

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
від 04.09.2017 № 1049
Реєстраційне посвідчення
№ UA/16278/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
21.06.2018 № 1192

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ОКРЕВУС®
(OCREVUS®)

Склад:

діюча речовина: ocrelizumab;

1 флакон (10 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 300 мг (30 мг/мл) окрелізумабу;

допоміжні речовини: натрію ацетат, тригідрат; кислота оцтова льодяна; α, α -трегалози дигідрат; полісорбат 20; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: препарат являє собою прозору або злегка опалесціючу рідину від безбарвного до злегка коричневого кольору.

Фармакотерапевтична група. Селективні імуносупресанти.

Код АТХ L04A A36

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Окрелізумаб є рекомбінантним гуманізованим моноклональним антитілом, дія якого спрямована проти В-клітин, які експресують CD20. Окрелізумаб є глікозилітованим імуноглобуліном G1 (IgG1) з молекулярною масою приблизно 145 кДа.

Точний механізм, шляхом якого окрелізумаб чинить терапевтичні ефекти при розсіяному склерозі, невідомий, однак передбачається, що механізм дії полягає у зв'язуванні з CD20, рецептором, присутнім на поверхні пре-В- і зрілих В- лімфоцитів.

Після зв'язування з цим рецептором на клітинній поверхні В- лімфоцитів окрелізумаб призводить до антитілозалежного клітинного цитолізу і комплемент-опосередкованого лізису.

Для визначення числа В-клітин використовується аналіз CD19+ В-клітин, оскільки присутність препарату Окревус® впливає на результати визначення CD20. Лікування препаратом Окревус® призводить до зменшення числа CD19+ В-клітин в крові через 14 днів після інфузії. В клінічних дослідженнях число В-клітин підвищилось вище нижньої межі норми (НМН) або вище початкового числа в період між інфузіями препарату Окревус® щонайменше один раз у 0,3 – 4,1% пацієнтів. В клінічному дослідженні за участю 51 пацієнта середня тривалість повернення числа В-клітин до початкового значення або НМН становила 72 тижні (діапазон 27 – 175 тижнів) після останньої інфузії препарату Окревус®. Протягом 2,5 років після останньої інфузії число В-клітин збільшилось до початкового числа або НМН у 90% пацієнтів.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика (ФК) препарату Окревус[®] в клінічних дослідженнях розсіяного склерозу відповідає двокамерній моделі з залежним від часу кліренсом. Загальна експозиція у рівноважному стані (AUC при 24-тижневих інтервалах дозування) для препарату Окревус[®] становила 3,510 мкг/мл в день. В клінічних дослідженнях за участю пацієнтів із розсіяним склерозом підтримуючі дози окрелізумабу становили 600 мг кожні 6 місяців (пацієнти з рецидивуючим склерозом) або дві інфузії по 300 мг з інтервалом 14 днів кожні 6 місяців (пацієнти з первинно прогресуючим розсіяним склерозом). Середня максимальна концентрація становила 212 мкг/мл у пацієнтів з рецидивуючим розсіяним склерозом (інфузія по 600 мг) і 141 мкг/мл у пацієнтів з первинно прогресуючим розсіяним склерозом (дві інфузії по 300 мг із інтервалом 2 тижні). Фармакокінетика окрелізумабу була лінійною та пропорційною дозі у діапазоні доз 400 – 2000 мг.

Розподіл

За популяційними ФК розрахунками центральний об'єм розподілу складав 2,78 л. Периферичний об'єм і міжкамерний кліренс – 2,68 л і 0,29 л/добу відповідно.

Виведення

Постійний кліренс становив 0,17 л/добу, а початковий залежний від часу кліренс – 0,05 л/добу з періодом напіввиведення 33 тижні. Термінальний період напіввиведення становив 26 днів.

Метаболізм

Метаболізм препарату Окревус[®] безпосередньо не вивчався, оскільки кліренс антитіл в основному відбувається шляхом катаболізму.

Особливі групи пацієнтів

Ниркова недостатність

Пацієнти з легкою нирковою недостатністю були включені в клінічні дослідження. У цих пацієнтів не спостерігалось суттєвих змін фармакокінетики препарату Окревус[®].

Печінкова недостатність

Пацієнти з легкою печінковою недостатністю були включені в клінічні дослідження. У цих пацієнтів не спостерігалось суттєвих змін фармакокінетики препарату Окревус[®].

