

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті төрағасының
2019 жылғы 30 қантарда
№ N019618 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

▼ Осы дәрілік зат қосымша мониторинг жүргізуге жатады, бұл препараттың қауіпсіздігі жөнінде жаңа ақпаратты тез анықтауға мүмкіндік береді. Біз денсаулық сақтау саласының қызметкерлерінен байқалған кез келген күмәнді жағымсыз реакциялар туралы мәлімдеп отыруды өтінеміз.

Дәрілік затты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық

Окревус

Саудалық атауы

Окревус

Халықаралық патенттелмеген атауы

Окрелизумаб

Дәрілік түрі

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған 300 мг/10 мл концентрат

Құрамы

Бір құтының ішінде

белсенді зат: 300.0 мг окрелизумаб,

қосымша заттар: 21.4 мг натрий ацетаты тригидраты, 2.5 мг мұзды сірке қышқылы, 400.0 мг α, α -трегалоза дигидраты, 2.0 мг полисорбат 20, инъекцияға арналған су 10 мл-ге дейін

Сипаттамасы

Түссізден ақшыл-қоңыр түске дейінгі, мөлдір немесе шамалы бұлыңғырланған сұйықтық

Фармакотерапиялық тобы

Антинеопластикалық және иммуномодуляциялайтын препараттары. Иммуносупрессанттар. Селективті иммуносупрессанттар. Окрелизумаб. АТХ коды L04AA36

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Жайылған склерозға (ЖС) жүргізілген зерттеулерде окрелизумабтың

фармакокинетикалық (ФК) қасиеттері клиренс уақытына тәуелді екі камералы үлгінің жәрдемімен және IgG1 класқа жататын моноклональді антиденелерге тән ФК параметрлерді пайдаланумен сипатталды. Дозалаудың 24 апталық аралығының ішінде «концентрация-уақыт» қисығы астындағы ауданның (AUC) жиынтық мәндері препаратты екі реттік енгізгенде (300 мг, содан кейін 2 аптадан соң тағы 300 мг) және бір реттік (600 мг) енгізгенде ұқсас болды. Окрелизумабты 600 мг дозада 4-ші енгізуден кейін дозалау (AUC_т) кезеңі ішінде «концентрация-уақыт» қисығы астындағы аудан мәні тәулігіне 3510 мкг/мл• құрады. Орташа ең жоғары концентрация (C_{max}) қайталанатын жайылған склероз (ҚЖС) түрлерінде (инфузия 600 мг) 212 мкг/мл және бастапқы үдемелі жайылған склерозда (БҮЖС) 141 мкг/мл құрады (вена ішіне 2 апталық аралықпен 300 мг-ден жеке инфузия).

Сіңуі

Окрелизумаб вена ішіне енгізіледі. Препаратты енгізудің басқа жолдары зерттелген жоқ.

Таралуы

Орталық таралу көлемінің есептелген мәні 2.78 л құрады. Шеткері таралу көлемінің есептелген мәндері және камерааралық клиренсі тәулігіне, сәйкесінше, 2.68 л және 0.294 л құрады.

Метаболизмі

Окрелизумабтың метаболизміне бөлек зерттеулер жүргізілген жоқ. Басқа да антиденелер сияқты, окрелизумаб көбіне катаболизмге ұшырайды.

Шығарылуы

Тұрақты клиренсінің есептелген көрсеткіші тәулігіне 0.17 л құрайды. Бастапқыда уақытқа тәуелді клиренсі тәулігіне 0.0489 л құрап, әрі қарай 33 апта жартылай шығарылу кезеңінде бұл азайды. Терминальді жартылай шығарылу кезеңі 26 күнді құрады.

Пациенттердің ерекше топтарындағы фармакокинетикасы

Балалар

Окрелизумабтың фармакокинетикасына зерттеулер <18 жастағы балалар мен жасөспірімдерде жүргізілген жоқ.

Егде жастағы пациенттер

Окрелизумабтың фармакокинетикасына зерттеулер ≥65 жастағы пациенттерде жүргізілген жоқ.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Фармакокинетикасына бөлек зерттеулер жүргізілген жоқ. Бүйрек функциясы ауырлығы жеңіл дәрежеде (креатинин клиренсі >45 мл/мин) бұзылған пациенттерде окрелизумабтың фармакокинетикалық параметрлерінде өзгерістер байқалған жоқ.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Фармакокинетикасына бөлек зерттеулер жүргізілген жоқ. Бауыр функциясы ауырлығы жеңіл дәрежеде бұзылған пациенттерде окрелизумабтың фармакокинетикалық параметрлерінде өзгерістер байқалған жоқ.

Фармакодинамикасы

Әсер ету механизмі

Окрелизумаб – CD20 экспрессиялайтын В-жасушаларға селективті түрде әсер ететін рекомбинантты гуманизацияланған моноклональді антидене.

CD20 пре-В-жасушаларда, жетілген В-жасушаларда және жадының В-жасушаларында орналасқан беткейлік антиген болып табылады. CD20 діндік лимфоидты жасушаларда және плазмалық жасушаларда экспрессияланбайды.

