

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.  
№ \_\_\_\_\_

▼ Данное лекарственное средство является предметом дополнительного мониторинга, что позволит быстро установить новую информацию о безопасности препарата. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

### Окревус

**Торговое название**

Окревус

**Международное непатентованное название**

Окрелизумаб

**Лекарственная форма**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 300 мг/10 мл

**Состав**

Один флакон содержит

*активное вещество:* окрелизумаб 300.0 мг,

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

**Описание**

Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-коричневого цвета

**Фармакотерапевтическая группа**

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты.

Иммуносупрессанты. Иммуносупрессанты селективные. Окрелизумаб.

Код АТХ L04AA36

**Фармакологические свойства**

### ***Фармакокинетика***

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

#### ***Всасывание***

Окрелизумаб вводится внутривенно. Другие пути введения препарата не изучались.

#### ***Распределение***

Рассчитанное значение центрального объема распределения составило 2.78 л. Рассчитанные значения периферического объема распределения и межкамерного клиренса составили 2.68 л и 0.294 л/сут, соответственно.

#### ***Метаболизм***

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

#### ***Выведение***

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

### **Фармакокинетика у особых групп пациентов**

#### ***Дети***

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

#### ***Пациенты пожилого возраста***

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

#### ***Пациенты с нарушением функции почек***

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

#### ***Пациенты с нарушением функции печени***

Отдельных исследований фармакокинетики не проводилось. Изменений фармакокинетических параметров окрелизумаба у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести не наблюдалось.

### ***Фармакодинамика***

#### *Механизм действия*

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

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

Точный механизм, посредством которого достигается терапевтический клинический эффект окрелизумаба при рассеянном склерозе (РС), полностью не установлен. Предполагается, что данный механизм включает процесс иммуномодуляции путем уменьшения количества и подавления функции В-клеток, экспрессирующих CD20. После связывания на поверхности В-клеток, экспрессирующих CD20, окрелизумаб селективно уменьшает их количество посредством антителозависимого клеточного фагоцитоза, антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплементзависимой цитотоксичности и апоптоза. Способность к восстановлению В-клеток и существующий гуморальный иммунитет сохраняются. Кроме того, окрелизумаб не влияет на врожденный иммунитет и общее количество Т-клеток.

#### *Фармакодинамические эффекты*

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

В периодах между введениями препарата Окревус наблюдалось восстановление пула В-клеток (до исходного значения или выше нижней границы нормы (НГН)), как минимум, однажды приблизительно у 5% пациентов. Степень и длительность истощения пула В-клеток в исследованиях при ППРС и рецидивирующих формах рассеянного склероза были сходными.

По результатам наиболее длительного периода наблюдения с момента последней инфузии препарата Окревус медиана периода восстановления пула В-клеток (возвращения 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 инфузии препарата.

## **Показания к применению**

- для лечения взрослых пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза в активной фазе, подтвержденной клиническими данными и результатами МРТ
- для лечения взрослых пациентов с ранним первично-прогрессирующим рассеянным склерозом с подтвержденным результатами МРТ воспалительным процессом, а также с учетом продолжительности заболевания и степени инвалидизации

## **Способ применения и дозы**

Инфузию препарата Окревус следует проводить под тщательным наблюдением опытного медицинского работника и при наличии доступа к средствам для оказания экстренной помощи в случае возникновения тяжелых реакций, таких как серьезные инфузионные реакции. Необходимо наблюдать за пациентом в течение, по меньшей мере, одного часа после завершения инфузии на предмет развития инфузионных реакций.

### Премедикация для профилактики инфузионных реакций

Перед каждым введением препарата Окревус следует проводить премедикацию метилпреднизолоном (или эквивалентным лекарственным препаратом) в дозе 100 мг в/в приблизительно за 30 минут до инфузии или антигистаминными препаратами за 30-60 минут до инфузии для снижения частоты и тяжести инфузионных реакций.

С целью дальнейшего снижения частоты и тяжести инфузионных реакций рекомендуется включить премедикацию антипиретиком (например, парацетамолом) примерно за 30-60 минут до начала каждой инфузии препарата Окревус.

### Режим дозирования

#### *Начальная доза*

Начальную дозу 600 мг следует вводить в виде двух отдельных в/в инфузий: с первой инфузией вводят 300 мг препарата, затем через 2 недели вводят еще 300 мг препарата.