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючою або первинно прогресуючою формами розсіяного склерозу.

Протипоказання.

Активна інфекція, спричинена вірусом гепатиту В (ВГВ) (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Реакції на інфузію препарату Окревус[®], що загрожують життю, в анамнезі (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Імуносупресивна або імуномодулююча терапія

Очікується, що супутнє застосування препарату Окревус[®] та інших імуномодулюючих або імуносупресивних препаратів, у тому числі імуносупресивних доз кортикостероїдів, призведе до ризику імуносупресії. Слід пам'ятати про ризик адитивних ефектів з боку імунної системи при супутньому застосуванні імуносупресивних препаратів та препарату Окревус[®]. При переході з терапії препаратами, які чинять тривалі імунні ефекти, такі як даклізумаб, фінголімод, наталізумаб, терифлуномід або мітоксантрон, до лікування препаратом Окревус[®] слід враховувати тривалість і механізм дії цих препаратів у зв'язку з адитивними імуносупресивними ефектами (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Інфузійні реакції препарату Окревус®

Окревус® може спричинити виникнення інфузійних реакцій, які можуть включати свербіж, висипання, кропив'янку, еритему, бронхоспазм, подразнення у горлі, біль в ротоглотці, задишку, набряк глотки або гортані, припливи, гіпотензію, підвищення температури, слабкість, головний біль, запаморочення, нудоту і тахікардію. В клінічних дослідженнях розсіяного склерозу частота інфузійних реакцій у пацієнтів, які отримували Окревус® [які отримали метилпреднізолон (або еквівалентний кортикостероїд) та, можливо, інші препарати для премедикації з метою зменшення ризику інфузійних реакцій перед кожною інфузією], становила від 34 до 40 %, при цьому найбільша частота спостерігалася при першій інфузії. Інфузійні реакції з летальним наслідком не спостерігалися, проте у 0,3% пацієнтів з розсіяним склерозом, які отримували Окревус®, спостерігалися інфузійні реакції, які були серйозними, і деякі з них потребували госпіталізації.

Слід спостерігати за пацієнтами, які отримують лікування препаратом Окревус®, на предмет інфузійних реакцій під час інфузії і протягом щонайменше однієї години після завершення інфузії. Слід проінформувати пацієнтів, що інфузійні реакції можуть виникати протягом до 24 годин після інфузії.

Заходи по зменшенню ризику виникнення інфузійних реакцій та лікування інфузійних реакцій

Слід провести премедикацію (метилпреднізолон або еквівалентний кортикостероїд і антигістамінний препарат) з метою зменшення частоти виникнення і тяжкості інфузійних реакцій. Можна також розглянути питання про призначення додатково жарознижувальних засобів (наприклад ацетамінофену) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Рекомендації з лікування інфузійних реакцій залежать від типу і тяжкості реакції (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). При виникненні інфузійних реакцій, що загрожують життю, слід негайно і назавжди припинити застосування препарату Окревус® і провести відповідне підтримуюче лікування. При виникненні менш тяжких інфузійних реакцій лікування має полягати у тимчасовому припиненні інфузії, зменшенні швидкості інфузії і/чи призначенні симптоматичного лікування.

Інфекції

У більшого числа пацієнтів, які отримували лікування препаратом Окревус®, виникали інфекції, порівняно з пацієнтами, які отримували Ребіф або плацебо. В дослідженнях рецидивуючого розсіяного склерозу, у 58% пацієнтів, які отримували препарат Окревус®, розвинулись одна або більше інфекцій порівняно з 52% пацієнтами, які отримували лікування препаратом Ребіф. В дослідженні первинно прогресуючого розсіяного склерозу у 70% пацієнтів, які отримували лікування препаратом Окревус®, розвинулись одна або більше інфекцій порівняно з 68% пацієнтів, які отримували плацебо. Застосування препарату Окревус® підвищує ризик виникнення інфекцій верхніх дихальних шляхів, інфекцій нижніх дихальних шляхів, інфекцій шкіри і інфекцій, пов'язаних із вірусом герпесу (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування препарату Окревус® не асоціювалося із підвищеним ризиком виникнення серйозних інфекцій у пацієнтів з розсіяним склерозом.

Слід відкласти введення препарату Окревус® у пацієнтів з активною інфекцією до моменту розрешення інфекції.