Жайылған склерозда (ЖС) окрелизумабты емдік клиникалық әсерге жеткізетін дәл механизм толық анықталған жоқ. Осы механизмге CD20 экспрессиялайтын В-жасушалар санының азаюы және функциясының басылуы арқылы иммуномодуляция үдерісі қамтылады деп болжам жасалады. CD20 экспрессиялайтын В-жасушалар бетінде байланысқаннан кейін, окрелизумаб олардың санын антиденеге тәуелді жасушалық фагоцитоз, антиденеге тәуелді жасушалық цитоуыттылық және апоптоз арқылы селективті түрде азайтады. В-жасушалардың қалпына келу қабілеті және бұрыннан бар гуморальді иммунитет сақталады. Бұдан басқа, окрелизумаб туа біткен иммунитетке және Т-жасушалардың жалпы санына ықпалын тигізбейді.

Фармакодинамикалық әсерлер

Окревус препаратымен емдеудің 14-күні қандағы CD19+ В-жасушалар пулының тез азаюы байқалды, ол емдеудің бүкіл кезеңі бойы сақталды және күтілген фармакологиялық әсер болып табылды. В-жасушалар санын есептеу үшін нақ CD19 пайдаланылады, өйткені талдау жүргізген кезде окрелизумаб CD20 анықталуына кедергі келтіреді.

Окревус препаратын енгізу арасындағы кезеңдерде В-жасушалары пулының қалпына келуі (қалыпты мәнге дейін немесе қалыптың төменгі шегінен (ҚТШ) жоғары), ең кемінде, бір рет пациенттердің шамамен 5%-да байқалды. Зерттеулерде В-жасушалары пулының азаю дәрежесі мен ұзақтығы БҮЖС және жайылған склероздың қайталанатын түрлерінде ұқсас болды.

Окревус препаратының соңғы инфузиясы кезінен бастап өте ұзақ бақылау кезеңінің нәтижелері бойынша, В-жасушалары пулының қалпына келу кезеңінің медианасы (ҚТШ-тің немесе, егер ол ҚТШ-тен азырақ болса, бастапқы мәніне қайта оралуы) 72 аптаны (27-175 апта) құрады. Пациенттердің 90%-да В-жасушаларының пулы препараттың соңғы инфузиясынан кейін шамамен екі жарым жылдан соң ҚТШ мәніне дейін немесе бастапқы мәндеріне дейін қалпына келді.

Қолданылуы

- клиникалық деректермен және МРТ нәтижелерімен айғақталған, белсенді фазадағы жайылған склерозының қайталанатын түрлері бар ересек пациенттерді емдеу үшін
- ерте кезеңдегі бастапқы үдемелі жайылған склерозы бар екендігі МТР нәтижелерімен айқындалған, қабыну үдерісі бар ересек

пациенттерге, сондай-ақ ауруының ұзақтығын және мүгедектік дәрежесін ескеріп, ем жүргізу үшін.

Қолдану тәсілі және дозалары

Окревус препаратының инфузиясын тәжірибелі медициналық қызметкердің мұқият бақылауымен және күрделі инфузиялық реакциялар сияқты ауыр реакциялар туындаған жағдайда шұғыл жәрдем көрсету үшін керекті заттарға қолжетімді болған жағдайда жүргізген жөн. Инфузиялық реакциялардың дамуы тұрғысында инфузияны аяқтағаннан кейін, кем дегенде, бір сағат бойы қадағалау қажет.

Инфузиялық реакцияларға профилактика жүргізуге арналған премедикация

Окревус препаратын әрбір енгізу алдында инфузиядан шамамен 30 минут бұрын в/і 100 мг доза метилпреднизолонмен (немесе баламалы дәрілік препаратпен) немесе инфузиялық реакциялардың жиілігін және ауырлығын төмендету үшін инфузиядан 30-60 минут бұрын антигистаминдік препараттармен премедикация жүргізген жөн.

Инфузиялық реакциялардың жиілігін және ауырлығын әрі қарай төмендету мақсатында Окревус препаратының әрбір инфузиясын бастаудан шамамен 30-60 минут бұрын антипиретикпен (мысалы, парацетамолмен) премедикация жасау ұсынылады.

Дозалау режимі

Бастапқы доза

Бастапқы 600 мг дозаны екі бөлек в/і инфузия түрінде енгізген жөн: алғашқы инфузияда 300 мг препаратты енгізеді, содан кейін 2 аптадан соң тағы 300 мг препаратты енгізеді.

Кейінгі дозалар

Кейінгі барлық дозалар әрбір 6 ай сайын 600 мг дозада бір реттік в/і инфузия түрінде енгізіледі (1-кестені қараңыз). Кейінгі дозалардың алғашқысын бастапқы дозамен 1-ші инфузиядан кейін 6 айдан соң жүргізу керек. Әрбір енгізу арасындағы ең төмен аралық 5 айды құрауы тиіс.

Инфузиялық реакциялар

Инфузиялық реакциялар дамыған жағдайда төменде берілген шараларды ұстанған жөн.

Өмірге қауіп төндіретін инфузиялық реакциялар

Егер инфузия кезінде аса жоғары жедел сезімталдық немесе респираторлық дистресс-синдром сияқты өмірге қауіп төндіретін немесе мүгедек ететін реакциялар туындаса, препарат енгізуді дереу тоқтату керек. Пациент тиісті демеуші ем алуы тиіс. Мұндай пациенттерде Окревус препаратын қолдануды тоқтатқан және әрі қарай қайта жаңғыртпаған жөн.

