.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Окревус не оказывает либо оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако следует принимать во внимание влияние премедикации антигистаминными препаратами.

При развитии инфузионных реакций следует дождаться стабилизации состояния пациента, прежде чем он приступит к управлению транспортным средством и работе с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Клинические исследования

Безопасность препарата Окревус оценивалась в клинических исследованиях по рассеянному склерозу с участием 1311 пациентов, из них 825 пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом (РРС) в двух идентичных активно-контролируемых клинических исследованиях и 486 пациентов с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом (ППРС) в плацебо-контролируемом исследовании (см. Раздел 5.1, подраздел 5.1.2). Среди наиболее частых нежелательных реакций лекарственного препарата были инфузионные реакции и инфекции дыхательных путей.

Подобно всем лекарственным препаратам Окревус может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех. Информация о нежелательных реакциях изложена в *Swiss_approved_09.2022_CDS_10.0*

соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. Категории частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

Нежелательные реакции расположены в порядке уменьшения степени их серьезности.

Резюме нежелательных реакций в группах пациентов с РРС и с ППРС, получавших лечение препаратом Окревус

***Наблюдалось в постмаркетинговый период**

Инфекции и паразитарные инвазии

Очень часто: инфекции верхних дыхательных путей (РРС: 15,2%; ППРС: 12,1%), назофарингит (ППРС: 24,1%; РРС: 14,9%), грипп (ППРС: 11,7%; РРС: 4,6%).

Часто: бронхит, синусит, гастроэнтерит, вирусная инфекция, оральный герпес, инфекция дыхательных путей, целлюлит, опоясывающий герпес, конъюнктивит.

Неизвестно: ПМЛ* (см. «Предупреждения и меры предосторожности»)

***Наблюдалось в постмаркетинговый период**

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: нейтропения.

Неизвестно: отсроченная нейтропения*.

*** Наблюдалось в постмаркетинговый период.**

Заболевания иммунной системы

Неизвестно: Гиперчувствительность* (см. «Предупреждения и меры предосторожности»).

Наблюдалось в постмаркетинговый период.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: кашель, катар.

Лабораторные и инструментальные данные

Очень часто: пониженный уровень IgM в сыворотке (РРС: 16,5 %, ППРС: 15,5 %).

Часто: пониженный уровень IgG в сыворотке.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто: инфузионные реакции (ППРС: 40,1%; РРС: 34,3%) (симптомы, о которых сообщалось в течение 24 часов после инфузии как о реакции, обусловленной инфузией, описаны как инфузионные реакции).

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции

Симптомы, связанные с инфузионными реакциями и выявленные во время исследований в группах с РРС и с ППРС, включали зуд, сыпь, крапивницу, эритему, приливы жара, понижение артериального давления, повышение температуры тела, повышенную утомляемость, головную боль, головокружение, раздражение горла, боль в ротоглотке, одышку, отек глотки или гортани, тошноту и тахикардию. В контролируемых клинических исследованиях не было инфузионных реакций с летальным исходом.

В активно-контролируемых (РРС) клинических исследованиях инфузионные реакции были самым частым нежелательным явлением у пациентов, получавших лечение препаратом Окревус 600 мг. Общая частота составила 34,3% по сравнению с частотой 9,9% в лечебной группе интерферон-бета-1a (инфузия плацебо). Наибольшая частота инфузионных реакций отмечалась во время введения начальной дозы. При первой инфузии первой дозы частота составила 27,5%, в дальнейшем снизилась до <10% при введении четвертой дозы. Большинство инфузионных реакций были легкой (21,7%) или средней (10,1%) степени тяжести; в 2,4% случаев инфузионные реакции были тяжелыми и в 0,1% случаев инфузионные реакции были жизнеугрожающими (см. Раздел 4.4, подраздел «Инфузионные реакции»).

В плацебо-контролируемом (ППРС) клиническом исследовании частота инфузионных реакций составила 40,1% в группе лечения по сравнению с 25,5% в группе плацебо. 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 в каждой группе инфузионные реакции чаще развивались во время первой инфузии каждой дозы по сравнению со второй инфузией этой дозы.

Большинство инфузионных реакций на Окревус были легкой (26,7%) или средней степени тяжести (11,9%); в 1,4% случаев инфузионные реакции были тяжелыми и не жизнеугрожающими инфузионными реакциями (см. Раздел 4.4, подраздел «Инфузионные реакции»).

Альтернативная, менее продолжительная инфузия в рамках поддерживающей терапии

В рамках исследования (MA30143 – Дополнительное исследование сокращенной продолжительности инфузии) профиля безопасности менее продолжительной (двухчасовой) инфузии препарата Окревус частота, интенсивность и вид инфузионных реакций у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом были сопоставимы с таковыми, которые отмечаются во время инфузии продолжительностью около 3,5 часов (см. Раздел 5.1, подраздел 5.1.2). Общее количество необходимых вмешательств в двух группах инфузий было низким, однако в группе изучения менее продолжительной (двухчасовой) инфузии требовалось больше вмешательств для устранения симптомов (снижение скорости или временное прекращение инфузии), чем в группе изучения инфузии продолжительностью около 3,5 часов (8,7 % и 4,8 %).

Инфекции

Лечение препаратом Окревус не ассоциировалось с увеличением частоты серьезных инфекций (у пациентов с РРС частота серьезных инфекций была меньше [Окревус 1,3%], чем у пациентов, получавших интерферон бета-1а [2,9%]. У пациентов с ППРС частота была сходной с таковой в группе плацебо [6,2% по сравнению с 6,7%].