#### *Последующие дозы*

Все последующие дозы в дальнейшем вводятся в виде однократной в/в инфузии в дозе 600 мг каждые 6 месяцев (см. Таблицу 1). Первую из последующих доз следует проводить через 6 месяцев после 1-ой инфузии начальной дозы. Минимальный интервал между каждым введением должен составлять 5 месяцев.

### Инфузионные реакции

В случае развития инфузионных реакций следует придерживаться мер, приведенных ниже.

#### *Угрожающие жизни инфузионные реакции*

Если во время инфузии возникли симптомы жизнеугрожающих или инвалидизирующих инфузионных реакций, таких как острая гиперчувствительность или острый респираторный дистресс-синдром,

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

#### *Тяжелые инфузионные реакции*

При развитии тяжелой инфузионной реакции (в виде одышки) или при одновременном появлении покраснения лица, лихорадки и боли в горле, инфузию следует немедленно прервать. Пациенту необходимо провести симптоматическое лечение. Инфузию можно возобновить только после разрешения всех симптомов. Начальная скорость при возобновлении инфузии должна быть в два раза ниже, чем скорость инфузии на момент начала развития реакции. При последующих инфузиях, при условии отсутствия инфузионных реакций, изменение скорости инфузии не требуется.

#### *Легкие и умеренные инфузионные реакции*

При развитии легкой или умеренной инфузионной реакции (например, головной боли) скорость инфузии следует снизить до половины скорости на момент начала явления. Следует продолжать введение с данной сниженной скоростью в течение минимум 30 минут. В случае хорошей переносимости инфузии, скорость введения можно увеличить в соответствии с изначальным графиком. При последующих инфузиях, при условии отсутствия инфузионных реакций, изменение скорости инфузии не требуется.

#### Коррекция дозы во время лечения

Снижение дозы препарата Окревус не рекомендуется.

#### *Пропуск в плановом введении*

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

#### Особые категории пациентов

##### *Пациенты старше 55 лет и пожилые пациенты*

Ограниченные данные свидетельствуют об отсутствии необходимости в коррекции дозы у пациентов старше 55 лет.

##### *Нарушение функции почек*

Эффективность и безопасность применения препарата Окревус у пациентов с нарушением функции почек отдельно не изучались. Так как окрелизумаб выводится путем катаболизма (а не с мочой), то предполагается, что изменение дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется.

##### *Нарушение функции печени*

Эффективность и безопасность применения препарата Окревус у пациентов с нарушением функции печени отдельно не изучались. Так как окрелизумаб выводится путем катаболизма (а не печеночного

метаболизма), предполагается, что изменение дозы у пациентов с нарушением функций печени не требуется.

#### *Дети и подростки*

Безопасность и эффективность применения препарата Окревус у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

#### Способ применения

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

**Таблица 1: Схема дозирования препарата Окревус**

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

#### ***Правила приготовления и хранения раствора для инфузий***

Разведение препарата Окревус должно проводиться медицинским персоналом в асептических условиях.

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

В концентрате препарата допускается содержание мелкодисперсных прозрачных и/или отражающих свет частиц, что сопровождается усилением опалесценции. Концентрат нельзя использовать при изменении окраски или при наличии дискретных посторонних включений.

***Введение раствора должно проводиться с использованием***

***инфузионной системы со встроенным фильтром с диаметром пор 0.2 или 0.22 микрон.***

Непосредственно перед инфузией содержимое инфузионного пакета должно иметь комнатную температуру во избежание развития инфузионной реакции, связанной с введением раствора низкой температуры.

Препарат не содержит консервантов и предназначен только для однократного использования.

С точки зрения микробиологической чистоты раствор для инфузии следует использовать сразу после приготовления. В исключительных случаях готовый раствор может храниться не более 24 часов при температуре 2-8 °С и 8 часов при комнатной температуре. Если инфузию не удастся завершить в указанный период, оставшийся в инфузионном пакете раствор следует утилизировать.

***Совместимость***

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

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

***Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности***

Уничтожение неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности должно проводиться в соответствии с требованиями лечебного учреждения.

## **Побочные действия**

### **Краткая характеристика профиля безопасности**

Наиболее распространенными нежелательными реакциями были инфузионные реакции и инфекции.

В Таблице 2 представлены объединенные данные о нежелательных реакциях (НР), наблюдавшихся у пациентов с рецидивирующими формами РС и с первично-прогрессирующим РС.