Ауыр инфузиялық реакциялар

Ауыр инфузиялық реакциялар (ентігу түрінде) дамығанда немесе бір мезгілде беттің қызаруы, қызба және тамақтың ауыруы пайда болғанда, инфузияны дереу тоқтату керек. Пациентке симптоматикалық ем жүргізу

қажет. Инфузияны барлық симптомдар қайтқаннан кейін ғана қайта жаңғыртуға болады. Инфузияны қайта жаңғыртқан кездегі бастапқы жылдамдық реакцияның дамуы басталған сәттегі инфузия жылдамдығынан екі есе төмен болуы тиіс. Кейінгі инфузияларда инфузиялық реакциялар жоқ болғанда инфузия жылдамдығын өзгерту қажет емес.

Жеңіл және орташа инфузиялық реакциялар

Жеңіл немесе орташа инфузиялық реакциялар (мысалы, бас ауыру) дамыған кезде, құбылыс басталған сәтте инфузия жылдамдығын жартысына дейін төмендету керек. Осы төмендетілген жылдамдықпен енгізуді ең кемінде 30 минут бойы жалғастырған жөн. Инфузия жағымдылығы жақсы болған жағдайда енгізу жылдамдығын бастапқы графикке сәйкес арттыруға болады. Кейінгі инфузияларда, инфузиялық реакциялар жоқ болған жағдайда инфузия жылдамдығын өзгерту қажет емес.

Емдеу кезінде дозаны түзету

Окревус препаратының дозасын төмендету ұсынылмайды.

Жоспарлы енгізуді өткізіп алу

Препаратты жоспарлы енгізуді өткізіп алғанда, келесі жоспарлы енгізуді күтпей, қысқа мерзім ішінде препаратты ұсынылған дозада енгізу қажет. Енгізу сызбасы енгізу арасындағы 6 айлық (ең кемінде 5 айлық) аралықты сақтау мақсатында түзетілуі тиіс.

Пациенттердің ерекше топтары

55 жастан асқан пациенттер және егде жастағы пациенттер

Шектеулі деректер 55 жастан асқан пациенттерде дозаны түзету қажеттілігінің жоқтығын айғақтайды.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде Окревус препаратын қолданудың тиімділігі және қауіпсіздігі жеке зерттелген жоқ. Окрелизумаб катаболизм жолымен (несеппен емес) шығарылатын болғандықтан, дозаны бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде өзгерту қажет емес деп болжам жасалады.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде Окревус препаратын қолданудың тиімділігі және қауіпсіздігі жеке зерттелген жоқ. Окрелизумаб катаболизм жолымен (бауырлық метаболизммен емес) шығарылатын болғандықтан, дозаны бауыр функциясы бұзылған пациенттерде өзгерту қажет емес деп болжам жасалады.

Балалар және жасөспірімдер

0-ден 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерде Окревус препаратын қолданудың қауіпсіздігі және тиімділігі зерттелген жоқ. Деректер жоқ.

Қолдану тәсілі

Окревус препаратын вена ішіне (в/і) жеке катетер арқылы тамшылатып енгізеді. Окревус препаратын сорғалатып немесе болюсті түрде енгізуге болмайды.

1-кесте: Окревус препаратын дозалау сызбасы

		Енгізілуі керек Окревус препаратының мөлшері	Инфузия жүргізу жөнінде нұсқаулар
Бастапқы доза (600 мг), 2 инфузияға бөлінген	1-ші инфузия	250 мл-дегі 300 мг	– Инфузияны сағатына 30 мл жылдамдықпен бастау керек – Содан кейін жылдамдықты әрбір 30 минут сайын сағатына 30 мл адымнан бастап, сағатына 180 мл ең жоғары жылдамдыққа дейін арттыруға болады. – Әрбір инфузияны шамамен 2.5 сағат ішінде жүргізген жөн.
	2-ші инфузия (алғашқыдан кейін бір аптадан соң)	250 мл-дегі 300 мг	– Инфузияны сағатына 40 мл жылдамдықпен бастау керек. – Содан кейін жылдамдықты әрбір 30 минут сайын сағатына 40 мл адымнан бастап, сағатына 200 мл ең жоғары жылдамдыққа дейін арттыруға болады. – Әрбір инфузияны шамамен 3.5 сағат ішінде жүргізген жөн.
Кейінгі дозалар (600 мг) әрбір 6 ай сайын	Бір реттік инфузия	500 мл-дегі 600 мг	– Инфузияны сағатына 40 мл жылдамдықпен бастау керек. – Содан кейін жылдамдықты әрбір 30 минут сайын сағатына 40 мл адымнан бастап, сағатына 200 мл ең жоғары жылдамдыққа дейін арттыруға болады. – Әрбір инфузияны шамамен 3.5 сағат ішінде жүргізген жөн.

Инфузияға арналған ерітіндіні дайындау және сақтау ережесі

Окревус препаратын сұйылтуды асептикалық жағдайда медицина қызметкері жүргізуі тиіс.

Вена ішіне енгізуге арналған ерітіндіні дайындау үшін Окревус препаратының концентратын ішінде 0.9% натрий хлоридінің ерітіндісі бар инфузиялық пакетте 300 мг/250 мл немесе 600 мг/500 мл арақатынаста сұйылтқан жөн. Дайын ерітіндінің концентрациясы шамамен 1.2 мг/мл құрауы тиіс.

Препарат концентратында ұсақ дисперсиялық мөлдір және/немесе жарық түсіретін бөлшектердің болуына жол беріледі. Концентратты түсі өзгергенде немесе ішінде дискретті бөгде қоспалар бар болғанда пайдалануға болмайды.

Ерітіндіні енгізуді ішіндегі тесіктерінің диаметрі 0.2 немесе 0.22 микрон болатын сүзгісі бар инфузиялық жүйені пайдаланып жүргізу керек.