В активно-контролируемых (РРС) клинических исследованиях и в плацебо-контролируемом (ППРС) клиническом исследовании инфекции дыхательных путей и герпетическая инфекция (оба вида инфекций преимущественно легкой и средней степени тяжести) наблюдались чаще в группе, получающей лечение препаратом Окревус.

Основная часть пациентов с тяжелыми инфекциями (препарат Окревус) была сопоставима с соответствующей долей в контрольных группах (плацебо и интерферон). Было отмечено незначительное количество жизнеугрожающих (степень 4) инфекций при лечении препаратом Окревус, но чаще, чем в контрольных группах (0,2% для Окревуса по сравнению 0% для интерферона у пациентов с РРС и 1,6% для Окревуса по сравнению с 0,4% для плацебо у пациентов с ППРС). Эти инфекции не приводили к ограничению лечения. У пациентов с ППРС с затруднениями при глотании существует повышенный риск возникновения аспирационной пневмонии. Лечение препаратом Окревус может повысить риск тяжелой пневмонии у таких пациентов. Врачам следует немедленно принять соответствующие меры у пациентов, с пневмонией.

Инфекции дыхательных путей

Доля инфекций дыхательных путей у пациентов, получавших лечение препаратом Окревус, была больше, чем у пациентов, получавших лечение интерфероном бета-1а или плацебо. Преимущественно, инфекции были легкой и средней степени тяжести. В основном это были инфекции верхних дыхательных путей (включая назофарингит) и бронхов (см. Раздел 4.8, подраздел «Инфекции дыхательных путей»). Были случаи летального исхода вследствие пневмонии (Окревус). Частота реакций с летальным исходом вследствие пневмоний, о которых сообщалось во время лечения препаратом Окревус, находится в рамках частоты реакций с летальным исходом вследствие пневмоний, о которых сообщалось у пациентов, получавших лечение плацебо, в других исследованиях с рассеянным склерозом.

Герпес

В активно-контролируемых (РРС) клинических исследованиях герпетическая инфекция обнаруживались чаще у пациентов, получавших лечение препаратом Окревус, чем у получавших лечение препаратом интерферон бета-1а. Данные инфекции охватывают опоясывающий герпес (2,1% по сравнению с 1,0%), простой герпес (0,7% по сравнению с 0,1%) и оральный герпес (3,0% по сравнению с 2,2%), генитальный герпес (0,1% по сравнению с 0%) и генерализованную герпетическую инфекцию (0,1% по сравнению с 0%). Большинство инфекций были легкой или средней степени тяжести. Пациенты выздоравливали от стандартного лечения. Сообщения о генерализованном герпесе отсутствуют.

В плацебо-контролируемом (ППРС) клиническом исследовании наблюдалось наибольшее число пациентов, получавших лечение препаратом Окревус, с простым герпесом (2,7% по сравнению с 0,8%).

Тяжелые инфекции из клинических исследований по другим аутоиммунным заболеваниям, отличным от рассеянного склероза

Окревус исследовался в комбинации с иммуносупрессивными медикаментами (например, стероиды, небиологические и биологические болезнь-модифицирующие антиревматические средства, микофенолат мофетил, циклофосфамид, азатиоприн) в случае с другими аутоиммунными заболеваниями.

Большинство имеющихся в распоряжении данных из исследований у пациентов с ревматоидным артритом (РА), где наблюдался дисбаланс тяжелых инфекций, включая, но, не ограничиваясь, атипичные пневмонии и пневмонии, вызванные *Pneumocystis jiroveci*, вирус ветряной оспы, туберкулез и гистоплазмоз в группе с иммуносупрессивным препаратом Окревус. В редких случаях некоторые из этих инфекций заканчивались летальным исходом. Серьезные инфекции наблюдались чаще в группе с дозой 1000 мг, чем в группе с дозой 400 мг или в группе с иммуносупрессивными препаратами и плацебо.

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

Отклонение лабораторных показателей

Иммуноглобулины

Лечение препаратом Окревус за контролируемый период исследования привело к снижению общей концентрации иммуноглобулинов, в основном за счет снижения уровня иммуноглобулина М (IgM).

До начала лечения препаратом Окревус в рамках активно контролируемого клинического исследования, исходные концентрации IgG, IgA и IgM были меньше нижней границы нормы (НГН) у 0,5%, 1,5% и 0,1% пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза, 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 (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.

Нейтрофилы

В большинстве случаев уменьшение числа нейтрофилов было временным (отмечалось однажды в ходе терапии препаратом Окревус) и имело 1-ую или 2-ую степень тяжести. После приема Окревуса может развиваться отсроченная нейтропения (см. раздел 4.4).

В активно-контролируемом (РРС) периоде лечения число нейтрофилов уменьшилось у 14,7% пациентов, получавших лечение препаратом Окревус, по сравнению с 40,9% пациентов, получавших лечение препаратом интерферон бета-1а. В плацебо-контролируемом (ППРС) клиническом исследовании уменьшение числа нейтрофилов у пациентов, получавших лечение препаратом Окревус, наблюдалось несколько чаще (12,9%) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (10,0%); из них примерно у 1% пациентов в группе препарата Окревус наблюдалась нейтропения 4-й степени, по сравнению с 0% в группе плацебо.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения "польза - риск" лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

4.9 Передозировка

Имеется только ограниченный опыт из клинических исследований по изучению более высоких доз, чем допустимые внутривенные дозы препарата Окревус. Ранее наиболее высокая исследованная доза у пациентов с рассеянным склерозом составляла 2 000 мг, или две инфузии по 1 000 мг внутривенно с интервалом в две недели (исследование II фазы для определения дозы при РРРС). Нежелательные реакции соответствовали профилю безопасности препарата Окревус в опорных клинических исследованиях.