Частота развития НР определяется следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ) и очень редко ( $< 1/10000$ ). В каждой категории нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения частоты возникновения.

***Очень часто:***

- инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, грипп
- снижение уровня иммуноглобулина М в сыворотке крови
- инфузионные реакции

***Часто:***

- синусит, бронхит, герпес слизистой оболочки полости рта,

гастроэнтерит, инфекции дыхательных путей, вирусная инфекция, опоясывающий лишай (*Herpes Zoster*), конъюнктивит, целлюлит

- кашель, катаральные явления
- повышение уровня иммуноглобулина G в сыворотке крови
- нейтропения

### Описание некоторых нежелательных реакций

#### *Инфузионные реакции*

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

При РРС инфузионные реакции были самыми частыми нежелательными явлениями на фоне терапии препаратом Окревус. Частота инфузионных реакций была максимальной во время 1-й инфузии 1-й дозы препарата Окревус и снижалась со временем к инфузии 4-й дозы. Большинство инфузионных реакций в обеих группах лечения были легкой или умеренной степени тяжести. Зарегистрированы отдельные случаи тяжелых и жизнеугрожающих инфузионных реакций.

При ППРС частота инфузионных реакций была максимальной во время 1-й инфузии 1-ой дозы препарата Окревус и снижалась при введении последующих доз. У большинства пациентов инфузионные реакции чаще развивались во время первой инфузии каждой дозы по сравнению со второй инфузией этой дозы. Большинство инфузионных реакций были легкой или умеренной степени тяжести. Наблюдались отдельные случаи тяжелых инфузионных реакций. Жизнеугрожающих инфузионных реакций не зарегистрировано.

#### *Инфекции*

Серьезные инфекции у пациентов, получавших Окревус наблюдались реже по сравнению с пациентами, принимавшими интерферон бета-1а. Повышение частоты развития серьезных инфекций наблюдалось при РРС между 3 и 4 годами терапии, но не в последующие годы. Увеличения подобных показателей у пациентов с ППРС не наблюдалось.

#### *Инфекции дыхательных путей*

Инфекции дыхательных путей возникали чаще у пациентов, получавших терапию препаратом Окревус, чем у пациентов, получавших интерферон бета-1а.

У пациентов с РРС и ППРС развивались инфекции верхних, реже нижних, дыхательных путей, преимущественно легкой и умеренной степени тяжести.

#### *Герпес*

Частота герпетической инфекции у пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза была выше на фоне терапии препаратом Окревус по сравнению с терапией интерфероном бета-1а. Инфекции были преимущественно легкой и умеренной степенью тяжести, и пациенты выздоравливали после стандартного лечения.

#### *Изменения лабораторных показателей*

##### Иммуноглобулины

Во время лечения препаратом Окревус отмечалось снижение общей концентрации иммуноглобулинов, в основном за счет снижения уровня иммуноглобулина М (IgM). Наличие связи между устойчивым снижением IgG, IgM или IgA и серьезными инфекциями не исключено, однако ввиду ограниченности данных сделать окончательный вывод не представляется возможным.

##### Лимфоциты

В большинстве случаев наблюдалась лимфоцитопения 1-й степени ( $< \text{НГН} - 800 \text{ клеток/мм}^3$ ), 2-й степени тяжести ( $500 - 800 \text{ клеток/мм}^3$ ), реже - 3-й степени тяжести ( $200 - 500 \text{ клеток/мм}^3$ ). Случаев тяжелой лимфоцитопении 4-й степени тяжести ( $< 200 \text{ клеток/мм}^3$ ) не наблюдалось.

##### Нейтрофилы

У пациентов с РРС, получавших препарат Окревус, снижение числа нейтрофилов наблюдалось реже, по сравнению с пациентами, получавшими интерферон бета-1а.

В большинстве случаев уменьшение числа нейтрофилов на фоне терапии препаратом Окревус было транзитным, отмечалось однажды в ходе терапии, более не повторялось и имело 1-ю ( $< 1500 \text{ клеток/мм}^3$ ) или 2-ю степень тяжести ( $1000 - 1500 \text{ клеток/мм}^3$ ). Нейтропения 3-й степени тяжести ( $500 - 1000 \text{ клеток/мм}^3$ ) наблюдалась у одного пациента. Еще у одного пациента наблюдалась нейтропения 4-й степени тяжести ( $< 500 \text{ клеток/мм}^3$ ), потребовавшая введения колониестимулирующего фактора без последующей отмены терапии препаратом Окревус.