Тура инфузия алдында инфузиялық пакеттің ішіндегі зат, ерітіндіні төмен температурада енгізумен байланысты инфузиялық реакцияның дамуына жол бермеу үшін, бөлме температурасында болуы тиіс.

Препараттың құрамында консерванттар жоқ және бір реттік пайдалануға ғана арналған.

Микробиологиялық көзқарас тұрғысынан инфузияға арналған таза ерітіндіні дайындап болу бойына пайдаланған жөн. Төтенше жағдайларда дайын ерітінді 2-8°C температурада 24 сағаттан көп емес және бөлме температурасында 8 сағат сақталуы мүмкін. Егер инфузияны аталған кезеңде аяқтау мүмкін болмаса, инфузиялық пакеттегі қалған ерітіндіні жою керек.

Үйлесімділік

Окревус препаратының ерітіндісі поливинилхлоридтен немесе полиолефиннен жасалған инфузиялық пакетпен және в/і енгізуге арналған жүйемен үйлеседі.

Препаратты сұйылту үшін тек 0.9% натрий хлоридінің ерітіндісін пайдалану керек. Препаратты басқа еріткіштерде сұйылту зерттелген жоқ.

Пайдаланылмаған препаратты немесе жарамдылық мерзімі өтіп кеткен препаратты жою жөнінде нұсқаулар

Пайдаланылмаған препаратты немесе жарамдылық мерзімі өтіп кеткен препаратты жою емдеу мекемесінің талаптарына сәйкес жүргізілуі тиіс.

Жағымсыз әсерлері

Қауіпсіздік бейініне қысқаша сипаттама

Өте кең таралған жағымсыз реакциялар инфузиялық реакциялар және инфекциялар болды.

2-кестеде ЖС қайталанатын түрлері және бастапқы үдемелі ЖС бар пациенттерде байқалған жағымсыз реакцияларға (ЖР) қатысты біріктірілген деректер берілген.

ЖР даму жиілігі былайша анықталады: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), сирек ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$) және өте сирек ($< 1/10000$). Әрбір санатта жағымсыз реакциялар туындау жиілігінің азаю ретімен берілген.

Өте жиі:

- жоғары тыныс алу жолдарының инфекциялары, назофарингит, тұмау
- қан сарысуында М иммуноглобулин деңгейінің төмендеуі
- инфузиялық реакциялар

Жиі:

- синусит, бронхит, ауыздың шырышты қабығының герпесі, гастроэнтерит, тыныс алу жолдарының инфекциялары, вирустық инфекция, белдемелі теміреткі (*Herpes Zoster*), конъюнктивит, целлюлит
- жөтел, катаральді құбылыстар
- қан сарысуында G иммуноглобулин деңгейінің жоғарылауы

– нейтропения

Кейбір жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Инфузиялық реакциялар

Инфузиялық реакциялармен байланысты келесі симптомдар байқалды: қышыну, бөртпе, есекжем, эритема, ысынулар, артериялық қысымның төмендеуі, дене температурасының жоғарылауы, қатты қажу, бас ауыру, бас айналу, тамақтың тітіркенуі, ауыз-жұтқыншақтың ауыруы, енгізу, жұтқыншақтың немесе көмейдің ісінуі, жүректің айнуы, тахикардия. Фатальді инфузиялық реакция жағдайлары болған жоқ.

ҚШС кезінде инфузиялық реакциялар Окревус препаратымен емдеу аясында ең жиі жағымсыз құбылыстар болды. Инфузиялық реакциялардың жиілігі 1-ші инфузия кезінде Окревус препаратының 1-ші дозасында барынша ең жоғары болды және уақыты келгенде 4-ші дозаның инфузиясында төмендеді. Емдеудің екі тобында да көптеген инфузиялық реакциялардың ауырлығы жеңіл немесе орташа дәрежеде болды. Ауыр және өмірге қауіп төндіретін инфузиялық реакциялардың жекелеген жағдайлары тіркелді.

БҮЖС кезінде инфузиялық реакциялардың жиілігі Окревус препаратының 1-ші дозасында 1-ші инфузия кезінде барынша ең жоғары болды және кейінгі дозаларды енгізген кезде төмендеді. Пациенттердің көбісінде инфузиялық реакциялар, осы дозаның екінші инфузиясымен салыстырғанда, жиі дамыды. Инфузиялық реакциялардың көбісі ауырлығы жеңіл немесе орташа дәрежеде болды. Ауыр инфузиялық реакциялардың жеке жағдайлары байқалды. Өмірге қауіп төндіретін инфузиялық реакциялар тіркелген жоқ.

Инфекциялар

Окревус қабылдап жүрген пациенттерде күрделі инфекциялар бета-1a интерферонын қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, сирек байқалды. Күрделі инфекциялардың даму жиілігінің жоғарылауы ҚШС кезінде емдеудің 3 және 4 жылдары арасында байқалды, бірақ кейінгі жылдары байқалған жоқ. БҮЖС бар пациенттерде осындай көрсеткіштердің артуы байқалған жоқ.

Тыныс алу жолдарының инфекциялары

Тыныс алу жолдарының инфекциялары Окревус препаратымен ем қабылдаған пациенттерде, бета-1a интерферон қабылдаған пациенттерге қарағанда, жиі туындады.

ҚШС және БҮЖС бар пациенттерде жоғарғы, сирек төменгі тыныс алу жолдарының, көбіне ауырлығы жеңіл және орташа дәрежедегі инфекциялары дамыды.