Лечение

Специфического антидота в случае передозировки не существует. Инфузия должна быть прекращена немедленно, и пациент должен находиться под наблюдением в отношении инфузионных реакций («Предупредительные указания и меры предосторожности, инфузионные реакции»).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: селективные иммунодепрессанты. Код АТС: L04AA36.

5.1.1. Механизм действия

Окрелизумаб — это рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, предназначенное для селективного воздействия на CD20-позитивные В-клетки.

CD20 — это поверхностный антиген, который экспрессируется на пре-В-клетках, зрелых В-клетках и В-клетках памяти. CD20 не экспрессируется на стволовых лимфоидных и плазматических клетках.

Точный механизм, посредством которого достигается терапевтический клинический эффект окрелизумаба при рассеянном склерозе, не установлен. Предполагается, что данный механизм включает процесс иммуномодуляции посредством снижения числа и подавления функции CD20 экспрессирующих В-клеток. После связывания на поверхности В-клеток, экспрессирующих CD20, окрелизумаб селективно уменьшает их количество посредством антитело-зависимого клеточного фагоцитоза (ADCP), антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (ADCC), комплемент-зависимой цитотоксичности (CDC) и апоптоза. Способность В-клеток к восстановлению и предшествующий гуморальный иммунитет сохраняются. Кроме того, окрелизумаб не влияет на врождённый иммунитет и общее количество Т-клеток.

Фармакодинамика

К 14-му дню терапии препаратом Окревус наблюдалось быстрое истощение пула CD19+ В-клеток в крови (первая временная точка для оценки), которое сохранялось в течение всего периода лечения и являлось ожидаемым фармакологическим эффектом. Для подсчета количества В-клеток используется именно CD19, так как Окревус препятствует распознаванию CD20 при проведении анализа.

Исследования III фазы показали, что в периодах между введениями препарата Окревус восстановление пула В-клеток (до исходного значения или выше нижней границы нормы (НГН)) хотя бы в одной временной точке наблюдалось у приблизительно 5 % пациентов. Степень и длительность истощения пула В-клеток в исследованиях при первично-прогрессирующем рассеянном склерозе (ППРС) и рецидивирующих формах рассеянного склероза (РРС) были сходными.

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

5.1.2 Клиническая эффективность и безопасность

Рецидивирующий рассеянный склероз

Эффективность и безопасность препарата Окревус оценивали у пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза (согласно диагностическим критериям МакДональда 2010) 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 исследований и исходные характеристики исследуемой популяции представлены в таблице 2.

Демографические и исходные характеристики были сбалансированы в обеих группах. Пациенты группы А получали Окревус 600 мг каждые 6 месяцев (доза 1 как 2 внутривенные Swiss_approved_09.2022_CDS_10.0

инфузии по 300 мг с интервалом в 2 недели), последующие дозы вводились в виде однократной внутривенной инфузии 600 мг. Пациенты группы В получали интерферон бета-1а (Ребиф®) 44 мкг 3 раза в неделю в виде подкожной инъекции.

Результаты данного исследования показали, что Окревус по сравнению с интерфероном бета-1а 44 мкг подкожно значительно снижал частоту обострений, субклиническую активность заболевания, установленную посредством МРТ, а также прогрессирование заболевания.

Клинические и МРТ-данные конечных точек приведены в таблице 3 и на рисунке 1.

Таблица 2: Дизайн исследований и демографическая характеристика

	Исследование 1		Исследование 2	
Название исследования	WA21092 (OPERA I) (n=821)		WA21093 (OPERA II) (n=835)	
Дизайн исследования				
Популяция исследования	Пациенты с рецидивирующим рассеянным склерозом			
Анамнез при скрининге	Минимум два обострения в течение предыдущих 2 лет или 1 обострение в прошлом году; EDSS между 0 и 5,5. включительно			
Длительность исследования	2 года (96 недель)			
Группы лечения	Группа А: Окревус 600 мг каждые 24 недели внутривенно Группа В: Интерферон бета-1a (Ребиф®). 44 мкг 3 раза в неделю подкожно (ИФН)			
Исходные характеристики	Окревус 600 мг (n=410)	ИФН 44 мкг (n=411)	Окревус 600 мг (n=417)	ИФН 44 мкг (n=418)
Средний возраст (годы)	37,1	36,9	37,2	37,4
Возрастной диапазон (годы) при включении в исследование	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
Усредненная/ средняя длительность заболевания от начала первых симптомов РС (годы)	6,74/4,88	6,25/4,62	6,72/5,16	6,68/5,07
Усредненная/ средняя длительность с момента установления диагноза РС	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Среднее количество обострений в прошедшем	1,31	1,33	1,32	1,34

году				
Среднее значение EDSS *	2,82	2,71	2,73	2,79
Наивные пациенты (пациенты, которые прежде не получали препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС)) (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Среднее количество Т-1 очагов с накоплением контраста (гадолинийусиленные очаги)	1,69	1,87	1,82	1,95
Среднее количество гиперинтенсивных T2 очагов	51,04	51,06	49,26	51,01

* Expanded Disability Status Scale (расширенная шкала оценки степени инвалидизации).