Інфекції дихальних шляхів

У більшого числа пацієнтів, які отримували лікування препаратом Окревус®, спостерігалися інфекції дихальних шляхів порівняно з пацієнтами, які отримували Ребіф або плацебо. В дослідженнях рецидивуючого розсіяного склерозу у 40% пацієнтів, які отримували Окревус®, спостерігалися інфекції верхніх дихальних шляхів у порівнянні з 33% пацієнтів, які отримували лікування препаратом Ребіф, і у 8% пацієнтів, які отримували Окревус®, спостерігалися інфекції нижніх дихальних шляхів у порівнянні з 5% пацієнтів, які отримували Ребіф. В дослідженнях первинно прогресуючого розсіяного склерозу у 49% пацієнтів, які отримували лікування препаратом Окревус®, спостерігалися інфекції верхніх дихальних шляхів у порівнянні з 43% пацієнтів, які отримували плацебо, і у 10% пацієнтів, які отримували лікування препаратом Окревус®, спостерігалися інфекції нижніх дихальних

шляхів у порівнянні з 9% пацієнтів, які отримували плацебо. В основному інфекції були легкого чи середнього ступеня тяжкості і переважно були представлені інфекціями з боку верхніх дихальних шляхів і бронхітом.

Герпес

В клінічних дослідженнях з активним контролем (рецидивуючий розсіяний склероз) про герпетичні інфекції повідомлялося частіше у пацієнтів, які отримували Окревус[®], ніж у пацієнтів, які отримували Ребіф, у тому числі оперізуючий герпес (2,1% у порівнянні з 1%), простий герпес (0,7% у порівнянні з 0,1%), герпес ротової порожнини (3% у порівнянні з 2,2%), генітальний герпес (0,1% у порівнянні з 0%) і герпесвірусна інфекція (0,1% у порівнянні з 0%).

В основному інфекції були легкого або середнього ступеня тяжкості. Повідомлень про дисемінацію герпесу не було.

В плацебо-контрольованому (первинно прогресуючий розсіяний склероз) клінічному дослідженні про герпес ротової порожнини повідомлялося частіше у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Окревус[®], ніж у пацієнтів, які отримували плацебо (2,7% у порівнянні з 0,8%).

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)

ПМЛ є опортуністичною вірусною інфекцією головного мозку, яка викликається вірусом Джона Канінгема (JC), який зазвичай уражає лише пацієнтів із ослабленим імунітетом і, як правило, призводить до смерті або тяжкої непрацездатності. Хоча в клінічних дослідженнях препарату Окревус[®] не були ідентифіковані випадки ПМЛ, інфекція, спричинена JC-вірусом, яка призвела до ПМЛ, спостерігалася у пацієнтів, які отримували лікування іншими антитілами до CD20 та іншими препаратами для лікування розсіяного склерозу, та асоціювалася з деякими факторами ризику (наприклад, пацієнти з ослабленим імунітетом, політерапія імуносупресантами). При виникненні перших ознак або симптомів, які б свідчили про ПМЛ, слід відмінити Окревус[®], і провести необхідне обстеження. Відхилення на МРТ можуть спостерігатися до появи клінічних ознак чи симптомів. Типові симптоми, асоційовані з ПМЛ, різноманітні, прогресують протягом днів-тижнів і включають прогресуючу слабкість однієї сторони тіла або незграбність кінцівок, порушення зору і мислення, пам'яті і орієнтації, що призводить до сплутаності свідомості і зміни особистості.

Реактивація вірусу гепатиту В (ВГВ)

Не повідомляється про реактивацію гепатиту В у пацієнтів з розсіяним склерозом, які отримували лікування препаратом Окревус[®]. Спостерігалися випадки фулмінантного гепатиту, печінкової недостатності і смерті у результаті реактивації ВГВ у пацієнтів, які отримували лікування іншими антитілами до CD20. Слід провести скринінгове обстеження щодо ВГВ у всіх пацієнтів до початку лікування препаратом Окревус[®]. Не слід застосовувати препарат Окревус[®] пацієнтам з активним ВГВ, підтвердженим позитивними результатами дослідження на HBsAg і анти-ВГВ тестів.