Герпес

Окревус препаратымен емдеу аясында қайталанатын жайылған склероз түрлері бар пациенттерде герпестік инфекциялардың жиілігі, бета-1a интерферонмен емдеумен салыстырғанда, жоғары болды. Инфекциялардың ауырлығы көбіне жеңіл және орташа дәрежеде болды, және пациенттер стандартты емнен кейін сауықты.

Зертханалық көрсеткіштердің өзгерулері

Иммуноглобулиндер

Окревус препаратымен емдеу кезінде иммуноглобулиндердің жалпы концентрациясының кемуі, негізінен, М иммуноглобулин (IgM) деңгейінің төмендеуі есебінен байқалды. IgG, IgM немесе IgA тұрақты төмендеуінің және күрделі инфекциялардың арасында байланыстың болуы жоққа шығарылған жоқ, алайда деректер шектеулі болғандықтан, ақырғы қорытындыны жасау мүмкін емес болып тұр.

Лимфоциттер

Көптеген жағдайларда ауырлығы 1-ші дәрежедегі (<ҚТШ - 800 жасуша/мм³), ауырлығы 2-ші дәрежедегі (500 - 800 жасуша/мм³), сирек – ауырлығы 3-ші дәрежедегі (200 - 500 жасуша/мм³) лимфоцитопения байқалды. Ауыр лимфоцитопенияның ауырлығы 4-ші дәрежедегі (<200 жасуша/мм³) жағдайлары байқалған жоқ.

Нейтрофилдер

Окревус препаратын қабылдаған ҚШС бар пациенттерде, нейтрофилдер санының азаюы, бета-1а интерферон қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, сирек байқалды.

Көптеген жағдайларда Окревус препаратымен емдеу аясында нейтрофилдер санының азаюы транзиторлық болды, алайда ол емдеу барысында байқалды, бұдан әрі қайталанған жоқ және ауырлығы 1-ші (<1500 жасуша/мм³) немесе 2-ші дәрежеде (1000-1500 жасуша/мм³) болды. Ауырлығы 3-ші дәрежедегі (500-1000 жасуша/мм³) нейтропения бір пациентте байқалды. Окревус препаратымен емдеуді кейіннен тоқтатпай, колония стимуляциялайтын факторды енгізуді қажет ететін тағы бір пациентте ауырлығы 4-ші дәрежедегі (<500 жасуша/мм³) нейтропения байқалды.

Басқа да мәліметтер

2000 мг Окревус препаратын қабылдаған бір пациент, соңғы инфузияны енгізген сәттен бастап 12 аптадан кейін магнитті-резонанстық томография (МРТ) әдісімен тексеруден кейін, этиологиясы белгісіз жүйелік қабыну реакциясының синдромынан (SIRS) қаза тапты; SIRS туындауы МРТ-контрастты препаратқа анафилактоидтық реакцияның пайда болуына мүмкіндік бере алады.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- окрелизумабқа немесе препараттың қосымша заттарының кез келгеніне жоғары сезімталдық
- белсенді инфекциялық үдеріс
- ауыр иммун тапшылығы жағдайлары
- қатерлі жаңа түзілімдер
- белсенді В гепатиті
- 18 жасқа дейінгі балаларға
- жүктілік және лактация кезеңі

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесуіне бөлек зерттеулер жүргізілген жоқ, өйткені P450 цитохромы изоферменттерінің және басқа да метаболизденетін ферменттердің немесе тасымалдаушылардың белсенділігімен байланысты өзара әрекеттесулер күтілмейді.

Вакцинация

Окревус препаратымен емдеуден кейін тірі немесе әлсіздендірілген тірі вирустық вакциналармен иммунизациялаудың қауіпсіздігі зерттелген жоқ. Окревус препаратын қабылдап жүрген пациенттерде вакцинацияның ықпалы жөнінде деректер жоқ. Окревус препаратымен 2 жыл бойы емдеуден кейін *S. pneumoniae*, эпидемиялық паротит, қызамық және желшешек қоздырғыштарына антиденелердің оң титрлері бар пациенттер саны, жалпы алғанда, бастапқы деңгейдегі осындайларға ұқсас болды.

Иммуносупрессиялайтын емдеу

Окревус препаратын және иммуносупрессиялайтын емді бір мезгілде қолдану, ауру қайталанған кезде симптоматикалық ем ретінде глюкокортикостероидтардан басқасында, ұсынылмайды.

Айрықша нұсқаулар

Биологиялық препараттың сапасына және қауіпсіздігіне мониторинг жүргізуді қамтамасыз ету үшін пациенттің медициналық құжатында препараттың саудалық атауы (Окревус) және серия нөмірін көрсету керек.

Инфузиялық реакциялар (ИР)

Окревус препаратын қабылдап жүрген пациенттерде инфузиялық реакциялардың дамуы цитокиндердің және/немесе химиялық медиаторлардың босап шығуымен байланысты болуы мүмкін.

ИР симптомдары кез келген инфузия кезінде дамуы мүмкін, бірақ олар Окревус препаратын алғаш енгізу кезінде өте жиі байқалды. ИР сондай-ақ инфузиядан кейін 24 сағат ішінде дамуы мүмкін. ИР симптомдары қышыну, бөртпе, есекжем, эритема, тамақтың тітіркенуі, ауыз-жұтқыншақтың ауыруы, енгізу, жұтқыншақтың немесе көмейдің ісінуі, ысынулар, артериялық қысымның төмендеуі, дене температурасының жоғарылауы, қатты қажу, бас ауыру, бас айналу, жүректің айнуы және тахикардия болуы мүмкін.