##### *Прочие сведения*

Один пациент, получивший 2000 мг препарата Окревус, скончался от синдрома системной воспалительной реакции (SIRS) неизвестной этиологии после обследования методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) через 12 недель с момента введения последней инфузии; возникновению SIRS могла способствовать анафилактикоидная реакция на МРТ-контрастный препарат.

#### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к окрелизумабу или к любому из вспомогательных веществ препарата
- активный инфекционный процесс
- тяжелые иммунодефицитные состояния

- злокачественные новообразования
- активный гепатит В
- детский возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

### **Лекарственные взаимодействия**

Отдельных исследований взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводилось, поскольку взаимодействий, связанных с активностью изоферментов цитохрома Р450 и других метаболизирующих ферментов или транспортеров, не ожидается.

#### *Вакцинация*

Безопасность иммунизации живыми или живыми ослабленными вирусными вакцинами после терапии препаратом Окревус не изучена. Данные о влиянии вакцинации пациентов, получающих препарат Окревус, отсутствуют. Количество пациентов с положительными титрами антител к *S. pneumoniae*, возбудителям эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы после терапии препаратом Окревус в течение 2 лет было в целом сходно с таковым на исходном уровне.

#### *Иммуносупрессирующая терапия*

Одновременное применение препарата Окревус и иммуносупрессирующей терапии, за исключением глюкокортикостероидов в качестве симптоматического лечения при рецидивах, не рекомендуется.

### **Особые указания**

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

#### *Инфузионные реакции (ИР)*

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

Симптомы ИР могут развиваться во время любой инфузии, но наиболее часто они отмечались во время первого введения препарата Окревус. ИР также могут развиваться в течение 24 часов после инфузии. Симптомами ИР могут быть зуд, сыпь, крапивница, эритема, раздражение горла, боль в ротоглотке, одышка, отек глотки или гортани, приливы, понижение артериального давления, повышение температуры тела, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, тошнота и тахикардия.

#### *Перед инфузией:*

- управление серьезными реакциями: необходимо обеспечить наличие соответствующих медикаментов и оборудования для

купирования тяжелых инфузионных реакций, реакций гиперчувствительности и/или анафилактических реакций.

- гипотония: может наблюдаться во время инфузий в качестве симптома ИР. Поэтому следует учитывать необходимость прерывания антигипертензивной терапии за 12 часов до начала и во время каждой инфузии. Данные по пациентам с застойной сердечной недостаточностью в анамнезе (III и IV класс по классификации NYHA) отсутствуют.
- премедикация: для снижения частоты и тяжести ИР необходимо провести премедикацию.

#### *Во время инфузии:*

- при развитии серьезных нежелательных реакций со стороны дыхательной системы (бронхоспазм или обострение астмы) следует:
  - 1) немедленно прекратить инфузию без последующего возобновления;
  - 2) назначить симптоматическое лечение;
  - 3) после купирования симптомов необходимо обеспечить мониторинг состояния пациента до полного разрешения легочной симптоматики, поскольку после первоначального улучшения может произойти ухудшение.
- симптомы реакции гиперчувствительности иногда трудно отличить от ИР. При подозрении на реакцию гиперчувствительности во время инфузии инфузию следует немедленно прекратить без последующего возобновления.

#### *После инфузии:*

- необходимо обеспечить мониторинг состояния пациентов в течение, по меньшей мере, одного часа после завершения инфузии.
- следует предупредить пациентов о возможности развития ИР в течение 24 часов после инфузии.

#### *Реакции гиперчувствительности*

На фоне терапии препаратом Окревус возможно развитие реакций гиперчувствительности. Возможны затруднения при дифференциальной диагностике реакции гиперчувствительности и ИР (опосредованных IgE). Реакции гиперчувствительности могут возникнуть во время любой инфузии, однако, как правило, они отсутствуют во время первой инфузии. Если в ходе последующих инфузий усугубляются ранее наблюдавшиеся симптомы или возникают новые тяжелые симптомы, необходимо немедленно рассмотреть вероятность развития реакции гиперчувствительности. При подозрении на развитие реакции гиперчувствительности во время инфузии необходимо немедленно прекратить инфузию и не возобновлять в дальнейшем.