Пацієнтам, які мають негативний результат визначення поверхневого антигену [HBsAg] і позитивний результат визначення антитіл до ядерного антигену ВГВ [HBcAb+], або пацієнтам, які є носіями ВГВ [HBsAg+], слід проконсультуватись зі спеціалістами по захворюванням печінки до початку та під час лікування

Можливе посилення імуносупресивного ефекту при комбінації з іншими імуносупресантами
При застосуванні препарату Окревус[®] після імуносупресивної терапії або у разі проведення імуносупресивної терапії після терапії препаратом Окревус[®] слід взяти до уваги потенційну ймовірність посилення імуносупресивних ефектів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Не вивчалася застосування Окревусу[®] в комбінації з іншими препаратами для лікування розсіяного склерозу.

Вакцинація

Всі імунізації слід здійснювати відповідно до рекомендацій з вакцинації і щонайменше за 6 тижнів до початку лікування препаратом Окревус[®].

Безпека імунізації живими або живими ослабленими вакцинами після терапії препаратом Окревус[®] не вивчалася, і вакцинація живими ослабленими або живими вакцинами не рекомендується під час лікування і доти, доки не відновиться число В-клітин.

Немає даних щодо впливу вакцинації живими або неживими вакцинами у пацієнтів, які отримують Окревус®.

Злоякісні новоутворення

Можливий підвищений ризик злоякісних новоутворень при застосуванні препарату Окревус®. В контрольованих дослідженнях злоякісні новоутворення, включаючи рак молочної залози, спостерігалися частіше у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Окревус®. Рак молочної залози виник у 6 з 781 жінки, які отримували лікування препаратом Окревус®, і у жодної жінки з 668 пацієток, які отримували лікування препаратом Ребіф або плацебо. Пацієнтам слід дотримуватися стандартних рекомендацій щодо скринінгу з метою виявлення раку молочної залози.

Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності.

Надходження лікарського засобу у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Лікарський засіб не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» при наявності такої.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати контрацепцію під час лікування препаратом Окревус® і протягом 6 місяців після останньої інфузії препарату Окревус®.

Немає відповідних даних щодо асоційованого із застосуванням препарату Окревус® у вагітних жінок ризику для розвитку плода. Немає даних щодо числа В-клітин у немовлят людини після впливу на організм матері препаратом Окревус®. Проте повідомляли про деплеції периферичних В-клітин і лімфоцитопенію у немовлят, матері, яких отримували інші антитіла до CD20 під час вагітності. Окревус® є гуманізованим моноклональним антитілом (імуноглобулін підтип G1), а, як відомо, імуноглобуліни проникають через плацентарний бар'єр. Після введення окрелізумабу вагітним мавпам у дозах, подібних чи вищих від тих, які застосовувались в клінічних умовах, спостерігалися перинатальна смертність, деплеція популяції В-клітин, токсичний вплив на нирки, кістковий мозок і яєчки у потомства, при цьому токсичності у матері не спостерігалось.

В загальній популяції в США розрахунковий базовий ризик суттєвих вроджених вад та самовільних абортів в клінічно визнаних випадках вагітності становить 2 – 4% і 15 – 20%, відповідно. Базовий ризик суттєвих вроджених вад і самовільних абортів в цій популяції є невідомим.

Після внутрішньовенної інфузії препарату Окревус® мавпам під час органогенезу (навантажувальні дози 15 або 75 мг/кг в дні гестації 20, 21 і 22 з подальшим щотижневим введенням дози 20 або 100 мг/кг) деплеція В-лімфоцитів в лімфоїдній тканині (селезінка і лімфатичні вузли) спостерігалася у плодів при застосуванні обох доз. Внутрішньовенне введення препарату Окревус® (три щоденні навантажувальні дози 15 або 75 мг/кг з подальшим щотижневим введенням у дозах 20 або 100 мг/кг) вагітним мавпам протягом періоду органогенезу і з продовженням протягом неонатального періоду призвело до перинатальної смерті (в деяких випадках асоційованої з бактеріальними інфекціями), ниркової токсичності (гломерулопатія і запалення), утворення лімфоїдних фолікулів в кістковому мозку і вираженого зниження числа циркулюючих В-лімфоцитів у новонароджених. Причина неонатальних смертей незрозуміла; однак у обох новонароджених було виявлено бактеріальну інфекцію. Зменшення маси тестикул спостерігалось у новонароджених при застосуванні високої дози.

Доза без виникнення побічних ефектів щодо розвитку плода не була ідентифікована; дози, які вивчалися у мавп, у 2 і 10 разів перевищують рекомендовану дозу для людини (600 мг), з розрахунку в міліграмах на кілограм маси тіла.