Инфузия алдында:

- күрделі реакцияларды басқару: инфузиялық ауыр реакцияларды, аса жоғары сезімталдық реакцияларын және/немесе анафилаксиялық реакцияларды басу үшін тиісті дәрі-дәрмектердің және құрал-жабдықтардың болуын қамтамасыз ету қажет.
- гипотония: инфузиялар кезінде ИР симптомы ретінде байқалуы мүмкін. Сондықтан әрбір инфузияны бастаудан 12 сағат бұрын немесе инфузия кезінде гипертензияға қарсы емді тоқтату қажеттілігін ескеру керек. Анамнезінде жүрек функциясының іркілген жеткіліксіздігі бар (NYHA жіктеуі бойынша III және IV

класс) пациенттер жөнінде деректер жоқ.

- премедикация: ИР жиілігін және ауырлығын төмендету үшін премедикация жүргізу қажет.

Инфузия кезінде:

- тыныс алу жүйесі тарапынан күрделі жағымсыз реакциялар (бронхтың түйілуі немесе демікпенің өршуі) дамыған кезде мыналарды жасау керек:
 - 1) инфузияны кейінгі қайта жаңғыртуларсыз дереу тоқтату;
 - 2) симптоматикалық ем тағайындау;
 - 3) симптомдар басылғаннан кейін өкпелік симптомдар толық қайтқанға дейін пациенттің жағдайына мониторинг жүргізуді қамтамасыз ету қажет, өйткені бастапқы жақсарудан кейін нашарлау да болуы мүмкін.
- аса жоғары сезімталдық реакцияларының симптомдарын кейде ИР-ден ажырата білу кейде қиын. Инфузия кезінде аса жоғары сезімталдық реакцияларына күдіктенгенде инфузияны, кейіннен қайта жаңғыртусыз, дереу тоқтатқан жөн.

Инфузиядан кейін:

- инфузияны аяқтағаннан кейін, ең кемінде, бір сағат ішінде пациенттердің жағдайына мониторинг жүргізуді қамтамасыз ету қажет.
- инфузиядан кейін 24 сағат ішінде ИР дамуы мүмкін екендігін пациентке алдын ала ескерту керек.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары

Окревус препаратымен емдеу аясында аса жоғары сезімталдық реакциялары дамуы мүмкін. Аса жоғары сезімталдық реакцияларына және ИР-ге (IgE түрткі болған) дифференциациялық диагностика кезінде қиындықтар болуы мүмкін. Аса жоғары сезімталдық реакциялары кез келген инфузия кезінде туындауы мүмкін, алайда, әдеттегідей, олар алғашқы инфузия кезінде болмайды. Егер кейінгі инфузиялар барысында бұрын байқалған симптомдар өршісе немесе жаңа ауыр симптомдар туындаса, аса жоғары сезімталдық реакцияларының дамуы мүмкін екендігін дереу қарастыру қажет. Инфузия кезінде аса жоғары сезімталдық реакцияларының дамуына күдіктенгенде инфузияны дереу тоқтату және әрі қарай қайта жаңғыртпау қажет.

Инфекциялар

Белсенді инфекциялары бар пациенттерде инфекциялар басылғанға дейін Окревус препаратын қолдануды кейінге қалдыру қажет.

Емдеуді бастар алдында пациенттің иммундық жағдайын зерттеу ұсынылады, өйткені ауыр иммун тапшылығы жағдайларында (лимфопения, нейтропения, гипогаммаглобулинемия) Окревус препаратымен ем жүргізуге болмайды.

Өмірге қауіп төндіретін барлық инфекцияларды басу окрелизумабты қабылдауды тоқтатусыз жүрді.

Жұтыну кезінде қиындықты басынан кешіретін, БҮЖС бар пациенттер аспирациялық пневмонияның пайда болуының жоғары қаупіне ұшырайды. Окревус препаратымен емдеу осы санаттағы пациенттерде ауыр пневмония қаупін арттыруы мүмкін. Мұндай пациенттерге ықыласпен назар аудару және, қажет болған жағдайда, тиісті шұғыл шараларды қолдану керек.

Үдемелі мультифокальді лейкоэнцефалопатия (ҮМЛ)

ҮМЛ Джон Каннингем (ЖС) вирусынан туындаған мидың оппортунистік вирустық инфекциясы болып табылады, және әдетте ол иммунитетті тапшы пациенттерде көрініс береді. ҮМЛ CD20-ға басқа антиденелермен, сондай-ақ ЖС емдеу үшін басқа препараттармен ем қабылдаған пациенттерде байқалды. ЖС-астасқан ҮМЛ дамуы иммун тапшылығы және иммуносупрессорлармен көбірек емдеу сияқты қауіп факторларымен байланысты болды.

Өзіне неврологиялық симптомның басталуын немесе өршуін қамтитын ҮМЛ белгілері мен симптомдарына қатысты қырағылық танытқан жөн, өйткені олар ШС кезіндегі осындайларға ұқсас болуы мүмкін.

ҮМЛ-ге күдіктенгенде Окревус препаратымен емдеуді тоқтата тұрған жөн. ЖС вирусының ДНҚ-сын анықтаумен бірге, цереброспинальді сұйықтықты талдау жолымен нәтижелерді айғақтайтын МРТ (емдеу алдында жүргізілген МРТ-дан айырмашылығы, дұрысы контрастылы күшейтілген), сондай-ақ қайталанған неврологиялық зерттеулер жүргізу мүмкіндігін қарастыру керек. Егер ҮМЛ айғақталса, емдеуді кейіннен қайта жаңғыртусыз тоқтату қажет.