** Пациенты, которые за 2 года до рандомизации не принимали специфических медикаментов от рассеянного склероза

Таблица 3: Клинические и MPT-данные конечных точек в исследованиях WA21092 и WA21093.

Конечные точки	Исследование 1: WA21092 (OPERA I)		Исследование 2: WA21093 (OPERA II)	
	Окревус 600 мг (n=410)	ИФН 44 мкг (n=411)	Окревус 600 мг (n=417)	ИФН 44 мкг (n=418)
Клинические конечные точки				
Количество обострений за год (первичная конечная точка)	0,156	0,292	0,155	0,290
Относительное снижение	46% (p<0,0001)		47% (p<0,0001)	
Соотношение пациентов с 12-недельным прогрессированием инвалидизации ³ Снижение риска (объединенный анализ ¹) Снижение риска (индивидуальный анализ ²)	9,8% Окревус по сравнению с 15,2% ИФН 40% (p=0,0006)			
	43% (p=0,0139)		37% (p=0,0169)	

Swiss_approved_09.2022_CDS_10.0

Соотношение пациентов с 24-недельным прогрессированием инвалидизации ³ Снижение риска (объединенный анализ ¹) Снижение риска (индивидуальный анализ ²)	7,6% Окревус по сравнению с 12,0% ИФН 40% (p=0,0025)			
	43% (p=0,0278)		37% (p=0,0370)	
Соотношение пациентов с мин. 12-недельным подтвержденным улучшением (4) (объединенный анализ)	20,7% Окревус по сравнению с 15,6% ИФН			
Относительное улучшение (объединенный анализ ¹)	33% (p=0,0194)			
Относительное улучшение (индивидуальный анализ ²)	61% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
Среднее изменение от исходного значения по композитной функциональной шкале рассеянного склероза (MSFC)	0,213	0,174	0,276	0,169
Разница	0,039 (p=0,3261)		0,107 (p=0,0040)	
Соотношение пациентов без признаков активности заболевания (NEDA) ⁵	48%	29%	48%	25%
Относительное улучшение ²	64% (p < 0,0001)		89% (p<0,0001)	
MPT конечные точки				
Среднее число T-1 очагов, накапливающих контраст, при контрастировании гадолинием на MPT	0,016	0,286	0,021	0,416
Относительное снижение	94% (p<0,0001)		95% (p<0,0001)	
Среднее число новых и/или увеличенных гиперинтенсивных T2 очагов на MPT	0,323	1,413	0,325	1,904

Относительное снижение	77% (p<0,0001)		83% (p<0,0001)	
Среднее число новых гипопинтенсивных T1 очагов на МРТ	0,420	0,982	0,449	1,255
Относительное снижение	57% (p<0,0001)		64% (p<0,0001)	
Процентное изменение объема мозга между неделями 24-96	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Относительное снижение потери объема мозга	22,8% (p=0,0042) ²		14,9% (p=0,0900)	
Качество жизни				
Среднее изменение по отношению к исходному значению SF-36 (опросник качества жизни) по шкале физического здоровья	0,036	-0,657	0,326	-0,833
Разница	0,693 (p=0,2193)		1,159 (p=0,0404) 6	

¹ Данные проспективно объединены из исследований 1 и 2

² Неподтверждаемый Р-критерий не достиг статистической значимости.

^a Определено 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 ; по Каплан-Майер через 96 недель.

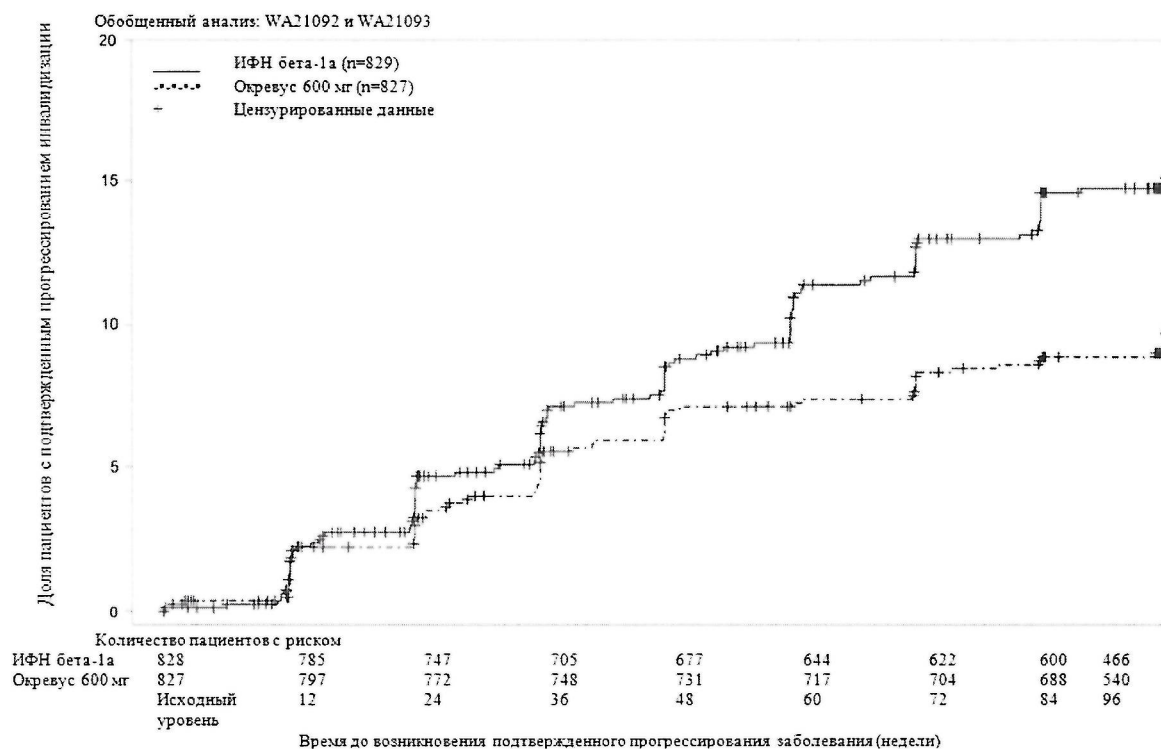
⁴ Определено как уменьшение на 1.0 пункт по шкале EDSS для пациентов с исходным уровнем шкалы EDSS ≥ 2 и ≤ 5.5 или на ≥ 0.5 , если исходный уровень шкалы EDSS был >5.5 . Пациенты с исходным уровнем шкалы <2 в анализ не включались.