Годування груддю

Немає даних щодо присутності окрелізумабу в молоці людини, впливу на немовлят, яких годують груддю, або впливу препарату на вироблення молока. Окрелізумаб виділявся в

грудному молоці мавп, які отримували окрелізумаб. Людський IgG екскретується в грудне молоко людини. Невідомо, чи існує ймовірність того, що всмоктування окрелізумабу призведе до деплеції В-клітин у немовлят. Слід враховувати користь грудного вигодовування для розвитку і здоров'я дитини, клінічну необхідність застосування препарату Окревус[®] для матері, а також ризик побічних ефектів у немовляти при вигодовуванні груддю у результаті застосування препарату Окревус[®] або внаслідок основного захворювання матері.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводились. Фармакологічна дія та відомі на сьогодні побічні реакції свідчать про те, що такий вплив є малоімовірним.

Спосіб застосування та дози.

Обстеження до отримання першої дози препарату Окревус[®]

Скринінг на вірус гепатиту В

До початку застосування препарату Окревус[®] слід провести скринінг на вірус гепатиту В (ВГВ). Окревус[®] протипоказаний пацієнтам з активним ВГВ, підтвердженим позитивними результатами дослідження на HBsAg і анти-ВГВ тестів. Пацієнтам, які мають негативний результат визначення поверхневого антигену [HBsAg], і позитивний результат визначення антитіл до ядерного антигену ВГВ [HBcAb+], або пацієнтам, які є носіями ВГВ [HBsAg+], слід проконсультуватись зі спеціалістами по захворюванням печінки до початку та під час лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Вакцинація

У зв'язку з тим, що вакцинація живими атенуйованими чи живими вакцинами не рекомендується під час лікування і після припинення лікування доти, доки не відновиться число В-клітин, усі необхідні вакцинації слід проводити відповідно до рекомендацій з імунізації та щонайменше за 6 тижнів до початку застосування препарату Окревус[®] (див. розділ «Особливості застосування»).

Підготування перед кожною інфузією

Обстеження щодо інфекцій

Перед початком кожної інфузії препарату Окревус[®] слід перевірити, чи є у пацієнта активні інфекції. У разі наявності активної інфекції введення препарату Окревус[®] слід відтермінувати до одужання від інфекції (див. розділ «Особливості застосування»).

Рекомендована премедикація

Слід проводити премедикацію за допомогою 100 мг метилпреднізолону (або еквівалентного кортикостероїду) внутрішньовенно приблизно за 30 хвилин до початку кожної інфузії препарату Окревус[®] з метою зменшення частоти та тяжкості інфузійних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»). Премедикацію антигістамінними препаратами (наприклад дифенгідраміном) слід проводити приблизно за 30 – 60 хвилин до початку кожної інфузії препарату Окревус[®] з метою подальшого зменшення частоти і тяжкості інфузійних реакцій. Можна також розглянути питання про призначення додатково жарознижувальних засобів (наприклад ацетамінофену).

Рекомендації з дозування та введення

Препарат Окревус[®] слід вводити під ретельним спостереженням досвідченого медичного персоналу за умови доступу до належної медичної допомоги при виникненні тяжких реакцій, таких як серйозні інфузійні реакції.

- Початкова доза – 300 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії. Другу дозу 300 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії вводять через 2 тижні.
- Наступні дози – 600 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії кожні 6 місяців.
- Слід спостерігати за станом пацієнта протягом щонайменше однієї години після закінчення інфузії (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 1

Рекомендовані дози, швидкість інфузії і тривалість інфузії для пацієнтів з рецидивуючим і первинно прогресуючим розсіяним склерозом

		Кількість і об'єм ¹	Швидкість і тривалість інфузії ³
Початкова доза (дві інфузії)	Інфузія 1	300 мг у 250 мл	<ul style="list-style-type: none"> • Почати з 30 мл/годину • Підвищувати на 30 мл/годину кожні 30 хвилин • Максимально – 180 мл/годину • Тривалість – 2,5 годин або більше
	Інфузія 2 (через 2 тижні)	300 мг у 250 мл	
Наступні дози (одна інфузія)	Одна інфузія кожні 6 місяців ²	600 мг в 500 мл	<ul style="list-style-type: none"> • Почати з 40 мл/годину • Збільшувати на 40 мл/годину кожні 30 хвилин • Максимально – 200 мл/годину • Тривалість – 3,5 годин або більше

¹ Розчин препарату Окревус[®] для внутрішньовенної інфузії готується шляхом розведення лікарського засобу в інфузійному пакеті, що містить 0,9% розчину хлориду натрію для ін'єкцій, до досягнення концентрації препарату приблизно 1,2 мг/мл.