В гепатитінің реактивациясы

CD20-ға антиденелермен ем қабылдаған пациенттерде, фульминантты гепатиттің, бауыр функциясы жеткіліксіздігінің дамуына, өліммен аяқталуға әкелетін В гепатиті вирусы (ВГВ) реактивациясы жөнінде мәлімделді.

Окревус препаратын барлық пациенттерге тағайындар алдында жергілікті нұсқауларға сәйкес ВГВ-ге скринингтен өткізген жөн. Окревус препаратын В гепатитінің белсенді вирусы (ВГВ) бар пациенттерге тағайындамау керек (белсенді инфекция беткейлік антигенді (HBsAg) және В гепатиті вирусының антигендеріне (HBcAb) антиденелерді анықтаудың оң нәтижелерімен айғақталуы тиіс). В гепатитінің оң серологиялық маркерлері бар (HBsAg талдауға теріс нәтиже және HBcAb талдауға оң нәтиже алынған) пациенттерге, сондай-ақ ВГВ тасымалдаушы (HbsAg талдауға оң нәтиже) пациенттерге Окревус препаратын тағайындар алдында гепатолог дәрігерден кеңес алған жөн. Мұндай пациенттерге қатысты тиісті мониторинг жүргізу және жергілікті стандарттарға сәйкес В гепатиті вирусның реактивациясына профилактика жүргізу шараларын қолдану қажет.

Қатерлі жаңа түзілімдер

Окрелизумаб қабылдаған пациенттерде қатерлі жаңа түзілімдер санының (сүт бездерінің обырын қоса) артқаны байқалды. Алайда аурушандық

көрсеткіштері жайылған склерозы бар пациенттерде күтілген негізгі қалып шегінде болды. Қатерлі жаңа түзілімдердің даму қаупінің белгілі факторлары бар пациенттерге және ісіктің қайталануы тұрғысында бақыланатын пациенттерге қатысты Окревус препаратымен емдеудің қаупі/пайдасы арқатынасын мұқият таразылаған жөн. Белсенді қатерлі жаңа түзілім бар болған жағдайда Окревус препаратымен емдеуге болмайды. Пациенттер сүт бездерінің обырына жергілікті нұсқауларға сәйкес стандартты скринингтен өтуі тиіс.

Базальді-жасушалық карциноманың даму жағдайларының көбеюі емдеудің 3 және 4 жылдары арасында байқалды, бұл кейінгі жылдары мұндайларсыз өтті. Аурушандық көрсеткіштері жайылған склерозы бар пациенттерде күтілген негізгі қалып шегінде қалды.

Ауыр иммун тапшылығы бар пациенттерді емдеу

Ауыр иммун тапшылығы жағдайында Окревус препаратымен ем жүргізуге болмайды.

Басқа иммундық ауруларда Окревус препаратын иммунодепрессанттармен (жүйелі түрде енгізілетін кортикостероидтармен, ауру-модификациялайтын, шығу тегі биологиялық емес және биологиялық, аритмияға қарсы препараттармен [DMARDS], микофенолат мофетилімен, циклофосфамидпен, азатиопринмен) бірге емдеу, оппортунистік инфекцияларды қоса, күрделі инфекциялардың туындау жағдайлары жиілігінің артуына әкелді. Инфекциялар өзіне басқалармен бірге атипиялық пневмонияны және пневмоцисттік пневмонияны, желшешек пневмониясын, туберкулезді, гистоплазмозды қамтыды. Сирек жағдайларда көрсетілген инфекциялардың кейбіреулері өлімге әкелді. Келесі факторлар: ЖС емдеген кезде ұсынылатын дозадан асып кететін Окревус препаратының дозалары, қатар жүретін аурулар және иммунодепрессанттарды/кортикостероидтарды жүйелі түрде пайдалану күрделі инфекциялардың туындау қаупімен байланыстырылады.

Басқа иммунодепрессанттарды Окревус препаратымен бірге қолдану, аурудың қайталануын симптоматикалық емдеу үшін кортикостероидтарды пайдаланған жағдайлардан басқасында, ұсынылмайды. Клиникалық іс-тәжірибеде инфекция қаупінің жоғарылауымен бірге аурудың қайталануын симптоматикалық емдеу үшін стероидтарды бірге қолданудың ықтимал байланысына қатысты деректер шектеулі. ЖС емдеу үшін окрелизумабты қолданудың бұрыннан бар тәжірибесі аурудың қайталануын емдегенде кортикостероидтарды енгізу күрделі инфекция қаупінің ұлғаю қаупімен байланысты еместігін көрсетеді.

Иммуносупрессиялық емдеуден кейін Окревус препаратымен ем жүргізуді немесе Окревус препаратымен емдеуден кейін иммуносупрессиялық ем жүргізуді, олардың фармакодинамикалық әсерлерін бүркемелеуі мүмкін екендігін ескеріп, тағайындау керек.

ЖС емдеу үшін басқа ауру-модификациялайтын препараттардың фармакодинамикасына көңіл бөле отырып, Окревус препаратын тағайындағанда сақтық танытқан жөн.

Вакцинация

Окревус препаратымен емдеуден кейін тірі және әлсіздендірілген вирустық тірі вакциналармен иммунизацияның қауіпсіздігі зерттелген жоқ. Окревус препаратымен емдеу кезінде, сондай-ақ В-жасушаларының пулы қалпына келгенге дейін тірі және әлсіздендірілген тірі вакциналармен вакцинация жасау ұсынылмайды.