## *Инфекции*

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

Перед началом лечения рекомендуется исследовать иммунный статус пациента, поскольку при тяжелых иммунодефицитных состояниях (лимфопения, нейтропения, гипогаммаглобулинемия) лечение препаратом Окревус противопоказано.

Купирование всех представляющих угрозу жизни инфекций происходило без прекращения приема окрелизумаба.

Пациенты с ППРС, испытывающие трудности при глотании, подвержены более высокому риску развития аспирационной пневмонии. Лечение препаратом Окревус может повышать риск тяжелой пневмонии у пациентов данной категории. В отношении таких пациентов следует проявлять повышенное внимание и, в случае необходимости, применять соответствующие экстренные меры.

### *Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)*

ПМЛ является оппортунистической вирусной инфекцией головного мозга, вызванной вирусом Джона Каннингема (JC), и обычно проявляется у пациентов с иммунодефицитом. ПМЛ наблюдалась у пациентов, получавших терапию другими антителами к CD20, а также другими препаратами для лечения РС. Развитие JC-ассоциированной ПМЛ было связано с такими факторами риска, как иммунодефицит и множественная терапия иммуносупрессорами.

Следует проявлять бдительность в отношении ранних признаков и симптомов ПМЛ, которые могут включать в себя начало или усугубление неврологической симптоматики, поскольку они могут быть похожи на таковые при РС.

При подозрении на ПМЛ следует приостановить терапию препаратом Окревус. Следует рассмотреть возможность проведения МРТ (предпочтительно с контрастным усилением, в отличие от МРТ перед лечением) с подтверждением результатов путем анализа цереброспинальной жидкости с определением ДНК вируса JC, а также повторных неврологических исследований. Если ПМЛ подтверждена, лечение необходимо прекратить без последующего возобновления.

### *Реактивация гепатита В*

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

Перед назначением препарата Окревус всем пациентам следует пройти скрининг на ВГВ в соответствии с локальными руководствами. Препарат Окревус не следует назначать пациентам с активным вирусом гепатита В (ВГВ) (активная инфекция должна быть подтверждена положительными результатами определения поверхностного антигена (HBsAg) и антител к антигенам вируса

гепатита В (HBsAb)). Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В (отрицательный результат анализа на HBsAg и положительный результат на HBsAb), а также носителям ВГВ (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.

#### *Злокачественные новообразования*

У пациентов, получавших окрелизумаб, наблюдалось увеличение числа злокачественных новообразований (включая рак молочной железы). Однако показатели заболеваемости были в пределах фоновой нормы, ожидаемой у пациентов с рассеянным склерозом. В отношении пациентов с известными факторами риска развития злокачественных новообразований и пациентов, наблюдаемых на предмет рецидива опухоли, следует тщательно взвешивать соотношение риск/польза лечения препаратом Окревус. При наличии активного злокачественного новообразования лечение препаратом Окревус противопоказано. Пациенты должны пройти стандартный скрининг на рак молочной железы в соответствии с местными рекомендациями.

Рост случаев развития базальноклеточной карциномы наблюдался между 3 и 4 годами лечения, без такового в последующие годы. Показатели заболеваемости остаются в пределах фоновой нормы, ожидаемой у пациентов с рассеянным склерозом.

#### *Лечение пациентов с тяжелым иммунодефицитом*

Лечение препаратом Окревус при тяжелых иммунодефицитных состояниях противопоказано.

При других аутоиммунных заболеваниях совместное применение препарата Окревус с иммунодепрессантами (систематически вводимыми кортикостероидами, болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами [DMARDs] небиологического и биологического происхождения, микофенолата мофетилом, циклофосфамидом, азатиоприном) приводило к увеличению частоты случаев возникновения серьезных инфекций, включая оппортунистические инфекции. Инфекции включали в себя, в числе прочего, атипичную пневмонию и пневмоцистную пневмонию, ветряночную пневмонию, туберкулез, гистоплазмоз. В редких случаях некоторые из указанных инфекций были смертельными. Следующие факторы связывают с риском возникновения серьезных инфекций: дозы препарата Окревус, превышающие рекомендованные дозы при лечении РС, другие сопутствующие заболевания и систематическое использование иммунодепрессантов/ кортикостероидов.

Совместное применение других иммунодепрессантов с препаратом Окревус не рекомендуется, за исключением случаев использования кортикостероидов для симптоматического лечения рецидивов. Данные

в отношении возможной связи совместного применения стероидов для симптоматического лечения рецидивов с повышенным риском инфекций в клинической практике ограничены. Имеющийся опыт применения окрелизумаба для лечения РС показывает, что введение кортикостероидов при лечении рецидива не связано с повышенным риском серьезной инфекции.