³ NEDA (No Evidence of Disease Activity - отсутствие признаков активности заболевания) определено как отсутствие определенных в протоколе обострений, отсутствие подтвержденного прогрессирования инвалидизации (CDP) и отсутствие активности на МРТ (отсутствие T1-очагов, накапливающих контраст при проведении МРТ с контрастированием гадолинием, отсутствие новых или увеличившихся T2-очагов) за период 96-недельного лечения.

⁶ Результаты по всей популяции «назначенного лечения».

9276 - 2023

Рисунок 1: Кривая Каплан-Майер времени до начала подтвержденного прогрессирования, сохраняющегося, по крайней мере, 24 недели от эпизода неврологического ухудшения, случившегося в период двойной слепой фазы исследования (объединенная популяция «назначенного лечения»)*.



* Заранее определенный объединенный анализ OPERA I & II.

Результаты анализа времени до начала подтвержденного прогрессирования заболевания сохраняющегося, по крайней мере, 24 недели, показали, что терапия Окрелизумабом обеспечила снижение риска стойкого прогрессирования заболевания на 40% по сравнению с интерфероном бета1-а ($p=0.0025$).

Дополнительное исследование сокращенной продолжительности инфузии

Профиль безопасности менее продолжительной (двухчасовой) инфузии препарата Окревус оценивался в ходе проспективного, многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, контролируемого дополнительного исследования с параллельными группами в рамках исследования MA30143 (исследование ENSEMBLE) среди пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом, ранее не получавших препараты, изменяющие течение рассеянного склероза. Первую дозу препарата Окревус вводили в виде двух инфузий по 300 мг (итого – 600 мг) с интервалом в 14 дней. После введения второй инфузии (дозы 2–6) пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 либо в группу Swiss_approved_09.2022_CDS_10.0

стандартной инфузии препарата Окревус (продолжительностью около 3,5 часов один раз в 24 недели), либо в группу менее продолжительной инфузии препарата Окревус (продолжительностью около 2 часов один раз в 24 недели). Рандомизация была стратифицирована по региону и дозе, при которой пациентов рандомизировали изначально. Первичной конечной точкой являлась доля пациентов с инфузионными реакциями, развившимися в течение 24 часов после введения первой рандомизированной инфузии препарата Окревус. После рандомизации 580 пациентов был выполнен первичный анализ. Доля пациентов с инфузионными реакциями, развившимися в течение 24 часов после введения первой рандомизированной инфузии препарата Окревус, составила 24,6 % в группе менее продолжительной инфузии и 23,1 % в группе стандартной инфузии. Различия в группах после стратификации были сходными. В большинстве случаев инфузионные реакции при введении любых рандомизированных доз имели легкую или среднюю степень тяжести, а серьезных реакций было лишь две (в двух группах). Угрожающих жизни, смертельных или тяжелых инфузионных реакций не отмечалось.

Первично-прогрессирующая форма рассеянного склероза

Эффективность и безопасность препарата Окревус оценивались также в одном рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании у пациентов с первично-прогрессирующей формой рассеянного склероза (WA25046). Дизайн исследований и исходные характеристики исследуемой популяции представлены в таблице 4. Демографические признаки и исходные характеристики были сбалансированы в обеих группах.

Пациенты (группа А) получали каждые 6 месяцев Окревус 600 мг (2 внутривенные инфузии, каждая по 300 мг с интервалом в 2 недели). Пациенты группы В получали плацебо. Внутривенная инфузия 600 мг среди популяции пациентов с РРС и 2 внутривенные инфузии по 300 мг каждая у пациентов с ППРС показали сходный фармакокинетический и фармакодинамический профиль. Профиль инфузионных реакций был сопоставим независимо от того, был ли введен окрелизумаб в виде однократной внутривенной инфузии в дозе 600 мг или в виде двух отдельных инфузий по 300 мг каждая с интервалом 2 недели (см. Раздел 4.8, подраздел «Инфузионные реакции»; Раздел 5.2). Поскольку в целом количество внутривенных инфузий было больше при введении в дозе по 300 мг с интервалом 2 недели, то в этой группе общее число инфузионных реакций было выше. Рекомендуется после введения первой дозы 600 мг в виде двух внутривенных инфузий по 300 мг с интервалом 2 недели в последующем вводить Окревус 600 мг в виде однократной инфузии (см. Таблицу 1), чтобы снизить общее число инфузионных реакций и общую частоту премедикации метилпреднизолоном.