² Першу наступну дозу слід вводити через 6 місяців після інфузії 1 початкової дози.

³ Тривалість інфузії може бути подовжено у разі переривання інфузії або сповільнення інфузії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Відстрочені або пропущені дози

Якщо запланована інфузія препарату Окревус[®] пропущена, інфузію препарату Окревус[®] слід провести якомога швидше, не чекаючи наступної запланованої дози. Слід переглянути графік дозування і вводити наступну дозу через 6 місяців після введення пропущеної дози. Дози препарату Окревус[®] повинні вводитись з інтервалом щонайменше 5 місяців (див. «Спосіб застосування і дози»).

Модифікація дози у зв'язку з інфузійними реакціями

Модифікація дози у зв'язку з інфузійними реакціями залежить від їх тяжкості.

Інфузійні реакції, які загрожують життю

Слід негайно припинити інфузію та назавжди припинити лікування препаратом Окревус[®] у разі виникнення ознак інфузійних реакцій, що загрожують життю або призводять до втрати працездатності (див. розділ «Особливості застосування»). Провести належне підтримуюче лікування.

Тяжкі інфузійні реакції

Слід негайно перервати інфузію і при необхідності застосувати відповідне підтримуюче лікування (див. «Особливості застосування»). Відновити інфузію лише після зникнення усіх симптомів. При відновленні інфузії її слід розпочати з половинною швидкістю від такої на момент виникнення інфузійної реакції (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Якщо ця швидкість переноситься, слід збільшити швидкість інфузії, як описано в таблиці 1. Така зміна швидкості введення призведе до збільшення загальної тривалості інфузії, однак не призведе до зміни загальної дози.

Інфузійні реакції легкого або середнього ступеня

Слід зменшити швидкість інфузії до половинної від тієї, яка була на момент виникнення інфузійної реакції, і продовжувати інфузію з половинною швидкістю протягом щонайменше 30 хвилин (див. розділ «Особливості застосування»). Якщо ця швидкість переноситься, слід

збільшити швидкість інфузії, як зазначено в таблиці 1. Така зміна швидкості введення призведе до збільшення загальної тривалості інфузії, однак не призведе до зміни загальної дози.

Приготування та зберігання розведеного інфузійного розчину

Приготування

Окревус® має розводити медичний працівник з дотриманням правил асептики.

Перед введенням препарат слід оглянути щодо механічних включень та зміни кольору. Не використовуйте розчин із зміненим кольором або розчин, що містить видимі частки. Не струшувати.

Наберіть необхідну дозу і далі розведіть її в інфузійному пакеті, що містить 0,9% розчин натрію хлориду для ін'єкцій, до концентрації препарату приблизно 1,2 мг/мл.

- Наберіть 10 мл (300 мг) препарату Окревус® і введіть в 250 мл.
- Наберіть 20 мл (600 мг) препарату Окревус® і введіть в 500 мл.

Не використовуйте інші розчинники для розведення препарату Окревус®, оскільки використання інших розчинників не вивчалось. Препарат у флаконі не містить консервантів і призначений лише для одноразового застосування.

Зберігання розчину для інфузій

Перед початком внутрішньовенної інфузії вміст інфузійного пакета повинен мати кімнатну температуру.

Приготований розчин для інфузій слід використати негайно. Якщо приготований розчин для інфузій не використаний негайно, його можна зберігати протягом 24 годин у холодильнику при температурі 2 – 8 °С і впродовж 8 годин при кімнатній температурі до 25 °С, при цьому цей період має включати час інфузії. У випадку якщо внутрішньовенна інфузія не може бути завершена у той самий день, розчин, що залишився, слід викинути.

Не спостерігалось несумісності між препаратом Окревус® та пакетами із полівінілхлориду (PVC) і поліолефіну (PO), а також з інфузійними системами для внутрішньовенного введення.

Введення

Розведений розчин для інфузій слід вводити через окрему інфузійну систему із вбудованим фільтром з розміром пор 0,2 чи 0,22 мікрони.

Застосування пацієнтами літнього віку

В клінічні дослідження препарату Окревус® не було включено достатню кількість пацієнтів віком від 65 років для того, щоб встановити, чи вони відповідають інакше на терапію, ніж пацієнти молодшого віку.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Окревус® у дітей не встановлені.