Назначать терапию препаратом Окревус после иммуносупрессивной терапии или иммуносупрессивную терапию после терапии препаратом Окревус следует с учетом того, что возможно перекрывание их фармакодинамических эффектов.

При назначении препарата Окревус следует соблюдать осторожность, принимая во внимание фармакодинамику других болезнь-модифицирующих препаратов для лечения РС.

#### *Вакцинация*

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

Данные об эффектах вакцинации у пациентов, получающих терапию препаратом Окревус, отсутствуют. Перед назначением препарата следует исследовать статус иммунизации пациента. В случае проведения вакцинации ее необходимо завершить, по меньшей мере, за 6 недель до начала лечения препаратом Окревус.

#### *Воздействие окрелизумаба in utero и вакцинация новорожденных живыми и живыми аттенуированными вакцинами*

Ввиду потенциального истощения пула В-клеток у младенцев пациенток, получавших препарат Окревус в период беременности, необходимо обеспечивать мониторинг состояния младенцев на предмет истощения пула В-клеток, при этом вакцинацию живыми и живыми аттенуированными вакцинами следует отложить до восстановления числа В-клеток у младенца до нормального уровня. Безопасность и сроки вакцинации следует обсудить с лечащим врачом ребенка.

#### *Натрий*

Концентрация натрия в одной дозе, составляющая 1 ммоль (23 мг), позволяет считать, что данный лекарственный препарат практически не содержит натрия.

#### *Беременность и период лактации*

##### *Контрацепция*

Женщины с сохранной репродуктивной функцией должны использовать эффективные методы контрацепции в период лечения препаратом Окревус и в течение 12 месяцев после последней инфузии препарата.

##### *Беременность*

Окрелизумаб предположительно проникает через плацентарный барьер, так как относится к иммуноглобулинам подтипа G1. Изменение числа В-клеток у новорожденных, матери которых получали окрелизумаб, не изучалось. Данные о применении окрелизумаба у беременных женщин отсутствуют.

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

Препарат не оказывает тератогенного действия, но вызывает истощение пула В-клеток у младенцев пациенток, получавших препарат Окревус в период беременности.

#### *Период лактации*

Неизвестно, выводится ли окрелизумаб/его метаболиты с грудным молоком кормящих женщин. Окрелизумаб проникает в молоко животных. Потенциальный вред для младенца/ребенка, находящегося на грудном вскармливании, нельзя исключать. Грудное вскармливание во время терапии препаратом Окревус следует прекратить.

#### *Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Препарат не оказывает или оказывает крайне незначительное влияние на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами. Пациентам с симптомами, обусловленными инфузионными реакциями, рекомендуется воздержаться от управления автомобилем или работы с механизмами.

### **Передозировка**

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

Подробная информация о синдроме системной воспалительной реакции (SIRS), который был отмечен у пациента, получившего препарат Окревус в количестве 2000 мг, приведена в разделе «Побочные действия». Специфического антидота не существует. При случайном превышении дозы необходимо немедленно прекратить инфузию и наблюдать за пациентом на предмет развития инфузионных реакций.

### **Форма выпуска и упаковка**

По 10 мл препарата помещают в бесцветный стеклянный флакон гидролитического типа I вместимостью 15 мл, укупоренный пробкой из бутилкаучука, закатанный алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой «flip-off».

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на

государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

**Условия хранения**

В оригинальной упаковке для защиты от света, при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать! Не встряхивать!

Допустимый период нахождения препарата при температуре от 9 °С до 30 °С - 216 часов, включая 192 часа (8 суток) при 25 °С и 24 часа (1 сутки) при 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения**

2 года

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель**

Рош Диагностикс ГмбХ, Мангейм, Германия

**Упаковщик**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Кайзераутст, Швейцария

**Держатель регистрационного удостоверения**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Базель, Швейцария

**Наименование и местонахождение (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «Рош Казахстан»

А26А3D8, Республика Казахстан,

г. Алматы, ул. Луганского, д. 137

Тел.: +7 (727) 321 24 24

e-mail: [kz.safety@roche.com](mailto:kz.safety@roche.com), [kz.quality@roche.com](mailto:kz.quality@roche.com)