Окревус препаратымен ем қабылдап жүрген пациенттерде вакцинацияның әсерлері жөнінде деректер жоқ. Препаратты тағайындар алдында пациентті иммунизациялау статусын зерттеу керек. Вакцинация жүргізген жағдайда оны Окревус препаратымен емдеуді бастаудан, ең кемінде, 6 апта бұрын аяқтау қажет.

Окрелизумабтің in utero әсері және жаңа туған нәрестелерге тірі және аттенуирленген тірі вакциналармен вакцинация

Жүктілік кезеңінде Окревус қабылдап жүрген пациенттердің сәбилерінде В-жасушалар пулы потенциалды азаятын болғандықтан, В-жасушалар пулының потенциалды азаюы тұрғысында сәбилердің жағдайына мониторинг жүргізуді қамтамасыз ету қажет, мұндайда тірі және аттенуирленген тірі вакциналармен вакцинацияны сәбиде В-жасушалар саны қалыпты деңгейге дейінгі қалпына келгенше кейінге қалдырған жөн. Вакцинацияның қауіптілігін және мерзімін нәрестенің емдеуші дәрігерімен талқылау керек.

Натрий

1 ммоль (23 мг) құрайтын бір доза натрийдің концентрациясы осы дәрілік затта натрий тіпті жоқ деп санауға мүмкіндік береді.

Жүктілік және лактация кезеңі

Контрацепция

Ұрпақ өрбіту функциясы сақталған әйелдер Окревус препаратымен емделу кезеңінде және препараттың соңғы инфузиясынан кейін 12 ай бойы контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалануы тиіс.

Жүктілік

Окрелизумаб болжаммен алғанда плаценталық бөгет арқылы өтеді, өйткені ол G1 тип тармақты иммуноглобулиндерге жатады. Анасы окрелизумаб қабылдаған жаңа туған нәрестелерде В-жасушалар санының өзгеруі зерттелген жоқ. Жүкті әйелдерде окрелизумабты қолдану жөнінде деректер жоқ.

Жүкті кезінде анасы CD20-ға басқа антиденелер қабылдаған кейбір жаңа туған нәрестелерде шеткері В-жасушалар пулының уақытша азаюы және лимфоцитопения байқалды.

Препарат тератогендік әсер бермейді, бірақ жүктілік кезеңінде Окревус препаратын қабылдаған пациенттердің сәбилерінде В-жасушалар пулының азаюын туындатады.

Лактация кезеңі

Емшек емізетін әйелдерді емшек сүтімен окрелизумабтың/оның метаболиттерінің шығарылатындығы-шығарылмайтындығы белгісіз. Окрелизумаб жануарлардың сүтіне өтеді. Емшек еміп жүрген

сәбилердегі/нәрестелердегі потенциалды зиянын жоққа шығаруға болмайды. Окревус препаратымен емделу кезінде емшек емізуді тоқтатқан жөн.

Көлік құралын немесе потенциалды қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне препараттың ықпал ету ерекшеліктері

Автомобильді басқару және механизмдермен жұмыс жасау қабілетіне препарат ықпалын тигізбейді немесе аздаған ғана ықпалын тигізеді. Инфузиялық реакциялар себепші болған симптомдары бар пациенттерге автомобильді басқаруды немесе механизмдермен жұмыс жасауды тоқтата тұру ұсынылады.

Артық дозалануы

Окревус препаратының ұсынылған дозадан асып кету тәжірибесі шектеулі. Зерттелген ең жоғары доза 2 апта аралықпен 1000 мг-ден в/і екі инфузия түрінде 2000 мг құрайды, мұндайда байқалған жағымсыз реакциялар Окревус препаратының анықталған қауіпсіздік бейініне сәйкес келді.

Окревус препаратын 2000 мг мөлшерде қабылдаған пациентте білінген жүйелік қабыну реакциясының синдромы (SIRS) жөніндегі нақты ақпарат «Жағымсыз әсерлері» бөлімінде берілген. Спецификалық антидоты жоқ. Дозаны байқамай арттырғанда инфузияны дереу тоқтату және инфузиялық реакциялардың дамуы тұрғысында пациенттерді бақылау қажет.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Бутилкаучук тығынмен тығындалған, алюминий қалпақшамен қаусырылған және пластмасса «flip-off» қақпағымен жабылған, сыйымдылығы 15 мл, I типті гидролитикалық түссіз шыны құтыларға 10 мл препараттан салынған.

1 құты медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары

Жарықтан қорғау үшін түпнұсқалық қаптамасында, 2°C-ден 8°C-ге дейінгі температурада сақтау керек. Мұздатып қатыруға болмайды! Сілкімеу керек!

Препараттың 9 °C-ден 30 °C-ге дейінгі температурада рұқсат етілген кезеңі - 216 сағат, соның ішінде 192 сағат (8 тәулік) 25 °C-де және 24 сағат (1 тәулік) 30 °C-де.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Рош Диагностикс ГмбХ, Мангейм, Германия

Қаптаушы

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

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

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

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасы жөніндегі шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және тіркеуден кейін дәрілік заттың қауіпсіздігін бақылауға жауапты ұйымның атауы және мекенжайы (телефон, факс, электронды пошта)

«Рош Қазақстан» ЖШС

А26А3D8, Қазақстан Республикасы,

Алматы қ., Луганский к-сі, 137 үй

Тел.: +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com