Передозування.

Існує обмежений досвід клінічних досліджень застосування доз, які перевищують схвалені дози для внутрішньовенного введення препарату Окревус®. Найвища доза, яка вивчалася у пацієнтів з розсіяним склерозом, становить 2000 мг, яку вводили як дві окремі дози по 1000 мг внутрішньовенно інфузійно з інтервалом 2 тижні (дослідження II фази щодо підбору дози при рецидивуючому склерозі). Побічні реакції відповідали профілю безпеки препарату Окревус® в базових дослідженнях. Специфічного антидоту при передозуванні немає. При передозуванні слід негайно припинити інфузію і спостерігати за станом пацієнта щодо реакцій на інфузію (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції.

Про нижчезазначені побічні реакції говориться детальніше у розділі «Особливості застосування»:

- Інфузійні реакції.
- Інфекції.
- Злоякісні новоутворення.

Оскільки клінічні дослідження проводяться в різних умовах, частоту побічних реакцій в клінічних дослідженнях препарату не можна безпосередньо порівнювати з частотою в клінічних дослідженнях іншого препарату, і вона може не відповідати частоті, що спостерігалася на практиці.

Безпека препарату Окревус[®] вивчалася у 1311 пацієнтів в клінічних дослідженнях розсіяного склерозу, які включали 825 пацієнтів в активно контрольованих клінічних дослідженнях брали участь з рецидивуючими формами розсіяного склерозу і 486 пацієнтів в плацебо-контрольованому дослідженні з первинно прогресуючим розсіяним склерозом.

Побічні реакції у пацієнтів з рецидивуючими формами розсіяного склерозу

В клінічних дослідженнях з активним контролем (дослідження 1 і 2) 825 пацієнтів з рецидивуючим розсіяним склерозом отримували Окревус[®] у дозі 600 мг внутрішньовенно кожні 24 тижні (початкове лікування водилося як дві окремі інфузії по 300 мг на тижні 0 і 2). Загальна експозиція в 96-тижневих контрольованих періодах лікування складала 1448 пацієнто-років. Найбільш частими побічними реакціями в дослідженнях рецидивуючого розсіяного склерозу (частота $\geq 10\%$) були інфекції верхніх дихальних шляхів та інфузійні реакції. В таблиці 2 наведено резюме побічних реакцій, які виникали в дослідженнях рецидивуючого розсіяного склерозу (дослідження 1 і 2).

Таблиця 2

Побічні реакції у дорослих пацієнтів з рецидивуючим розсіяним склерозом, що виникали з частотою щонайменше 5%, яка була вищою, ніж при застосуванні препарату Ребіф

Побічні реакції	Дослідження 1 і 2	
	Окревус [®] 600 мг внутрішньовенно кожні 24 тижні ¹ (n=825), %	Ребіф 44 мкг підшкірно 3 рази на тиждень (n=826), %
Інфекції верхніх дихальних шляхів	40	33
Інфузійні реакції	34	10
Депресія	8	7
Інфекції нижніх дихальних шляхів	8	5
Біль у спині	6	5
Інфекції, асоційовані з вірусом герпесу	6	4
Біль в кінцівках	5	4

¹ Першу дозу застосовували як дві окремі інфузії по 300 мг на тижні 0 і 2.

Побічні реакції у пацієнтів з первинно прогресуючим розсіяним склерозом

В плацебо-контрольованому клінічному дослідженні (дослідження 3) 486 пацієнтів з первинно прогресуючим розсіяним склерозом отримували один курс препарату Окревус[®] (600 мг препарату Окревус[®] у вигляді двох окремих інфузій по 300 мг із інтервалом 2 тижні) внутрішньовенно кожні 24 тижні і 239 пацієнтів отримали плацебо внутрішньовенно. Загальна експозиція в контрольований період лікування становила 1416 пацієнто-років, при цьому середня тривалість лікування становила 3 роки.

Найбільш частими побічними реакціями в дослідженні первинно прогресуючого розсіяного склерозу (частота $\geq 10\%$) були інфекції верхніх дихальних шляхів, інфузійні реакції, інфекції

шкіри і інфекції нижніх дихальних шляхів. В таблиці 3 наведено резюме побічних реакцій, які виникали в дослідженні первинно прогресуючого розсіяного склерозу (дослідження 3).