Таблица 4: Дизайн исследования и исходные характеристики исследования WA25046

Название исследования	Исследование WA25046 ORATORIO (n=732)	
Дизайн исследования		
Популяция исследования	Пациенты с первично-прогрессирующей формой рассеянного склероза	
Длительность исследования	Событийно-ориентированное (минимум 120 недель и 253 подтвержденных случая прогрессирования инвалидизации) Среднее время последующего наблюдения: Окревус 3,0 года, плацебо 2,8 года	
Анамнез при скрининге	Возраст 18-55 лет EDSS 3,0-6,5, включая значение $\geq 2,0$ в оценке пирамидной функции	
Группы лечения	Группа А: Окревус 600 мг Группа В: плацебо, 2:1 рандомизированное	
Исходные характеристики	Окревус 600 мг (n=488)	Плацебо 600 мг (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
Усредненная/ средняя длительность от начала первых симптомов рассеянного склероза (в годах)	6,7/6,0	6,1/5,5
Усредненная/ средняя длительность болезни с момента постановки диагноза ППРС (в годах)	2,9/1,6	2,8/1,3
Среднее значение EDSS (среднее значение)	4,7	4,7

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

НД РБ
9276 - 2023

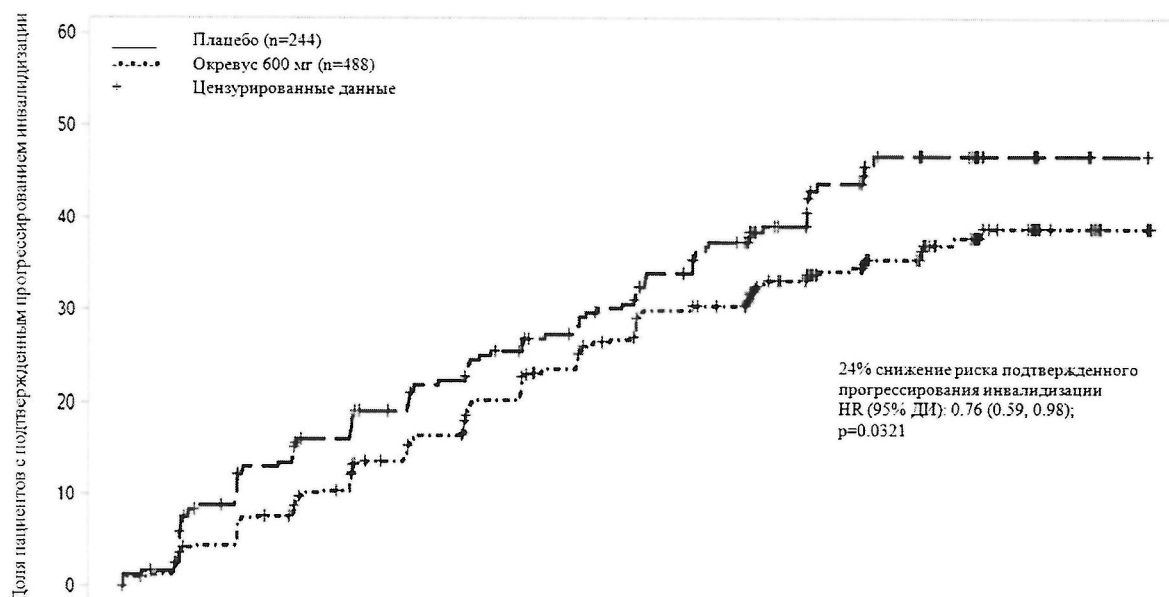


Таблица 5: Клинические и MPT - конечные точки в исследовании WA25046 (ППРС)

Исследование 3	
WA25046 (ORATORIO)	
Конечные точки	Окревус 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)	24% (p=0,0321)
Снижение риска	
Доля пациентов с 24-недельным подтвержденным прогрессированием инвалидизации ¹	28,3% 32,7%
Снижение риска	25% (p=0,0365)
Процентное изменение измеренного времени ходьбы на расстояние 25 футов с момента начала исследования до 120 недели	38,9 55,1
Относительное снижение скорости увеличения времени ходьбы	29,4% (p=0,0404)
Конечные точки на MPT	
Процентное изменение объема гиперинтенсивных T2-очагов с момента 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)
Качество жизни	
Среднее изменение по отношению к исходному значению в SF-36 (опросник качества жизни) по шкале физического здоровья	-0,731 -1,108
Разница	0,377 (p=0,6034)

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 . Каплан-Майер был оценен на 120 неделе.

Рисунок 2: Кривая Каплан-Майер времени до начала подтвержденного прогрессирования сохраняющегося, по крайней мере, 12 недель от эпизода неврологического ухудшения, который возник в период двойной слепой фазы исследования (объединенная популяция «назначенного лечения» *).