Таблиця 3

Побічні реакції у дорослих пацієнтів з первинно прогресуючим розсіяним склерозом, що виникали з частотою щонайменше 5%, яка була вищою, ніж при застосуванні плацебо

Побічні реакції	Дослідження 3	
	Окревус® 600 мг внутрішньовенно кожні 24 тижні ¹ (n=486), %	Плацебо (n=239), %
Інфекції верхніх дихальних шляхів	49	43
Інфузійні реакції	40	26
Інфекція шкіри	14	11
Інфекції нижніх дихальних шляхів	10	9
Кашель	7	3
Діарея	6	5
Периферичний набряк	6	5
Інфекції, асоційовані з вірусом герпесу	5	4

¹ Одна доза препарату Окревус® (600 мг вводилися як дві інфузії по 300 мг з інтервалом 2 тижні)

Відхилення лабораторних показників

Зниження рівня імуноглобулінів

Окревус® знижував загальний рівень імуноглобулінів, при цьому найбільш виражене зниження спостерігалось відносно рівня IgM. В клінічних дослідженнях розсіяного склерозу не спостерігалось очевидного зв'язку між зниженням рівня імуноглобуліну і ризиком серйозних інфекцій.

В активно контрольованих (рецидивуючий розсіяний склероз) дослідженнях (дослідження 1 і 2) початковий рівень IgG, IgA і IgM менше нижньої межі норми (НМН) був відповідно у 0,5%, 1,5% і 0,1% пацієнтів, які отримували Окревус®. Після лікування частота зниження рівня IgG, IgA і IgM нижче НМН через 96 тижнів становила 1,5%, 2,4% і 16,5% відповідно.

В плацебо-контрольованому (первинно прогресуючий розсіяний склероз) дослідженні (дослідження 3) початковий рівень IgG, IgA і IgM нижче НМН був відповідно у 0,0%, 0,2% і 0,2% пацієнтів, які отримували лікування препаратом Окревус®. Після лікування частота зниження рівня IgG, IgA і IgM нижче НМН через 120 тижнів становила 1,1%, 0,5% і 15,5% відповідно.

Зменшення числа нейтрофілів

В клінічному дослідженні первинно прогресуючого розсіяного склерозу (дослідження 3) зниження числа нейтрофілів спостерігалось у 13% пацієнтів, які отримували лікування препаратом Окревус®, у порівнянні з 10% пацієнтів групи плацебо. Зниження числа нейтрофілів спостерігалось переважно лише один раз у окремих пацієнтів, які отримували лікування препаратом Окревус®, і було в діапазоні між НМН – $1,5 \times 10^9/\text{л}$ і $1 \times 10^9/\text{л}$.

Загалом, у 1% пацієнтів групи лікування препаратом Окревус® число нейтрофілів становило менше $1 \times 10^9/\text{л}$ і це не асоціювалося з інфекціями.

Імуногенність

Як і для всіх терапевтичних білків існує вірогідність розвитку імуногенності. Дані з імуногенності значно залежать від чутливості і специфічності застосовуваних методів тестування. Окрім того, на частоту позитивних результатів у тестах можуть впливати кілька факторів, таких як поводження зі зразками, час забору зразків, медикаментозна інтерференція, супутнє застосування інших лікарських засобів і основне захворювання. Тому

порівняння частоти антитіл до препарату Окревус[®] з частотою антитіл до інших препаратів може призвести до хибної інтерпретації.

Пацієнтів в дослідженнях розсіяного склерозу (дослідження 1, 2, 3) обстежували в різний час (на початку дослідження і кожні 6 місяців після лікування протягом дослідження) щодо антитіл до препарату (АТА). Із 1311 пацієнтів, які отримували препарат Окревус[®], 12 (~1%) обстежених пацієнтів мали позитивні результати на АТА, з яких 2 пацієнти мали позитивний результат визначення нейтралізуючих антитіл. Ці дані є недостатніми для того, щоб оцінити вплив АТА на безпеку і ефективність застосування препарату Окревус[®].

Термін придатності.

24 місяці

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °С в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморожувати. Не струшувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Проготовлений розчин зберігати протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °С та 8 годин при кімнатній температурі.

Упаковка.

По 10 мл концентрату для розчину для інфузій у флаконі. По одному флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

4303, Кайсераугст, Швейцарія

Дата останнього перегляду.

21.06.2018