Количество пациентов с риском																	
Плацебо	244	232	212	199	189	180	172	162	153	145	136	120	85	66	46	30	20
Окребус	487	462	450	431	414	391	376	355	338	319	304	281	207	166	136	80	47
600 мг																	
Исходный уровень	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180	192	204
Время до возникновения подтвержденного прогрессирования заболевания (недели)																	

* Все пациенты в этом анализе подвергались последующему наблюдению в течение минимум 120 недель. Первичный анализ основан на всех возникших случаях.

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, накапливающими гадолиний-содержащее контрастное вещество на T1-взвешенных изображениях (≤ 45 лет: OR = 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.

Дополнительное исследование коротких инфузий

Профиль безопасности короткой (2 часа) инфузии окрелизумаба оценивали у пациентов с рецидивирующими формами РС, не получающих БМП в проспективном многоцентровом рандомизированном, двойном слепом контролируемом дополнительном исследовании с параллельными группами MA30143 (Ensemble). Первую дозу препарата вводили в виде двух инфузий по 300 мг (всего 600 мг) с интервалом 14 дней. Пациенты были рандомизированы после получения второй дозы препарата (со 2-й по 6-ю дозу) в соотношении 1:1 в группу стандартной инфузии окрелизумаба продолжительностью приблизительно 3.5 часа каждые 24 недели или в группу короткой инфузии окрелизумаба продолжительностью приблизительно 2 часа каждые 24 недели. Рандомизация была стратифицирована по региону и дозе препарата, которую пациенты получали после первой рандомизации.

Первичной конечной точкой была доля пациентов с инфузионными реакциями, возникшими в течение 24 часов после получения первой инфузии в соответствии с рандомизацией. Первичный анализ был проведен после рандомизации 580 пациентов. 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 средней степени тяжести, отмечалось только 2 инфузионные реакции тяжелой степени тяжести, по одной в каждой группе. Не отмечалось жизнеугрожающих, летальных или серьезных инфузионных реакций.

5.1.3 Иммуногенность

У пациентов, участвующих в исследованиях рассеянного склероза (WA21092, WA21093 и WA25046), проводили тестирование на наличие антитерапевтических антител (АТТ) в нескольких временных точках (перед первым введением и каждые 6 месяцев в течение всего исследования). Из 1311 пациентов, получавших лечение окрелизумабом, у 12 человек (~1%)
Swiss_approved_09.2022_CDS_10.0

тест на АТТ, возникшие во время лечения, был положительный, из них у 2 пациентов положительный результат анализа отмечался на нейтрализующие антитела. Оценить влияние АТТ, возникших во время лечения, на профиль безопасности и эффективности терапии не представляется возможным из-за низкой частоты встречаемости АТТ 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 Окревусу и частоты встречаемости антител к другим препаратам может быть некорректным.

5.2 Фармакокинетические свойства

В исследованиях среди пациентов с рассеянным склерозом фармакокинетика препарата Окревус исследована при помощи популяционного фармакокинетического анализа. При низких дозах клиренс препарата Окревус зависит от концентрации. В терапевтическом диапазоне доз Окревус имеет линейную фармакокинетiku.

Общая экспозиция (площадь под кривой «концентрация-время» (AUC)) в течение 24-недельных интервалов дозирования были идентичной при двукратном введении (300 мг, затем через 2 недели еще 300 мг) при ППРС и при однократном введении (600 мг) препарата при РРС, что ожидалось, поскольку вводились идентичные дозы. Значение площади под кривой «концентрация-время» за период дозирования (AUC_t) после 4-го введения Окревуса в дозе 600 мг составило 3510 мкг/мл·сут, средняя максимальная концентрация (C_{max}) составила 212 мкг/мл при рецидивирующих формах рассеянного склероза (инфузия 600 мг) и 141 мкг/мл при ППРС (инфузия 300 мг).

5.2.1. Абсорбция

Окревус вводится посредством внутривенной инфузии. Другие способы введения препарата не изучались.

5.2.2 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.

5.2.3 Биотрансформация

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

5.2.4. Элиминация

Рассчитанный показатель постоянного клиренса составил 0,17 л/сут. Терминальный период полувыведения составил 26 дней.

Swiss_approved_09.2022_CDS_10.0



5.2.5 Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

Исследований фармакокинетики препарата Окревус у пациентов в возрасте ≥ 58 лет не проводилось.

Дети и подростки

Исследования фармакокинетики препарата Окревус у детей и подростков в возрасте (< 18 лет) не проводились.

Пациенты с нарушением функции почек

Отдельных исследований фармакокинетики не проводилось. Пациенты с нарушением функции почек легкой степени тяжести были включены в программу клинических исследований. Изменений фармакокинетических параметров препарата Окревус 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 фармакокинетических параметров препарата Окревус у таких пациентов не наблюдалось.

5.3 Данные доклинической безопасности

Данные доклинических исследований не выявили особых рисков для человека острой дозозависимой токсичности при повторных введениях.

Генотоксичность

Исследования по выявлению генотоксичности не проводились.

Мутагенность и канцерогенность

Исследования по выявлению мутагенности или канцерогенности не проводились.

Репродуктивная токсичность

Доклинические данные, основанные на исследованиях мужской и женской фертильности у обезьян, не выявили признаков репродуктивной токсичности.

В исследовании на обезьянах после введения 75/100 мг/кг (ударная доза/ исследовательская доза) препарата Окревус признаков материнской токсичности, тератогенности или эмбриотоксичности не обнаружено. Т.к. молекулы IgG проникают через плацентарный барьер, Окревус вызывает снижение числа В-клеток плодов обезьян, получавших лечение.

В исследовании пре- и постнатального развития у обезьян дозы препарата Окревус (15/20 и 75/100 мг/кг ударная доза/ исследовательская доза, соответствующая эквиваленту дозы у человека 3000 мг (приблизительно 5 клинических доз) или 15000 мг (приблизительно 25 клинических доз)) ассоциировались с гломерулопатией (7/24 животных), образованием
Swiss_approved_09.2022_CDS_10.0

лимфоидных фолликулов в костном мозге (9/24 животных) и лимфоплазматическим воспалением в почках (2/24 животных). Масса яичек новорожденных в группе с 75/100 мг/кг значительно снижена по сравнению с контрольной группой. В исследовании отмечено два летальных исхода (2/24 животных). Один случай объяснялся слабостью родовой деятельности во время преждевременных родов с сопутствующей оппортунистической инфекцией. Второй случай связан с инфекционным менингоэнцефалитом новорожденного с вовлечением мозжечка из-за активной инфекции (мастит) самки. На течение обеих инфекций у новорожденных, возможно, повлияло истощение пула В-клеток. У новорожденных потомков самок, которые получали Окревус, в постнатальной фазе обнаружено истощение популяции В-клеток.

Поддающееся измерению количество (приблизительно 0,2% постоянного уровня в сыворотке) окрелизумаба было обнаружено в материнском молоке во время кормления.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия ацетат тригидрат
Уксусная кислота ледяная
 α,α -трегалозы дигидрат
Полисорбат 20
Вода для инъекций.

6.2 Несовместимость

Несовместимости между препаратом Окревус и поливинилхлоридом, полиолефином или набором для внутривенного введения не наблюдалось.

Не следует использовать другие средства для разведения для препарата Окревус, кроме упомянутых в указаниях, т. к. их использование не исследовалось.

6.3 Срок годности

24 месяца.

Срок годности приготовленного раствора для инфузии

Препарат не содержит консервантов и предназначен для однократного применения.

Приготовленный раствор для инфузий следует использовать немедленно. Если раствор не используется немедленно, его можно хранить в течение максимум 24 часов при температуре 2-8° С или в течение 8 часов при комнатной температуре.

Если раствор для внутривенной инфузии не будет использован в этот же день, оставшийся раствор следует утилизировать.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

Не замораживать. Не встряхивать.

Условия отпуска

По рецепту.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Окревус, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 300 мг в 10 мл (300 мг/10 мл) препарата во флаконе из 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 (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку. С целью контроля первого вскрытия на упаковку наносится защитная голографическая наклейка.

При упаковке на РУП «Белмедпрепараты» наносится этикетка контроля вскрытия с утвержденным дизайном, содержащим логотип компании.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним. Инфузии препарата Окревус должны быть приготовлены медицинским специалистом в асептических условиях.

Окревус может содержать прозрачные и/или отражающие частицы с усиленной опалесценцией. Раствор нельзя использовать, если он окрашен или содержит свободно движущиеся посторонние частицы.

Окревус следует развести перед введением. Растворы препарата Окревус для внутривенного введения приготавливают посредством разведения лекарственного вещества в инфузионном флаконе с 0.9% раствором натрия хлорида (300 мг/250 мл или 600 мг/500 мл) до конечной концентрации лекарственного вещества около 1,2 мг/мл.

Приготовленный инфузионный раствор должен вводиться при помощи инфузионной системы со встроенным фильтром 0,2 или 0,22 мкм.

Перед началом внутривенной инфузии следует убедиться, что содержимое инфузионного пакета комнатной температуры, с целью предотвращения инфузионной реакции по причине введения раствора низкой температуры.

Утилизация неиспользованного / с истекшим сроком годности лекарственного препарата

Следует минимизировать высвобождение лекарственных средств в окружающую среду. Лекарственное средство нельзя утилизировать в сточных водах или бытовых отходах. Если это возможно, используйте установленные «системы сбора».

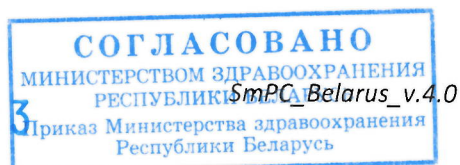
Следующие правила должны строго соблюдаться в отношении использования и утилизации шприцев и других медицинских острых предметов:

- Иглы и шприцы нельзя использовать повторно.
- Положите все использованные иглы и шприцы в один контейнер для острых предметов (одноразовая упаковка, защищающая от колотого повреждения)

Неиспользованные лекарственные средства и/или отходы следует уничтожить в установленном порядке. Иглы и шприцы нельзя повторно использовать.

Swiss_approved_09.2022_CDS_10.0

НД РБ
9276 - 2023



7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Грензахерштрассе, 124, CH-4070 Базель, Швейцария

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

В случае поставок и реализации на территории Республики Беларусь претензии потребителей направлять в адрес

ИООО «Рош Продактс Лимитед»:

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

Тел. +375 740 740 9 741; факс +375 740 740 9 742.

E-mail: belarus.safety@roche.com

В случае упаковки и выпуска серии на РУП «Белмедпрепараты», претензии потребителей направлять по адресу:

РУП «Белмедпрепараты»

Республика Беларусь,

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30, тел/факс: (+375 17) 220 37 16

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

10673/18

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

03.12.2018

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА