

ოკრევუსი®

ოკრელიზუმაბი

წინამდებარე გამოყენების ინსტრუქციაში მოცემული ინფორმაცია ეხება მხოლოდ ოკრევუსს.

1. აღწერა

1.1 წამლის თერაპიული/ფარმაკოლოგიური კლასი

რეკომბინანტული ჰუმანიზებული ანტი-CD20 მონოკლონური ანტისხეული.

ATC კოდი: L04AA36

1.2 დოზირების ფორმის ტიპი

კონცენტრატი საინფუზიო ხსნარის მოსამზადებლად

1.3 შეყვანის გზა

ინტრავენური (IV) ინფუზია

1.4 სტერილობა/რადიოაქტივობა

სტერილური პროდუქტი

1.5 რაოდენობრივი და ხარისხობრივი შემადგენლობა

აქტიური ინგრედიენტი: ოკრელიზუმაბი

ოკრევუსი არის გამჭვირვალე ან ოდნავ ოპალესცირებული, უფეროდან ბაც ყავისფერამდე ფერის ხსნარი, ერთჯერადი გამოყენების, რომლის შემადგენლობაშია 30 მგ/მლ ოკრელიზუმაბი 20

mM ნატრიუმის აცეტატში 106 mM ტრეპალოზის დიჰიდრატში და 0,02% (w/v) პოლისორბატი 20-ში, pH 5.3.

პროდუქტი წარმოდგენილია 10.0 მლ და 15 მლ შუშის ფლაკონებით.

შემავსებლები: ნატრიუმის აცეტატის ტრიჰიდრატი, კრისტალური ძმარმჟავა, ტრეპალოზის დეჰიდრატი, პოლისორბატი 20, საინექციო წყალი.

2. კლინიკური დახასიათება

2.1 თერაპიული ჩვენება (-ები)

ოკრევუსი ნაჩვენებია გაფანტული სკლეროზის მორეციდივე ფორმის (RMS) მქონე პაციენტთა სამკურნალოდ იმისათვის, რომ მოხდეს გამწვავებების და დაავადების პროგრესირების შეფერხება (დაავადების კლინიკური და სუბკლინიკური აქტივობის). ოკრევუსი ნაჩვენებია პირველადად პროგრესირებადი გაფანტული სკლეროზის (PPMS) მქონე პაციენტთა სამკურნალოდ, დაავადების პროგრესირებისა და სიარულის სისწრაფის გაუარესების შეფერხებისათვის.

2.2 დოზირება და მიღების წესი

ზოგადი

გარკვეული ჩვენებისათვის გამოსაყენებლად დამტკიცებული პროდუქტის ნებისმიერი სხვა ბიოლოგიური სამედიცინო პროდუქტით ჩანაცვლება უნდა მოხდეს მხოლოდ ექიმის თანხმობით.

პრემედიკაცია ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების (IRRs) პრევენციისათვის

პრემედიკაცია უნდა ჩატარდეს 100 მგ მეთილპრედნიზოლონით (ან ექვივალენტური კორტიკოსტეროიდით), რომელიც შეიყვანება ინტრავენურად დაახლოებით 30 წუთით ადრე ოკრევუსის ყოველ ინფუზიამდე, ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების სიხშირის და სიმძიმის შემცირების მიზნით [იხ. 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები]. საჭიროა პრემედიკაცია ანტიჰისტამინით (მაგ, დიფენჰიდრამინით) ოკრევუსის ყოველ ინფუზიამდე დაახლოებით 30-60 წუთით ადრე, ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების სიხშირისა და სიმძიმის კიდევ უფრო შესამცირებლად. ასევე, სასურველია, ანტიპირეტიკის დამატება (მაგ. აცეტამინოფენი/პარაცეტამოლი), ოკრევუსის ყოველი ინფუზიის წინ 30-60 წთ-ით ადრე.

ოკრევუსის შეყვანა

ოკრევუსის შეყვანა უნდა მოხდეს ინტრავენური ინფუზიის გზით, გამოცდილი ჯანდაცვის პროფესიონალის მეთვალყურეობის ქვეშ ისეთ პირობებში, სადაც ხელმისაწვდომია სათანადო სამედიცინო დახმარება მძიმე გვერდითი რეაქციების შემთხვევაში, როგორცაა სერიოზული ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები (IRRs). ოკრევუსის ინფუზია არ უნდა განხორციელდეს ინტრავენური ნაკადური შეყვანის ან ბოლუსურად შეყვანის გზით. ინფუზიისათვის გამოიყენეთ ნატრიუმის ქლორიდის იზოტონური, 0,9%-იანი ხსნარი. იმ შემთხვევაში, თუ ინფუზიის სრულად ჩატარება ერთ დღეში ვერ მოხერხდა, საინფუზიო პაკეტში დარჩენილი სითხე უნდა განადგურდეს (იხ. ნაწილი 4.1 შენახვა და 4.2 გამოყენების, მომზადების და განადგურების სპეციალური ინსტრუქციები) ინფუზიის დასრულების შემდეგ, პაციენტი, მეთვალყურეობის ქვეშ უნდა იყოს სულ მცირე 1 საათი (იხ. ნაწილი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები; 2.4.1 ზოგადი, ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები).

საწყისი დოზა

ოკრევეუსის შეყვანა ხდება ინტრავენური (IV) ინფუზიის სახით, დოზით 600 მგ ყოველ 6 თვეში ერთჯერ. საწყისი 600 მგ დოზის შეყვანა ხდება შემდეგნაირად: 300 მგ ინტრავენური ინფუზია, და ორი კვირის შემდეგ მეორე 300 მგ ინტრავენური ინფუზია.

შემდგომი დოზირება

ოკრევეუსის მომდევნო დოზების შეყვანა ხდება შემდეგნაირად: 600 მგ ინტრავენური ინფუზია ყოველ 6 თვეში ერთჯერ (იხ.ცხრილი 1). ოკრევეუსის დოზებს შორის დაცული უნდა იყოს მინიმუმ 5 თვიანი ინტერვალი.

ცხრილი 1 ოკრევეუსის დოზა და ინფუზიების განრიგი

ცხრილი 1. რეკომენდებული დოზა, ინფუზიის სიჩქარე და ინფუზიის ხანგრძლივობა RMS და PPMS დროს

		შესაყვანი ოკრევეუსის რაოდენობა *	ინფუზიის ინსტრუქცია
საწყისი დოზა (600 მგ) ყოფა 2 ინფუზიად	ინფუზია 1	300 მგ 250 მლ-ში	<ul style="list-style-type: none">დაიწყეთ ინფუზია სისწრაფით 30 მლ/სთშემდეგ სისწრაფე შეიძლება გაზარდოთ 30 მლ/სთ-იანი ნამატით ყოველ 30 წთ-ში, მაქსიმუმ 180 მლ/სთ-მდეთითოეული ინფუზია დაახლოებით 2.5 საათს უნდა მიმდინარეობდეს.
	ინფუზია 2 (2 კვირის შემდეგ)	300 მგ 250 მლ-ში	
შემდგომი დოზები ** (600 მგ) ყოველ 6 თვეში ერთხელ	ერთჯერადი ინფუზია	600 მგ 500 მლ-ში	<ul style="list-style-type: none">დაიწყეთ ინფუზია სისწრაფით 40 მლ/სთშემდეგ სისწრაფე შეიძლება გაზარდოთ 40 მლ/სთ ნამატით, ყოველ 30 წთ-ში, მაქსიმუმ 200 მლ/სთ-მდეთითოეული ინფუზია დაახლოებით 3.5 საათს უნდა მიმდინარეობდეს.

* ინტრავენური ინფუზიისათვის ოკრევეუსის ხსნარის დამზადება ხდება პრეპარატის გახსნით 0,9%-იანი ნატრიუმის ქლორიდის შემცველ საინფუზიო პაკეტში იმისთვის, რომ მიღებული იქნას წამლის საბოლოო კონცენტრაცია - 1.2 მგ/მლ.

** პირველი სრული ინფუზია უნდა ჩატარდეს საწყისი დოზის 1-ლი ინფუზიიდან 6 თვის გავლის შემდეგ.

დოზის დაგვიანება ან გამოტოვება

თუ ოკრევეუსის დაგვიანებული ინფუზია გამოტოვებული იქნა, შეიყვანეთ ოკრევეუსი რაც შეიძლება მალე, ნუ დაელოდებით შემდეგი ინფუზიისათვის დაგვიანებულ დროს. განაახლეთ შეყვანის გეგმა იმგვარად, რომ შემდეგი ინფუზია განხორციელდეს გამოტოვებული დოზის ინფუზიიდან 6 თვის შემდეგ. ოკრევეუსის დოზები ერთმანეთისაგან დაშორებული უნდა იყოს სათანადო ინტერვალით.

დოზის ცვლილება ინფუზიის დროს

ინფუზიის დროს დოზის ცვლილება რეკომენდებული არ არის

ინფუზიის დროს ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების (IRRs) აღმოცენების შემთხვევაში, მისდით ქვემოთ მოყვანილ ინსტრუქციას. დამატებითი ინფორმაცია ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების IRRs შესახებ მოცემულია ნაწილში 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები, 2.4.1 ზოგადი, ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები.

სიცოცხლისთვის საშიში ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები IRRs

დაუყოვნებლივ გააჩერეთ ოკრეფუსის ინფუზია, თუ ადგილი აქვს სიცოცხლისათვის საშიშ ან მაინვალიდებელ ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციის ნიშნებს, როგორცაა მწვავე ჰიპერსენსიტიურობა ან მწვავე რესპირატორული დისტრეს-სინდრომი. პაციენტს უნდა ჩაუტარდეს სათანადო მკურნალობა. ასეთ პაციენტებში ოკრეფუსით მკურნალობა საბუდამოდ უნდა შეწყდეს.

მძიმე ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები IRRs

თუ პაციენტს აღენიშნება ინფუზიასთან დაკავშირებული მძიმე რეაქციები, ან წამოხურების, ცხელების და ყელის ტკივილის სიმპტომოკომპლექსი, ინფუზია დაუყოვნებლივ უნდა შეჩერდეს, ხოლო პაციენტს ჩაუტარდეს სიმპტომური მკურნალობა. ინფუზიის განახლება შეიძლება მხოლოდ მას შემდეგ, რაც ყველა სიმპტომი ალაგდება. ინფუზიის განახლებისას მისი სიჩქარე უნდა იყოს იმ სიჩქარის ნახევარი, რომლითაც ინფუზია მიმდინარეობდა სიმპტომების აღმოცენებისას.

მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები IRRs

თუ პაციენტს განუვითარდა მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები (მაგ. თავის ტკივილი), ინფუზიის სიჩქარე უნდა შემცირდეს სულ მცირე 30 წთ-ის მანძილზე მაინც. კარგი ამტანობის შემთხვევაში, ინფუზიის სიჩქარე უნდა გაიზარდოს საწყის დონემდე.

ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების (IRRs) სიმპტომების სრული აღწერილობა იხ. ნაწილებში 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები, 2.4.1 ზოგადი, ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები.

2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქცია

გამოყენება ბავშვებში

ოკრეფუსის უსაფრთხოება და ეფექტურობა ბავშვებსა და მოზარდებში (<18 წელი) შესწავლილი არ არის.

გამოყენება ხანდაზმულებში

ოკრეფუსის უსაფრთხოება და ეფექტურობა ≥ 65 წლის პაციენტებში შესწავლილი არ არის.

თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება

ოკრეფუსის უსაფრთხოება და ეფექტურობა თირკმლის დაქვეითებული ფუნქციის მქონე პაციენტებში ფორმალურად შესწავლილი არ არის. სავარაუდოა, რომ თირკმლის დაქვეითებული ფუნქციის მქონე პაციენტებში დოზის ცვლილება საჭირო არ არის (იხ. ნაწილები 2.5 გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში, 2.5.6 თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება, 3.2 ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები, 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციფიურ პოპულაციებში, თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება).

ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება

ოკრეფუსის უსაფრთხოება და ეფექტურობა ღვიძლის დაქვეითებული ფუნქციის მქონე პაციენტებში ფორმალურად შესწავლილი არ არის. სავარაუდოა, რომ ღვიძლის დაქვეითებული ფუნქციის მქონე პაციენტებში დოზის ცვლილება საჭირო არ არის (იხ. ნაწილები 2.5 გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში, 2.5.7 ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება, 3.2 ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები, 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციფიურ პოპულაციებში, ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება).

2.3 წინააღმდეგგენებები

ოკრეფუსის გამოყენება არ არის ნაჩვენები პაციენტებისათვის, რომელთაც ცნობილია, რომ აქვთ მომატებული მგრძნობელობა ოკრელიზუმაბის ან მისი რომელიმე შემავსებლის მიმართ.

2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები

2.4.1 ზოგადი

ბიოლოგიურ სამედიცინო პროდუქტებზე კონტროლის გაუმჯობესების მიზნით, გამოყენებული მედიკამენტის სავაჭრო დასახელება და სერიის ნომერი მკაფიოდ უნდა იქნას დაფიქსირებული პაციენტის სამედიცინო ისტორიაში.

ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები (IRRs)

ოკრევის ასოცირდება ინფუზიასთან დაკავშირებულ რეაქციებთან IRRs-თან, რომლებიც შესაძლოა განპირობებული იყოს ციტოკინების ან/და სხვა ქიმიური მედიატორების გამოთავისუფლებით.

IRRs ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების სიმპტომები შესაძლოა აღმოცენდეს ნებისმიერი ინფუზიის დროს, თუმცა უფრო ხშირად აღინიშნება პირველი ინფუზიის განმავლობაში. IRRs ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები შესაძლოა გამოვლინდეს ინფუზიის შემდეგ 24 საათის მანძილზე. შესაძლოა შემდეგი სიმპტომები: ქავილი, გამონაყარი, ურტიკარია, ერითემა, ყელის გაღიზიანება, ოროფარინგეალური ტკივილი, ქოშინი, ხახის ან ხორხის შეშუპება, წამოხურება, ჰიპოტენზია, ცხელება, დაქანცულობა, თავის ტკივილი, თავბრუს, გულისრევა და ტაქიკარდია (იხ. ნაწილი 2.6 *არასასურველი ეფექტები*).

პაციენტები, რომლებიც მკურნალობენ ოკრევისით, IRR ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების სიმპტომებზე დაკვირვების ქვეშ უნდა იყვნენ ინფუზიის დასრულებიდან სულ მცირე 1 საათის მანძილზე მაინც. ექიმმა უნდა გააფრთხილოს პაციენტი, რომ IRRs ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების განვითარება შესაძლებელია ინფუზიიდან 24 საათის ფარგლებში.

შესაძლებელია, ასევე, ადგილი ჰქონდეს მომატებული მგრძობელობის (ჰიპერსენსიტიურობის) რეაქციას (მწვავე ალერგიული რეაქცია წამლის მიმართ). IRRs ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები შესაძლოა კლინიკურად არ განსხვავდებოდეს 1-ლი ტიპის (IgE-ით გაშუალებული) მწვავე ჰიპერსენსიტიურობის რეაქციისაგან (იხ. *მომატებული მგრძობელობის რეაქციები*).

ინფორმაცია პრემედიკაციაზე IRRs ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების სიხშირის და სიმძიმის შესამცირებლად იხ. ნაწილში

2.2 დოზირება და მიღების წესი

ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების მართვა

სიცოცხლისთვის საშიში, მძიმე, საშუალო სიმძიმის და მსუბუქი რეაქციების დროს მოქმედების ინსტრუქცია იხ. ნაწილში 2.2 *დოზირება და მიღების წესი, ინფუზიის რაგულირება მკურნალობის პროცესში*.

თუ პაციენტს აღენიშნება მძიმე ფილტვისმიერი სიმპტომები, როგორცაა ბრონქოსპაზმი ან ასთმის გამწვავება, ინფუზია დაუყოვნებლივ, სამუდამოდ უნდა შეწყდეს. პაციენტს უნდა ჩაუტარდეს სიმპტომური მკურნალობა და მასზე დაკვირვება (მონიტორინგი) გაგრძელდეს მანამ, სანამ ფილტვისმიერი სიმპტომები სრულად არ აღაგდება, რადგან თავდაპირველ სიმპტომურ გაუმჯობესებას შესაძლოა კვლავ გაუარესება მოჰყვეს.

ოკრევის ინფუზიის დროს, ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების IRR-ის სიმპტომი შესაძლოა იყოს ჰიპოტენზია. ამიტომ, ოკრევის ყოველი ინფუზიის დაწყებამდე, 12 საათის მანძილზე და ინფუზიის დროს, პაციენტმა არ უნდა მიიღოს ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატები.

პაციენტები გულის შეგუბებითი უკმარისობის ანამნეზით (New York Heart Association III & IV) შესწავლილნი არ არიან.

მომატებული მგრძობელობის (ჰიპერსენსიტიურობის) რეაქციები

კონტროლირებულ კლინიკურ კვლევებში ოკრევის მიმართ მომატებული მგრძობელობის რეაქციები არ დაფიქსირებულა. ჰიპერსენსიტიურობის სიმპტომები შეიძლება ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების IRRs სიმპტომებისაგან ძნელად გასარჩევი იყოს. ჰიპერსენსიტიურობის რეაქციები შეიძლება აღმოცენდეს ნებისმიერი ინფუზიის დროს, თუმცა, ჩვეულებრივ პირველი ინფუზიის დროს არ ვითარდება. მომდევნო ინფუზიების დროს, წინა ინფუზიის მიმდინარეობისას გამოვლენილი სიმპტომების უფრო მძიმედ განვითარება, ან ახალი მძიმე სიმპტომების გამოჩენა, მიუთითებს პოტენციურ ჰიპერსენსიტიურობის რეაქციაზე. თუ ინფუზიის მსვლელობისას გაჩნდა ეჭვი ჰიპერსენსიტიურობის რეაქციაზე, ინფუზია დაუყოვნებლივ, სამუდამოდ უნდა შეწყდეს. პაციენტებს, რომელთაც ცნობილია, რომ აქვთ IgE-ით გაშუალებული ჰიპერსენსიტიურობა ოკრელისუმაბის მიმართ, ოკრევისით მკურნალობა არ უნდა ჩაუტარდეთ (იხ. ნაწილი 2.3 *წინააღმდეგევენებები*).

ინფექცია

თუ პაციენტს აღენიშნება მწვავე ინფექცია, ოკრევის ინფუზია უნდა გადაიდოს მანამ, სანამ ინფექცია არ აღაგდება.

პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათია (PML)

PML არის თავის ტვინის ოპორტუნისტული ვირუსული ინფექცია, რომელსაც იწვევს John Cunningham (JC) ვირუსი. ოკრევის კლინიკურ კვლევებში PML-ის შემთხვევები იდენტიფიცირებული არ ყოფილა, თუმცა PML-ის გამომწვევი JC ვირუსული ინფექცია დაფიქსირებულია პაციენტებს შორის, რომლებიც მკურნალობდნენ სხვა

ანტი-CD20 ანტისხეულებით და MS -ის სხვა თერაპიული საშუალებებით და ასოცირდება გარკვეულ რისკ-ფაქტორებთან (მაგ: იმუნოკომპრომიტირებული პაციენტი, პოლითერაპია იმუნოსუპრესანტებით). მიუხედავად ამისა, PML-ის რისკი არ შეიძლება უგულვებლყოფილი იქნას. PML-ის გამოვლინების ნიშანი შესაძლოა იყოს ნებისმიერი არსებული ნევროლოგიური სიმპტომის გაუარესება, ან ახალი ნევროლოგიური სიმპტომი და შესაძლოა წააგავდეს გაფანტული სკლეროზის გამწვავებას. PML -ზე მიმანიშნებელი პირველივე საექვო ნიშნის ან სიმპტომის შემთხვევაში შეაჩერეთ ოკრევეუსი და ჩაატარეთ სათანადო დიაგნოსტიკური კვლევა, მათ შორის MRI სკანირება კონტრასტირებით (რომელიც უნდა შედარდეს მკურნალობის დაწყებამდე გადაღებულ სურათს), თავზურგტვინის სითხის გამოკვლევა JC ვირუსის დნმ-ზე და განმეორებითი ნევროლოგიური გასინჯვები. თუ PML დადასტურდა, ოკრევეუსით მკურნალობა სამუდამოდ უნდა შეწყდეს.

B ჰეპატიტის რეაქტივაცია

MS პაციენტებში ოკრევეუსით მკურნალობის ფონზე ჰეპატიტი B რეაქტივაციის შემთხვევები არ დაფიქსირებულა. ფულიმინანტური ჰეპატიტი, ღვიძლის უკმარისობა, და სიკვდილი გამოწვეული რეაქტივაციით, დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ სხვა ანტი-CD20 ანტისხეულებით. ოკრევეუსით მკურნალობის დაწყებამდე ყველა პაციენტს ჩაუტარეთ HBV სკრინინგი ლოკალური გაიდლაინის თანახმად. არ უმკურნალოთ ოკრევეუსით პაციენტებს აქტიური HBV-ით, რომელიც დადასტურებულია HBsAg და anti-HB ტესტების პოზიტიური შედეგებით. პაციენტებს, რომლებიც არიან ნეგატიური ზედაპირულ ანტიგენზე [HBsAg] და პოზიტიური HB ძირითად ანტიგენზე [HBcAb+] ან არიან HBV [HBsAg+] მატარებლები, მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის დროს უნდა ჩაუტარდეთ ღვიძლის დაავადებათა ექსპერტის კონსულტაცია და მონიტორინგი/მართვა ლოკალური სამედიცინო სტანდარტების შესაბამისად B ჰეპატიტის რეაქტივაციის თავიდან ასაცილებლად.

სხვა იმუნოსუპრესანტებით მკურნალობა ოკრევეუსამდე, ოკრევეუსით მკურნალობის პროცესში და ოკრევეუსის შემდეგ

თუ ოკრევეუსის დაწყება ხდება იმუნოსუპრესიული მკურნალობის შემდეგ ან იმუნოსუპრესიული თერაპია იწყება ოკრევეუსის შემდეგ, გათვალისწინებული უნდა იქნას ფარმაკოდინამიკური ეფექტების ურთიერთგადაფარვის პოტენციური შესაძლებლობა (იხ. ნაწილი 3.1.1 მოქმედების მექანიზმი, ფარმაკოდინამიკური ეფექტები). გამოიჩინეთ სიფრთხილე ოკრევეუსის დანიშნისას და გაითვალისწინეთ გაფანტული სკლეროზის სამკურნალო სხვა დაავადების მამოდიფიცირებელი პრეპარატების ფარმაკოდინამიკა. ოკრევეუსისა და სხვა დაავადების მამოდიფიცირებელი მედიკამენტების კომბინაცია შესწავლილი არ არის.

აგრები

ცოცხალი ან დასუსტებული ვირუსული ვაქცინით აცრა ოკრევეუსით მკურნალობის შემდეგ შესწავლილი არ არის, ამიტომ ცოცხალი ან დასუსტებული ვაქცინით აცრა რეკომენდებული არ არის მკურნალობის განმავლობაში და მანამ, სანამ არ მოხდება B-უჯრედების აღდგენა (იხ. ნაწილი 3.1.1 მოქმედების მექანიზმი, ფარმაკოდინამიკური ეფექტები).

ოკრევეუსით ორი წლის მანძილზე ნამკურნალები პაციენტთა შორის, იმ პაციენტთა წილი, რომელთაც აქვთ დადებითი ანტისხეულების ტიტრი *S. pneumoniae*, ყბაყურას, წითურას, ვარიცელას წინააღმდეგ, ისეთივეა, როგორც საბაზისო წილი.

რანდომიზებულ ღია კვლევაში, ოკრევეუსით ნამკურნალები RMSმორეციდივე გაფანტული სკლეროზის მქონე პაციენტებს ჰქონდათ ჰუმორული იმუნური პასუხის განვითარების უნარი, თუმცა დაქვეითებულის, ტეტანუსის ტოქსოიდით, 23-ვალენტური პნევმოკოკური პოლისაქარიდით, keyhole limpet hemocyanin ლოკოინის ლიმფის ჰემოციანინის ნეოანტიგენით და სეზონური გრიპის ვაქცინებით აცრისას. რეკომენდებულია ოკრევეუსით ნამკურნალები პაციენტების აცრა სეზონური გრიპის ინაქტივირებული ვაქცინით.

ოკრევეუსით მკურნალობის დაწყებამდე, ექიმმა უნდა შეისწავლოს თუ რა აგრები აქვს ჩატარებული პაციენტს. პაციენტებმა, რომლებსაც სჭირდებათ ვაქცინაცია, უნდა დაასრულონ აგრები ოკრევეუსით მკურნალობის დაწყებამდე სულ მცირე 6 თვით ადრე მაინც..

ოკრელიზუმაბის გავლენა მუცლად მყოფ ნაყოფზე და ახალშობილების და ჩვილების აცრა ცოცხალი ან დასუსტებული ვაქცინებით.

ორსულობისას ოკრევეუსით ნამკურნალები ქალების ახალშობილებს/ჩვილებს აქვთ B-უჯრედების დეფიციტის განვითარების რისკი. ამიტომ, მათი აცრა ცოცხალი ან დასუსტებული ვაქცინებით უნდა მოხდეს მხოლოდ მას შემდეგ, რაც B-უჯრედების დონე აღდგება. აცრის ჩატარებამდე ახალშობილებსა და ჩვილებში რეკომენდებულია CD19-დადებითი B-უჯრედების დონის განსაზღვრა.

რეკომენდებულია, რომ ყველა აცრა, გარდა იმისა, რომელიც ტარდება ცოცხალი ან დასუსტებული ვაქცინით, ჩატარდეს აგრების ლოკალური განრიგის თანახმად. სასურველია, მოხდეს ვაქცინაზე საპასუხო ანტისხეულების

ტიტრის განსაზღვრა იმისთვის, რომ დადგინდეს, აცრილ ადამიანს შეუძლია თუ არა დაცვითი იმუნური პასუხის განვითარება, რადგან ვაქცინაციის ეფექტურობა შეიძლება იყოს შემცირებული.

2.4.2 წამლის არასათანადო გამოყენება და წამალდამოკიდებულება

წამლის არასათანადო გამოყენებისა და წამალდამოკიდებულების კვლევები არ ჩატარებულა.

2.4.3 გავლენა ავტომობილის მართვასა და მექანიზმებთან მუშაობაზე

ავტომობილის მართვასა და მექანიზმებთან მუშაობაზე გავლენის შემსწავლელი კვლევები არ ჩატარებულა. დღესდღეობით არსებული ინფორმაცია ფარმაცოლოგიური აქტივობის და გვერდითი ეფექტების შესახებ არ მიუთითებს ამგვარი გავლენის შესაძლებლობაზე.

2.5 გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში

2.5.1 რეპროდუქციული პოტენციალის მქონე ქალები და მამაკაცები

ფერტილობა

იხ. ნაწილი 3.3.3 *ფერტილობის დაქვეითება*

კონტრაცეფცია

შვილოსნობის უნარის მქონე ქალებმა, ოკრევისით მკურნალობისას და მისი ბოლო ინფუზიიდან სულ მცირე 6 თვის მანძილზე, უნდა გამოიყენონ კონტრაცეფცია (იხ. ნაწილი 3.2 *ფარმაცოკინეტიკური თავისებურებები, 3.2.4 გამოყოფა*).

2.5.2 ორსულობა

ოკრევის არის ჰუმანიზებული მონოკლონური ანტისხეული იმუნოგლობულინი G1, ხოლო იმუნოგლობულინები, როგორც ცნობილია, აღწევენ პლაცენტურ ბარიერში. ოკრევისის მიღება არ არის სასურველი ორსულობისას, გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც დედისათვის პოტენციური სარგებელი უფრო მეტია, ვიდრე პოტენციური რისკი ნაყოფისათვის. ოკრევისით ნამკურნალები დედების ახალშობილების სისხლში B-უჯრედების დონე კლინიკურ კვლევებში შესწავლილი არ ყოფილა. ორსული ქალების მონაწილეობით კვლევების ადეკვატური, კარგად კონტროლირებული მონაცემები არ არსებობს. მიუხედავად ამისა, აღწერილია პერიფერიული B-უჯრედების გარდამავალი დეპლეცია (მკვეთრი შემცირება) და ლიმფოციტოპენია სხვა ანტი-CD20 ანტისხეულებით ნამკურნალები პაციენტების ახალშობილებში (იხ. ნაწილი 3.3 *პრეკლინიკური უსაფრთხოება, 3.3.4 რეპროდუქციული ტოქსიურობა*). ორსულობისას ოკრევისით ნამკურნალები დედების ახალშობილების/ჩვილების ცოცხალი ან დასუსტებული ვაქცინით აცრა უნდა გადაიდოს. მუცლად ყოფნისას ოკრევისის გავლენის ქვეშ მყოფი ახალშობილების B-უჯრედების დეპლეციის შემსწავლელი კვლევები არ ჩატარებულა, შესაბამისად, უცნობია დეპლეციის ხანგრძლივობა (იხ. ნაწილი 2.4 *გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები, 2.4.1 ზოგადი, აცრები*).

მშობიარობა და ბავშვის გაჩენა

ბავშვის გაჩენის/მშობიარობის დროს ოკრევისის გამოყენების უსაფრთხოება შესწავლილი არ არის.

2.5.3 ლაქტაცია

არ არის ცნობილი გადადის თუ არა ოკრევისი დედის რძეში და ახდენს თუ არა გავლენას ახალშობილზე, ასევე, უცნობია ახდენს თუ არა იგი გავლენას რძის პროდუქციაზე. ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ოკრელიზუმები ძუძუს რძეში გადადის (იხ. ნაწილი 3.3 *პრეკლინიკური უსაფრთხოება, 3.3.4 რეპროდუქციული ტოქსიურობა*). იმის გამო, რომ ადამიანის IgG დედის რძეში გადადის, ხოლო B-უჯრედების გადარიბების გამომწვევი ოკრელიზუმების აბსორბციის პოტენციალი უცნობია, ოკრევისით მკურნალობისას რეკომენდებულია ძუძუთი კვების შეწყვეტა.

2.5.4 გამოყენება ბავშვებში

ოკრევის უსაფრთხოება და ეფექტურობა ბავშვებსა და მოზარდებში (<18 წელი) შესწავლილი არ არის.

2.5.5 გამოყენება ხანდაზმულებში

ოკრევის უსაფრთხოება და ეფექტურობა ხანდაზმულ პოპულაციაში (≥65 წელი) შესწავლილი არ არის.

2.5.6 თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება

ოკრევის უსაფრთხოება და ეფექტურობა თირკმლის დაქვეითებული ფუნქციის მქონე პაციენტებში ფორმალურად შესწავლილი არ არის. კვლევებში მონაწილეობდნენ პაციენტები თირკმლის ფუნქციის მსუბუქი დაქვეითებით. ოკრევის მონოკლონური ანტისხეულია, რომელიც ელიმინირდება კატაბოლიზმის გზით (და არა თირკმლის ექსკრეციით), ამიტომ სავარაუდოა, რომ თირკმლის დაქვეითებული ფუნქციის მქონე პაციენტებში დოზის ცვლილება საჭირო არ არის. (იხ. ნაწილები 3.2.5 *ფარმაკოკინეტიკა სპეციფიურ პოპულაციებში, თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება*).

2.5.7 ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება

ოკრევის უსაფრთხოება და ეფექტურობა ღვიძლის დაქვეითებული ფუნქციის მქონე პაციენტებში ფორმალურად შესწავლილი არ არის. კვლევებში მონაწილეობდნენ პაციენტები ღვიძლის ფუნქციის მსუბუქი დაქვეითებით. ოკრევის მონოკლონური ანტისხეულია, რომელიც ელიმინირდება კატაბოლიზმის გზით (და არა ღვიძლში მეტაბოლიზმით), ამიტომ სავარაუდოა, რომ ღვიძლის დაქვეითებული ფუნქციის მქონე პაციენტებში დოზის ცვლილება საჭირო არ არის. (იხ. ნაწილები 3.2.5 *ფარმაკოკინეტიკა სპეციფიურ პოპულაციებში, ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება*).

2.6 არასასურველი ეფექტები

2.6.1 კლინიკური კვლევები

ოკრევის უსაფრთხოება შესწავლილი იქნა გაფანტული სკლეროზის კლინიკურ კვლევებში, რომლებშიც მონაწილეობდა 1311 პაციენტი, ამათგან 825 აქტიურ კონტროლირებულ (RMS) მორეციდივე გაფანტული სკლეროზის კლინიკურ კვლევაში, ხოლო 486 პლაცებო-კონტროლირებულ (PPMS) პირველადად პროგრესირებადი გაფანტული სკლეროზის კვლევაში. ცხრილში 2 მოყვანილია წამლის გვერდითი რეაქციები (ADRs) რომლებიც კლინიკურ კვლევებში დაფიქსირდა და ასოცირებული იყო ოკრევის გამოყენებასთან. ყველაზე ხშირად აღმოცენებული გვერდითი რეაქცია იყო დაკავშირებული რეაქციები და სასუნთქი გზების ინფექციები.

გაფანტული სკლეროზის მორეციდივე ფორმები (RMS)

ამ ნაწილში აღწერილი ADRs წამლის გვერდითი რეაქციები იდენტიფიცირებული იქნა იმ მონაცემთა საფუძველზე, რომლებიც მიღებულია ორი იდენტური აქტიური კონტროლირებადი კვლევიდან WA21092 და WA21093, გაფანტული სკლეროზის მორეციდივე ფორმის (RMS) მქონე ზრდასრულებში ოკრევის უსაფრთხოების და ეფექტურობის შესასწავლად.

ორ კვლევაში პაციენტებს ეძლეოდათ ოკრევის 600 მგ (n=825) 6 თვეში ერთჯერ (პირველი დოზა ორი, ორ კვირიანი ინტერვალით დაშორებული, 300 მგ-იანი IV ინფუზიის სახით, ხოლო ყველა მომდევნო - 600 მგ-იანი ერთი ინექციის სახით), ან ინტერფერონი ბეტა-1 ა (IFN) 44 მკგ (n=826) კანქემ (SC) კვირაში 3-ჯერ. კვლევის კონტროლირებული პერიოდი შეადგენდა 96 კვირას (ოკრევის 4 დოზა).

პირველადად პროგრესირებადი MS

ამ ნაწილში აღწერილი ADRs წამლის გვერდითი რეაქციები იდენტიფიცირებული იქნა იმ მონაცემების საფუძველზე, რომლებიც მიღებულია პლაცებო-კონტროლირებადი კვლევით WA25046, პირველადად პროგრესირებადი გაფანტული სკლეროზის (PPMS) მქონე ზრდასრულებში ოკრევის უსაფრთხოების და ეფექტურობის შესასწავლად. პაციენტებს ეძლეოდათ ოკრევის 600 მგ (n=486) ან პლაცებო (n=239) ყოველ 6 თვეში ერთჯერ (მთელი კვლევის მანძილზე ორ-ორი, ერთმანეთისაგან 2 კვირით დაშორებული 300 მგ-იანი ინფუზიის სახით)>

სიხშირე განისაზღვრება შემდეგნაირად: ძალიან ხშირი (≥1/10), ხშირი (≥1/100 - <1/10), ნაკლებად ხშირი (≥1/1000 - <1/100), იშვიათი (≥1/10,000 - <1/1000) და ძალიან იშვიათი (<1/10,000). გვერდითი რეაქციები მოცემულია სიხშირის კლების შესაბამისად.

ცხრილი 2. ADRs შეჯამება, რომლებიც ასოცირდებოდა ოკრევუსთან (RMS და PPMS დროს) რომელთა სიხშირე იყო $\geq 2\%$ და აღმატებოდა კომპარატორის მაჩვენებლებს:

ADR (MedDRA)	RMS დაჯგუფებული WA21092 & WA21093		PPMS WA250462		სიხშირის კატეგორია ოკრევუსისათვის
	ოკრევუსი N=825	ინტერფერონი ბეტა-1ა N=826	ოკრევუსი N=486	პლაცებო N=239	
დაზიანება, მოწამლვა და პროცედურული გართულებები					
ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები ³	283 (34.3%)	82 (9.9%)	195 (40.1%)	61 (25.5%)	ძალიან ხშირი
ინფექცია და ინვაზია					
ზედა სასუნთქი გზების ინფექცია	125 (15.2%)	88 (10.7%)	59 (12.1%)	14 (5.9%)	ძალიან ხშირი
ნაზოფარინგიტი	123 (14.9%)	84 (10.2%)	117 (24.1%)	67 (28.0%)	ძალიან ხშირი
სინუსიტი	46 (5.1%)	45 (5.4%)	19 (3.9%)	7 (2.9%)	ხშირი
ბრონქიტი	42 (5.1%)	29 (3.5%)	31 (6.4%)	15 (6.3%)	ხშირი
გრიპი	38 (4.6%)	39 (4.7%)	57 (11.7%)	20 (8.4%)	ძალიან ხშირი
გასტროენტერიტი	25 (3.0%)	19 (2.3%)	22 (4.5%)	12 (5.0%)	ხშირი
ორალური ჰერპესი	25 (3.0%)	18 (2.2%)	13 (2.7%)	2 (0.8%)	ხშირი
სასუნთქი გზების ინფექცია	19 (2.3%)	17 (2.1%)	13 (2.7%)	2 (0.8%)	ხშირი
ვირუსული ინფექცია	18 (2.2%)	23 (2.8%)	15 (3.1%)	4 (1.7%)	ხშირი
Herpes Zoster	17 (2.1%)	8 (1.0%)	8 (1.6%)	4 (1.7%)	ხშირი
კონიუნქტივიტი	9 (1.1%)	5 (0.6%)	10 (2.1%)	1 (0.4%)	ხშირი
ცელულიტი	7 (0.8%)	5 (0.6%)	11 (2.3%)	1 (0.4%)	ხშირი
რესპირატორული, გულმკერდის ღრუს და შუასაყრის დარღვევები					
ხველა	25 (3.0%)	12 (1.5%)	34 (7.0%)	8 (3.3%)	ხშირი
კატარი	0	0	10 (2.1%)	2 (0.8%)	ხშირი

1 ინტერფერონი ბეტა -1 ა 44 მკგ SC ან პლაცებო.

2 PPMS პაციენტები რანდომიზებული იყვნენ 2:1 (ოკრევუსი:პლაცებო).

3 სიმპტომები, რომლებიც დაფიქსირდა, როგორც IRRs, ინფუზიიდან 24 სთ-ის განმავლობაში, აღწერილია ქვევით ნაწილში ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები.

კლინიკურ კვლევებში დაფიქსირებული ზოგიერთი გვერდითი რეაქციის აღწერა

ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები

RMS მორეციდივე გაფანტული სკლეროზისა და PPMS პირველადად პროგრესირებადი გაფანტული სკლეროზის კვლევებში, IRRs ინფუზიასთან დაკავშირებულ რეაქციებ –თან ასოცირებული სიმპტომები იყო შემდეგი: ქავილი, გამონაყარი, ურტიკარია, ერითემა, წამოხურება, ჰიპოტენზია, ცხელება, დაქანცულობა, თავის ტკივილი, თავბრუს, ყელის გაღიზიანება, ოროფარინგეალური ტკივილი, ქოშინი, ხახის ან ხორხის შემუშუბა, გულისრევა, ტაქიკარდია. კონტროლირებულ კლინიკურ კვლევებში ფატალური ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები IRRs არ ყოფილა. მორეციდივე გაფანტული სკლეროზის აქტიურ კონტროლირებად (RMS) კლინიკურ კვლევებში, ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები IRRs არ წარმოადგენდა ყველაზე ხშირ გვერდით მოვლენას პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ 600 მგ ოკრევუსს, სადაც საერთო ინსიდენსი იყო 34.3%, ხოლო 9.9% კი იმ პაციენტთა ჯგუფში, რომლებიც იღებდნენ ინტერფერონს-ბეტა 1ა (პლაცებოს ინფუზია). ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების IRRs სიხშირე იყო ყველაზე მაღალი 1-ლი დოზის, 1-ლი ინფუზიის დროს (27.5%), და დროთა განმავლობაში მცირდებოდა <10%-მდე, დოზა 4-ისათვის. ორივე სამკურნალო ჯგუფში IRRs ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების უმრავლესობა იყო მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის (იხ. ნაწილი 2.4 გავრთხილებები და სივრთხილის ზომები, 2.4.1 ზოგადი, ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები). პირველადად პროგრესირებადი გაფანტული სკლეროზის პლაცებო-კონტროლირებულ (PPMS) კლინიკურ კვლევაში, IRRs ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების სიხშირე იყო ყველაზე მეტი 1-ლი დოზის, 1-ლი ინფუზიის დროს (27.4%), და მცირდებოდა მომდევნო დოზებისას <10%-მდე დოზა 4-სათვის. ყველა ჯგუფში პაციენტთა უფრო მეტ ნაწილს ჰქონდა ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები IRRs ყოველი 1-ლი დოზის 1-ლი ნაწილის ინფუზიისას, ამავე დოზის მე-2 ნაწილის ინფუზიასთან შედარებით. ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების IRRs უმრავლესობა იყო მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის (იხ. ნაწილი 2.4 გავრთხილებები და სივრთხილის ზომები, 2.4.1 ზოგადი, ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები).

ინფექცია

ოკრევეუსით მკურნალობასთან სერიოზული ინფექციების ზრდა არ აღინიშნებოდა (RMS მორეციდივე გაფანტული სკლეროზის მქონე პაციენტებს შორის სერიოზული ინფექციების დონე იყო ნაკლები, ვიდრე ინტერფერონი ბეტა-1ა-ს შემთხვევაში, ხოლო

PPMS პირველადად პროგრესირებადი გაფანტული სკლეროზის მქონე პაციენტებში, დონე იყო ისეთივე, როგორც პლაცებოს შემთხვევაში). აქტიურ კონტროლირებად

(RMS) მორეციდივე გაფანტული სკლეროზის და პლაცებო-კონტროლირებად პირველადად პროგრესირებადი გაფანტული სკლეროზის (PPMS) კლინიკურ კვლევებში, სასუნთქი სისტემის ინფექციები და ჰერპესული ინფექციები (ორივე უმეტესწილად მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის) უფრო ხშირად აღინიშნებოდა ოკრევეუსის სამკურნალო ჯგუფში.

სასუნთქი გზების ინფექციები

სასუნთქი გზების ინფექციები უფრო ხშირი იყო ოკრევეუსის მიმღებ პაციენტებში, ვიდრე ინტერფერონის და პლაცებოს მიმღებთა შორის. ინფექციები უმეტესწილად იყო მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის და ძირითადად წარმოდგენილი იყო ზედა სასუნთქი გზების ინფექციებით (ნაზოფარინგიტის ჩათვლით) და ბრონქიტით (იხ. ცხრილი 2).

ჰერპესი

აქტიურ კონტროლირებად (RMS) მორეციდივე გაფანტული სკლეროზის კლინიკურ კვლევებში ჰერპესული ინფექციები უფრო ხშირი იყო ოკრევეუსის მიმღებ პაციენტებში, ვიდრე ინტერფერონი ბეტა-1ა-ს მიმღებებში და მოიცავდა *herpes zoster* ჰერპეს ზოსტერს (2.1% vs 1.0%), *herpes simplex* მარტივ ჰერპესულ ინფექციას (0.7% vs 0.1%), ასევე პირის ღრუს ჰერპესს (3.0% vs 2.2%), გენიტალურ ჰერპესს (0.1% vs 0%), ჰერპესვირუსულ ინფექციას (0.1% vs 0%). ინფექციები უპირატესად იყო მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის და გამოჯანმრთელება ხდებოდა სტანდარტული მკურნალობის ჩატარებით. დისემინირებული ჰერპესის შემთხვევები არ ყოფილა. პლაცებო-კონტროლირებად (PPMS) პირველადად პროგრესირებადი გაფანტული სკლეროზის კლინიკურ კვლევაში ოკრევეუსის ჯგუფში იყო პირის ღრუს ჰერპესის უფრო მეტი შემთხვევა (2.7% vs 0.8%).

სერიოზული ინფექციები კლინიკურ კვლევებში სხვა ავტოიმუნური მდგომარეობებისას (არა გაფანტული სკლეროზის დროს)

ოკრევეუსი კომბინაციაში თანმხლებ იმუნოსუპრესორულ მედიკამენტებთან (როგორცაა სტეროიდების ქრონიკული მიღება, დაავადების არაბიოლოგიური და ბიოლოგიური მამოდიფიცირებელი ანტირემატული წამლები [DMARDs], მიკოფენოლატ მოფეტილი, ციკლოფოსფამიდი, აზათიოპრინი) სხვა ავტოიმუნური მდგომარეობებისას იქნა შესწავლილი. არსებული მონაცემების უმეტესობა მიღებულია რემატოიდული ართრიტის (RA) მქონე პაციენტების კლინიკური კვლევებიდან, სადაც აღინიშნა დისბალანსი სერიოზული ინფექციების მხრივ, რომელიც მოიცავდა შემდეგს, თუმცა, არ შემოიფარგლებოდა მხოლოდ ჩამოთვლილით: ატიპური პნევმონია და *Pneumocystis jirovecii* პნევმოციტური პნევმონია, ვარიცელატი გამოწვეული პნევმონია, ტუბერკულოზი, ჰისტოპლაზმოზი- ოკრევეუსის სამკურნალო იმუნოსუპრესანტების ჯგუფში. იშვიათ შემთხვევებში ამ ინფექციებიდან ზოგიერთი იყო ფატალური. სერიოზული ინფექციები უფრო ხშირი იყო 1000 მგ დოზის ჯგუფში, 400 მგ-ის ჯგუფთან და იმუნოსუპრესანტი-პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით. ამ კვლევებში სერიოზული ინფექციების რისკის ფაქტორები მოიცავდა სხვათანმხლებ დაავადებებს, იმუნოსუპრესანტების/სტეროიდების ქრონიკულ მოხმარებას და აზიურ წარმომავლობას.

ლაბორატორიული დარღვევები

იმუნოგლობულინები

ოკრევეუსით მკურნალობამ გამოიწვია საერთო იმუნოგლობულინების შემცირება კვლევის კონტროლირებული პერიოდების მანძილზე, რაც უპირატესად იყო IgM -ის შემცირების ხარჯზე და არ ახლდა აშკარა სერიოზული ინფექციების შემთხვევები. მორეციდივე გაფანტული სკლეროზის აქტიურად კონტროლირებად (RMS) კვლევებში, საბაზისო ვიზიტზე ოკრევეუსის ჯგუფის პაციენტთა ნაწილს აღინიშნებოდა IgG, IgA და IgM < ნორმის ქვედა ზღვარზე (LLN) შესაბამისად- 0.5%, 1.5% და 0.1%. მკურნალობის 96-ე კვირაზე ამავე ჯგუფში გამოვლენილ იქნა შემდეგი ლაბორატორიული მაჩვენებლები: შესაბამისად 1.5%, 2.4% და 16.5%. პირველადად პროგრესირებადი გაფანტული სკლეროზის პლაცებო-კონტროლირებად კვლევაში (PPMS) საბაზისო ვიზიტზე, პაციენტთა წილი, რომელთაც ჰქონდათ IgG, IgA და IgM < LLN ოკრევეუსის ჯგუფში იყო შესაბამისად 0.0%, 0.2% და 0.2%. მკურნალობის შემდეგ, ოკრევეუსით ნამკურნალები იმ პაციენტების წილი, რომელთაც ჰქონდათ IgG, IgA and IgM < LLN 120-ე კვირაზე იყო შესაბამისად 1.1%, 0.5% და 15.5%.

ნეიტროფილები

მორეციდივე გაფანტული სკლეროზის აქტიურად კონტროლირებად (RMS) მკურნალობის პერიოდში, ნეიტროფილების შემცირება აღინიშნა ოკრევუსის მიმღებ პაციენტთა 14.7% -ში, ხოლო ინტერფერონი ბეტა-1ა-ს მიმღებ პაციენტთა 40.9% -ში. პირველადად პროგრესირებადი გაფანტული სკლეროზის პლაცებო-კონტროლირებად (PPMS) კლინიკურ კვლევაში, ოკრევუსის მიმღები იმ პაციენტების წილი, რომელთაც ნეიტროფილების რიცხვის შემცირება აღინიშნათ იყო ცოტათი მეტი (12.9%) ვიდრე პლაცებოს მიმღებ პაციენტთა შორის (10.0%). შემთხვევათა უმრავლესობაში ნეიტროფილების რიცხვის შემცირება გარდამავალ ხასიათს ატარებდა (ოკრევუსის მიმღებ კონკრეტულ პაციენტებში მხოლოდ ერთჯერადად დაფიქსირდა), ხოლო სიმძიმით იყო I ან II ხარისხის. მთლიანობაში, ოკრევუსის ჯგუფში, III-IV ხარისხის ნეიტროპენია აღინიშნა პაციენტთა 1%-ს და იგი არ იყო დროში ასოცირებული ინფექციასთან.

2.6.2 პოსტმარკეტინგული გამოცდილება

ამ ეტაპზე პოსტმარკეტინგული გამოცდილება არ მოიპოვება.

2.7 დოზის გადაჭარბება

კლინიკური გამოცდილება ოკრევუსის ინტრავენურად რეკომენდებულზე მეტი დოზით გამოყენებაზე მწირია. დღესდღეობით, MS გაფანტული სკლეროზის მქონე პაციენტებზე გამოცდილი ყველაზე მაღალი დოზაა 2000 მგ, რომელიც შეიყვანებოდა ორი, 2-კვირიანი ინტერვალით დაშორებული 1000 მგ-იანი ინფუზიის სახით (ფაზა II დოზის დადგენის კვლევა RRMS პირველადად პროგრესირებადი გაფანტული სკლეროზის მქონე პაციენტებში). გვერდითი რეაქციები შეესაბამებოდა ოკრევუსის უსაფრთხოების პროფილს საბაზისო კლინიკურ კვლევებში. დოზის გადაჭარბების დროს გამოსაყენებელი სპეციფიური ანტიდოტი არ არსებობს. ინფუზია დაუყოვნებლივ უნდა შეწყდეს და პაციენტზე დაკვირვება განხორციელდეს ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების გამოვლენის მიზნით (იხ. ნაწილი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები, 2.4.1 ზოგადი, ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები).

2.8 სამედიცინო პროდუქტებთან ურთიერთქმედება და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

წამალთაშორის ურთიერთქმედების დასადგენი ფორმალური კვლევები არ ჩატარებულა, რადგან არ არის მოსალოდნელი სხვა წამლებთან ურთიერთქმედება CYP (ციტოქრომ P450) ან სხვა მამეტაბოლიზებული ენზიმების და ტრანსპორტერების მეშვეობით.

3. ფარმაკოლოგიური თვისებები და ეფექტები

3.1 ფარმაკოდინამიკური მახასიათებლები

3.1.1 მოქმედების მექანიზმი

ოკრელიზიმუმაბი არის რეკომბინანტული ჰუმანიზებული მონოკლონური ანტისხეული, რომელიც სელექტიურად მოქმედებს CD20-ექსპრესირებად B-უჯრედებზე. CD20 არის უჯრედული ზედაპირული ანტიგენი, რომელიც პრე-B უჯრედებზე, მომწიფებულ და მეხსიერების B-უჯრედებზე გვხვდება, მაგრამ არ არის ლიმფოიდურ ღეროვან უჯრედებსა და პლაზმურ უჯრედებზე. ზუსტი მექანიზმი, რომლითაც ოკრელიზიმუმაბი თერაპიულ ეფექტს ახდენს გაფანტული სკლეროზის MS-ის დროს, სრულად გარკვეული არ არის. სავარაუდოდ, იგი ახორციელებს იმუნომოდულაციას CD20-ექსპრესირებადი B-უჯრედების რაოდენობის შემცირების და ფუნქციონირების დათრგუნვის გზით. ზედაპირზე მიმაგრების შემდეგ, ოკრელიზიმუმაბი სელექტიურად აღარბეჭდს CD20-ექსპრესირებად B-უჯრედებს, ანტისხეულ-დამოკიდებული უჯრედული ფაგოციტოზის (ADCP), ანტისხეულ - დამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიურობის (ADCC), კომპლემენტ-დამოკიდებული ციტოტოქსიურობის (CDC) და აპოპტოზის გზით. B-უჯრედების რეკონსტიტუციის უნარი და არსებული ჰუმორული იმუნიტეტი შენარჩუნებულია. ამასთანავე, ბუნებრივი იმუნიტეტი და T-უჯრედების საერთო რიცხვი არ იცვლება.

ფარმაკოდინამიკური ეფექტები

ოკრევუსით მკურნალობა იწვევდა CD19+ B-უჯრედების სწრაფ გაღარიბებას სისხლში, მკურნალობის შემდეგ მე-14 დღეს (შეფასების პირველი ეტაპი), რაც მოსალოდნელ ფარმაკოდინამიკურ ეფექტს წარმოადგენს. ეს მდგომარეობა ნარჩუნდებოდა მკურნალობის პერიოდის მანძილზე. III ფაზის კვლევებში, ოკრევუსის თითოეულ დოზას შორის, პაციენტთა დაახლოებით 5% -ს აღენიშნა B-უჯრედების რაოდენობის აღდგენა (> ნორმის ქვედა ზღვარი [LLN] საბაზისო ვიზიტზე) ერთი შეფასებისას მანც. B-უჯრედების გაღარიბების დონე და ხანგრძლივობა მსგავსი იყო პირველადად პროგრესირებადი გაფანტული სკლეროზის PPMS და მორეციდივე გაფანტული სკლეროზის RMS კვლევებში. ოკრევუსის ბოლო ინფუზიის შემდეგ, ყველაზე ხანგრძლივი დაკვირვება (ფაზა II, n=51) აჩვენებს, რომ B-უჯრედების აღდგენის დრო (საბაზისო დონეზე დაბრუნება /LLN იმისდამიხედვით თუ რა იყო პირველად) საშუალოდ 72 კვირას შეადგენდა (27–175 კვირის ფარგლებში). ყველა პაციენტის 90%-ში B-უჯრედების რიცხვი აღდგა LLN-მდე ან საბაზისო მაჩვენებლებამდე ბოლო ინფუზიიდან, დაახლოებით, ორნახევარ წელიწადში.

3.1.2 კლინიკური/ეფექტურობის კვლევები

გაფანტული სკლეროზის მორეციდივე ფორმები (RMS)

ოკრევუსის ეფექტურობა და უსაფრთხოება შესწავლილი იქნა ორ რანდომიზებულ ორმაგ-ბრმა, ორმაგი იმიტაციის, აქტიური კომპარატორით კონტროლირებულ, იდენტური დიზაინის კლინიკურ კვლევაში, რომლებშიც მონაწილეობდნენ პაციენტები MS-ისგაფანტული სკლეროზის მორეციდივე ფორმებით (McDonald-ის 2010 წლის კრიტერიუმების თანახმად). კვლევის დიზაინი და კვლევის პოპულაციის საბაზისო მახასიათებლები მოყვანილია ცხრილში 3.

დემოგრაფიული და საბაზისო მახასიათებლები ორივე სამკურნალო ჯგუფში კარგად იყო დაბალანსებული. პაციენტებს ოკრევუსის ჯგუფში (ჯგუფი A) უკეთდებოდათ 600 მგ ყოველ 6 თვეში (დოზა 1 კეთდებოდა 2 x 300 მგ ი.ვ. ინფუზიის სახით, რომელთა შორის დაცული იყო 2 კვირიანი ინტერვალი), ხოლო შემდეგი დოზები უკეთდებოდათ ერთი 600 მგ-იანი ინფუზიის სახით. პაციენტები B ჯგუფში იღებდნენ ინტერფერონს ბეტა-1ა (რებიფი®) 44 მკგ კანქვეშა ინექციის სახით კვირაში სამჯერ.

საკვანძო კლინიკური და მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიის MRI ეფექტურობის შედეგები წარმოდგენილია ცხრილში 4 და ნახატზე 1.

ცხრილი 3. კვლევის დიზაინი და დემოგრაფიული მახასიათებლები

	კვლევა 1		კვლევა 2	
კვლევის სახელი	WA21092 (OPERA I) (n=821)		WA21093 (OPERA II) (n=835)	
კვლევის დიზაინი				
კვლევის პოპულაცია	პაციენტები გაფანტული სკლეროზის მორეციდივე ფორმებით			
დაავადების ანამნეზი სკრინინგზე	წინა ორი წლის მანძილზე ორი გამწვავება მაინც ან ერთი გამწვავება ბოლო ერთი წლის მანძილზე; EDSS 0 -დან 5.5-ის ჩათვლით.			
კვლევის ხანგრძლივობა	2 წელი (96 კვირა)			
სამკურნალო ჯგუფები	ჯგუფი A: ოკრევეუსი 600 მგ ჯგუფი B: ინტერფერონი ბეტა-1ა (რებიფი®) 44 მკგ კანქვეშ (IFN)			
საბაზისო მახასიათებლები	ოკრევეუსი 600 მგ (n=410)	IFN 44 მკგ (n=411)	ოკრევეუსი 600 მგ (n=417)	IFN 44 მკგ (n=418)
საშუალო ასაკი (წლები)	37.1	36.9	37.2	37.4
სქესთა ბალანსი (% კაცი /% ქალი)	34.1/65.9	33.8/66.2	35.0/65.0	33.0/67.0
საშუალო/გასაშუალოებული ხანგრძლივობა გაფანტული სკლეროზის სიმპტომების დაწყებიდან (წლები)	6.74/4.88	6.25/4.62	6.72/5.16	6.68/5.07
საშუალო/გასაშუალოებული დაავადების ხანგრძლივობა დიაგნოსტიკიდან (წლები)	3.82/1.53	3.71/1.57	4.15/2.10	4.13/1.84
ბოლო წელს გამწვავებების საშუალო რიცხვი	1.31	1.33	1.32	1.34
Gd-ჩამრთველი T1 დაზიანებების საშუალო რიცხვი	1.69	1.87	1.82	1.95
T2 დაზიანებების საშუალო რიცხვი	51.04	51.06	49.26	51.01

ცხრილი 4 ძირითადი კლინიკური და მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიის MRI საბოლოო წერტილები (ენდპოინტები) კვლევებში WA21092 და WA21093

ენდპოინტები	კვლევა 1: WA21092 (OPERA I)		კვლევა 2: WA21093 (OPERA II)	
	ოკრევეუსი 600 მგ (n=410)	IFN 44 მკგ (n=411)	ოკრევეუსი 600 მგ (n=417)	IFN 44 მკგ (n=418)
კლინიკური ენდპოინტები				
გამწვავებების წლიური დონე (პირველადი ენდპოინტი) შედარებითი შემცირება	0.156 46% (p<0.0001)	0.292	0.155 47% (p<0.0001)	0.290
პროპორცია პაციენტების 12 კვირაზე დადასტურებული უნარშეზღუდულობის პროგრესირებით : რისკის შემცირება	9.8% ოკრევეუსი vs 15.2% IFN 40% (p=0.0006)			
	43%		37%	

(ჯამური ანალიზი 1)	(p=0. 0139)		(p=0. 0169)	
რისკის შემცირება (ცალკეული კვლევა 2)				
პროპორცია პაციენტების 24 კვირაზე დადასტურებული უნარშეზღუდულობის პროგრესირებით 3	7.6% ოკრევუსი vs 12.0% IFN 40% (p=0. 0025)			
რისკის შემცირება (ჯამური ანალიზი 1)	43% (p=0. 0278)		37% (p=0. 0370)	
რისკის შემცირება (ცალკეული კვლევა 2)				
პროპორცია პაციენტების 12 კვირაზე დადასტურებული უნარშეზღუდულობის გაუმჯობესებით (შეჯამებული)4	20.7% ოკრევუსი vs 15.6% IFN			
შედარებითი გაუმჯობესება (ჯამური ანალიზი 1)	33% (p=0. 0194)			
შედარებითი გაუმჯობესება (ცალკეული კვლევა 2)	61% (p=0. 0106)		14% (p=0. 4019)	
გაფანტული სელეროზის ფუნქციური შემადგენლების (MSFC) საშუალო ცვლილება	0. 213	0. 174	0. 276	0. 169
განსხვავება	0. 039 (p=0. 3261)		0. 107 (p=0. 0040)	
პაციენტთა პროპორცია დაავადების აქტივობის გარეშე (NEDA) 5	48%	29%	48%	25%
შედარებითი ზრდა 2	64% (p<0. 0001)		89% (p<0. 0001)	
T1 Gd-ჩამრთავი დაზიანებების საშუალო რიცხვი MRI -ზე	0. 016	0. 286	0. 021	0. 416
შედარებითი შემცირება	94% (p<0. 0001)		95% (p<0. 0001)	
ახალი და/ან მზარდი T2 ჰიპერინტენსიური დაზიანებების საშუალო რიცხვი MRI -ზე	0. 323	1. 413	0. 325	1. 904
შედარებითი შემცირება	77% (p<0. 0001)		83% (p<0. 0001)	
T1 ჰიპოინტენსიური დაზიანებების (ქრონიკულ შავი ხვრელები) საშ. რიცხვი MRI-ზე	0. 420	0. 982	0. 449	1. 255
შედარებითი შემცირება	57% (p<0. 0001)		64% (p<0. 0001)	
ტვინის მოცულობის პროცენტული ცვლილება 24-დან 96-ე კვირამდე	-0. 572	-0. 741	-0. 638	-0. 750
ტვინის მოცულობის კარგის შედარებითი შემცირება	22.8% (p=0. 0042) 6		14.9% (p=0. 0900)	
ცხოვრების ხარისხი				
საშ. ცვლილება საბაზისოდან SF-36 ფიზიკურ კომპონენტში	0. 036	-0. 657	0. 326	-0. 833
სხვაობა	0. 693 (p=0. 2193)		1. 159 (p=0. 0404) 6	

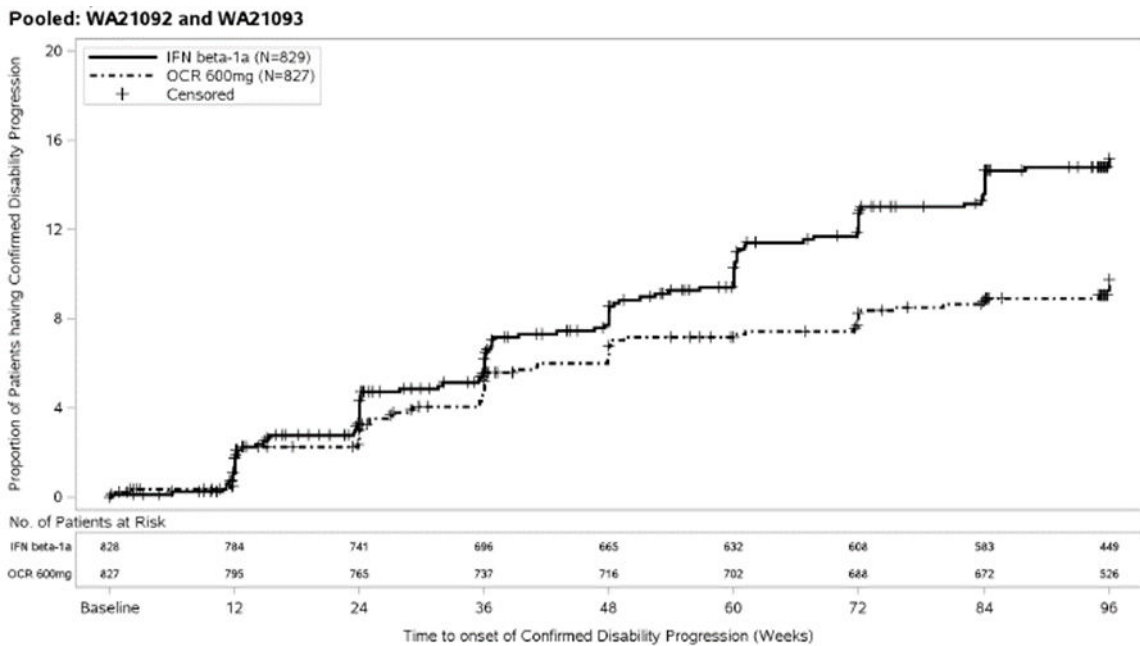
- 1 მონაცემები პროსპექტულად დაჯამებულია კვლევებიდან 1 და 2.
- 2 არაკონფირმაციული p-value; ანალიზი არ იყო პრესპეციფიური ტესტირების იერარქიის ნაწილი.
- 3 განისაზღვრება, როგორც მომატება ≥ 1.0 პუნქტით საბაზისო უნარშეზღუდულობის შეფასების სკალის (EDSS) მნიშვნელობიდან პაციენტებისათვის, რომელთა საბაზისო ქულა იყო 5.5 ან ნაკლები, ან ≥ 0.5 როდესაც საბაზისო ქულა იყო >5.5 . Kaplan-Meier estimates კაპლან მეიერიტ 96-ე კვირაზე.

4 განისაზღვრებოდა, როგორც ≥ 1.0 პუნქტით შემცირება საბაზისო EDSS -დან პაციენტებისათვის, რომელთა საბაზისო EDSS ქულა იყო ≥ 2 და ≤ 5 , ან ≥ 0.5 როდესაც საბაზისო ქულა იყო > 5 . პაციენტები საბაზისო ქულით < 2 არ იყვნენ გათვალისწინებული ანალიზში.

5 NEDA განისაზღვრებოდა, როგორც პროტოკოლ-განსაზღვრული გამწვავებების არარსებობა, დადასტურებული უნარშეზღუდულობის პროგრესირება (CDP), და ნებისმიერი MRI აქტივობა (ან Gd-ჩამრთავი T1 დაზიანებები, ან ახალი ან მზარდი T2 დაზიანებები) სრული 96 კვირიანი მკურნალობის მანძილზე. ექსპლორაციული შედეგები დამყარებული იყო მთელ ITT პოპულაციაზე.

6 არაკონფირმაციული p-value; იერარქიული ტესტირების პროცედურა შეწყდა ენდპოინტის მიღწევამდე.

სურათი 1. Kaplan-Meier-ის გრაფიკი - დრო დადასტურებული უნარშეზღუდულობის პროგრესირების (CDP) დაწყებამდე, რომელიც გრძელდებოდა არანაკლებ 12 კვირის განმავლობაში, ნევროლოგიური გაუარესების საწყისი მოვლენით, რომელიც გამოვლინდა ორმაგი-ბრმა მკურნალობის პერიოდში (გაერთიანებული ITT პოპულაცია)*



* პრესპეციფიური შეჯამებული ანალიზი OPERA I და II.

არანაკლებ 12 კვირის მანძილზე შენარჩუნებული CDP-ის განვითარებამდე დროის პრესპეციფიური გაერთიანებული ანალიზის შედეგები (40% რისკის შემცირება ოკრევეუსის შემთხვევაში, შედარებით ინტერფერონ ბეტა-1ა-სთან, $p=0.0006$) მნიშვნელოვნად ემთხვეოდა შედეგებს, რომლებიც 24 კვირის მანძილზე მაინც აღინიშნებოდა (40% რისკის შემცირება ოკრევეუსის შემთხვევაში, შედარებით ინტერფერონი ბეტა-1ა-თან, $p=0.0025$).

პირველადად პროგრესირებადი გაფანტული სკლეროზი

ოკრევეუსის ეფექტურობა და უსაფრთხოება ასევე შესწავლილი იყო რანდომიზებულ, ორმაგ-ბრმა, პლაცებო-კონტროლირებად კლინიკურ კვლევაში პირველადად პროგრესირებადი გაფანტული სკლეროზის დროს (კვლევა WA25046). კვლევის დიზაინი და კვლევის პოპულაციის საბაზისო მახასიათებლები წარმოდგენილია ცხრილში 5. დემოგრაფიული და საბაზისო მახასიათებლები მკურნალობის ორივე ჯგუფში დაბალანსებული იყო. ოკრევეუსით ნამკურნალები პაციენტების ჯგუფში (ჯგუფი A), პაციენტები იღებდნენ 600 მგ-ს ყოველ 6 თვეში (2 x 300 მგ ი.ვ. ინფუზია, რომელთა შორის ინტერვალი იყო 2 კვირა). III ფაზის პირველადად პროგრესირებადი გაფანტული სკლეროზის მთელი კვლევის განმავლობაში პაციენტები იღებდნენ 600 მგ-ს ორი 300 მგ-იანი ინფუზიის სახით, რომლებიც ერთმანეთისაგან გამოყოფილი იყო ორკვირიანი ინტერვალით. 600 მგ-იანი ინფუზიები მორეციდივე გაფანტული სკლეროზის დროს და 2 x 300 მგ-იანი ინფუზიები პირველადად პროგრესირებადი გაფანტული სკლეროზის დროს ამქვეყნებდნენ ერთნაირ PK/PD პროფილს. ინფუზიასთან

დაკავშირებული რეაქციების IRR პროფილი ყოველი ინფუზიისას, ასევე, მსგავსი იყო იმის მიუხედავად, თუ როგორ ხდებოდა 600 მგ-ის მიწოდება - ერთი 600 მგ-იანი ინფუზიის თუ ორი, 2 კვირით ერთმანეთისაგან დაშორებული 300 მგ-იანი ინფუზიის სახით (იხ. ნაწილები 2.6 არასასურველი ეფექტები და 3.2 ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები), თუმცა, იმის გამო, რომ ინფუზიები ჯამში უფრო მეტჯერ ხორციელდებოდა, (2 x 300 მგ რეჟიმი), ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების შემთხვევები ამ დროს უფრო მეტი იყო. მაშასადამე, დოზა 1 -ის შემდეგ რეკომენდებულია ოკრევუსის შეყვანა ერთი 600 მგ-იანი ინფუზიის სახით (იხ. ცხრილი 1), ინფუზიების საერთო რიცხვის შემცირების მიზნით (პროფილაქტიკურად მეთილპრედნიზოლონის გამოყენების ფონზე) და ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების შემცირების მიზნით.

ცხრილი 5. კვლევის დიზაინი და საბაზისო მახასიათებლები კვლევაში WA25046

კვლევის სახელი	კვლევა WA25046	
კვლევის დიზაინი		
კვლევის პოპულაცია	პაციენტები პირველადად პროგრესირებადი გაფანტული სკლეროზის ფორმებით	
კვლევის ხანგრძლივობა	მოვლენით -განპირობებული (მინიმუმ 120 კვირა და 253 დადასტურებული უნარშეზღუდულობის პროგრესირების მოვლენა) დაკვირვების საშუალო დრო: ოკრევუსი 3.0წელი, პლაცებო 2.8 წელი	
ანამნეზი სკრინინგისას	ასაკი 18–55 წელი, EDSS 3.0-დან 6.5-მდე	
მკურნალობის ჯგუფები	ჯგუფი A: ოკრევუსი 600 მგ ჯგუფი B: პლაცებო, 2:1 რანდომიზაციით	
საბაზისო მახასიათებლები	ოკრევუსი 600 მგ (n=488)	პლაცებო (n=244)
საშუალო ასაკი (წლები)	44.7	44.4
გენდერული განაწილება (% კაცი/% ქალი)	51.4/48.6	49.2/50.8
საშუალო/გასაშუალოებული ხანგრძლივობა გაფანტული სკლეროზის სიმპტომების დაწყებიდან (წლები)	6.7/6.0	6.1/5.5
საშუალო/გასაშუალოებული დაავადების ხანგრძლივობა პირველადად პროგრესირებადი გაფანტული სკლეროზის დიაგნოსტიკიდან (წლები)	2.9/1.6	2.8/1.3
საშუალო EDSS	4.7	4.7

საკვანძო კლინიკური და მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიით დადასტურებული (MRI) ეფექტურობის შედეგები წარმოდგენილია ცხრილში 6 და სურათზე 2.

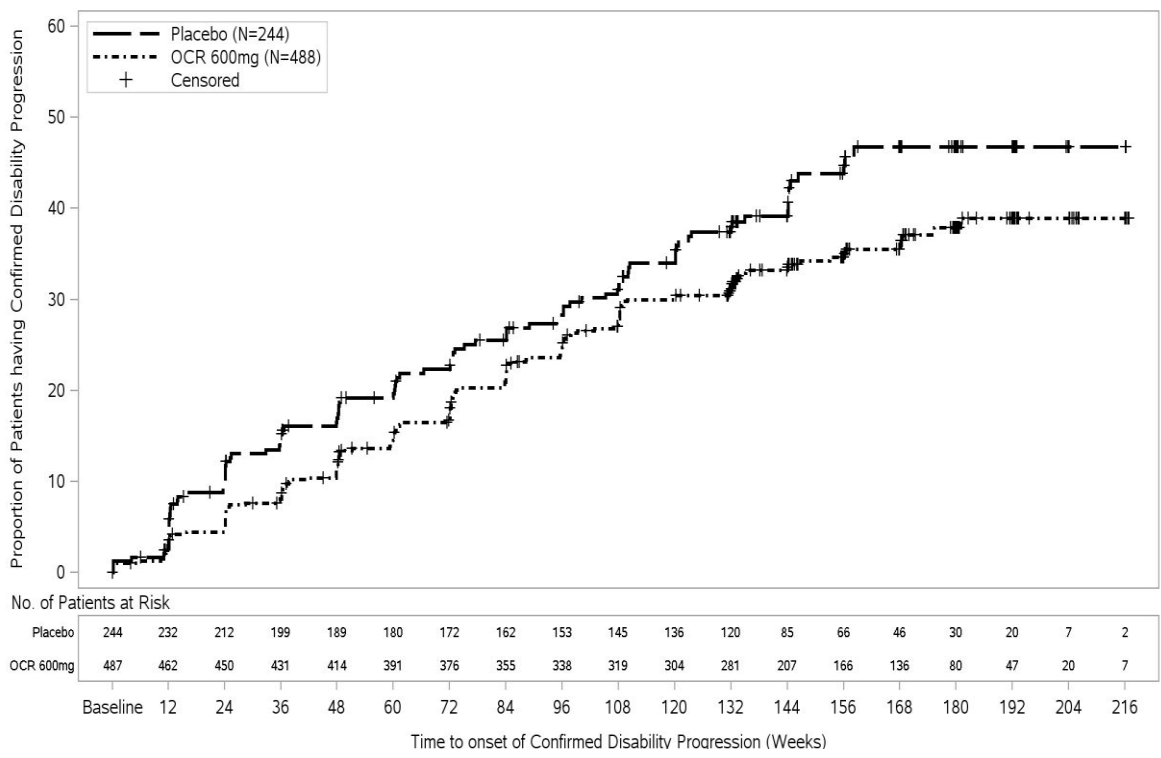
ცხრილი 6 ძირითადი კლინიკური და MRI საბოლოო წერტილები (ენდპოინტები) კვლევაში WA25046 (PPMS)

საბოლოო წერტილები (ენდპოინტები)	კვლევა 3 WA25046 (Oratorio)	
	ოკრევუსი 600 მგ (n=488)	პლაცებო (n=244)
კლინიკური ენდპოინტები		
პირველადი ეფექტურობის ენდპოინტი პროპორცია პაციენტების 12-	30.2%	34.0%

კვირაზე, დადასტურებული უნარშეზღუდულობის პროგრესირებით 1 (პირველადი ენდპოინტი)		
რისკის შემცირება	24% (p=0.0321)	
პროპორცია პაციენტების 24-კვირაზე, დადასტურებული უნარშეზღუდულობის პროგრესირებით1	28.3%	32.7%
რისკის შემცირება	25% (p=0.0365)	
პროცენტული ცვლილება 25 ნაბიჯის ტესტში საბაზისოდან 120-ე კვირამდე	38.9	55.1
სიარულის დროის პროგრესირების შედარებითი შემცირება	29.4% (p=0.0404)	
MRI ენდპოინტები		
ჰიპერინტენსიური დაზიანებების მოცულობის პროცენტული ცვლილება საბაზისოდან 120-ე კვირამდე	-3.4	7.4
	(p<0.0001)	
ტვინის მოცულობის პროცენტული ცვლილება 24-ე კვირიდან 120-ე კვირამდე	-0.902	-1.093
ტვინის მოცულობის კარგვის სისწრაფის შედარებითი შემცირება	17.5% (p=0.0206)	
ცხოვრების ხარისხი		
სასუალო ცვლილება საბაზისოდან SF-36 ფიზიკურ კომპონენტში	-0.731	-1.108
სხვაობა	0.377 (p=0.6034)	

1 განისაზღვრებოდა, როგორც მომატება ≥ 1.0 პუნქტით საბაზისო EDSS ქულიდან პაციენტებისათვის, რომელთა საბაზისო ქულა იყო 5.5 ან ნაკლები, ან ≥ 0.5 როდესაც საბაზისო ქულა იყო >5.5 . კაპლან-მეიერთ 120-ე კვირაზე.

სურათი 2 . კაპლან-მეიერის მრუდი- ასახავს დროს უნარშეზღუდულობის დადასტურებული პროგრესირების დაწყებიდან (CDP) , რომელიც შენარჩუნდა, სულ ცოტა, 12 კვირის მანძილზე. ამასთან, საწყისი მოვლენის ნევროლოგიური გაუარესება გამოვლენილი იყო მკურნალობის ორმაგ-ბრმა პერიოდში (I T T პოპულაცია)*.



* ამ ანალიზში ჩართულ ყველა პაციენტზე დაკვირვება მიმდინარეობდა სულ მცირე 120 კვირის მანძილზე. პირველადი ანალიზი ეფუძნება ყველა აღმოცენებულ მოვლენას.

3.1.3 იმუნოგენურობა.

გაფანტული სკლეროზის კვლევებში (WA21092, WA21093 and WA25046) მონაწილე პაციენტებს, დროის სხვადასხვა მონაკვეთში, უტარდებოდათ ტესტირება (საბაზისო ვიზიტზე და ყოველ 6 თვეში მკურნალობის შემდეგ, მთელი კვლევის განმავლობაში) წამლის საწინააღმდეგო ანტიგენებზე (ADAs). ოკრელიზუმაბით ნამკურნალები 1311 პაციენტიდან, 12-ს (~1%) აღენიშნა დადებითი მკურნალობით-ინდუცირებული ADAs, რომელთაგან 2 პაციენტს ჰქონდა გამანეიტრალებელი ანტისხეულები. მკურნალობით გამოწვეული ADAs როლი უსაფრთხოებასა და ეფექტურობაში ვერ შევასდება იმის გამო, რომ ოკრელიზუმთან ADA იშვიათად ასოცირდება. იმუნოგენურობის ანალიზის შედეგები მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული მრავალ ფაქტორზე, როგორცაა ანალიზის მეთოდის სენსიტიურობა და სპეციფიურობა, მეთოდოლოგია, ნიმუშის მომზადების წესი, ნიმუშის ალების დრო, თანხლები მედიკამენტები, და დაავადება. ამის გამო, ოკრელიზუმის მიმართ ADAs სიხშირის შედარება სხვა პროდუქტის მიმართ მათი გამომუშავების სიხშირესთან, შეცდომაში შემყვანი შეიძლება იყოს.

3.2 ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები

ოკრელიზუმის ფარმაკოკინეტიკა გაფანტული სკლეროზის კვლევებში აღწერილი იყო ორგანოფილიანიანი მოდელით, დროზე დამოკიდებული კლირენსით და PK პარამეტრებით, რომლებიც ტიპურია IgG1 მონოკლონური ანტისხეულებისათვის. კლირენსი და ცენტრალური მოცულობა განისაზღვრა როგორც 0.17 L/დღეში და 2.78 L, პერიფერიული მოცულობა და განყოფილებათაშორისი კლირენსი 2.68 L და 0.294 L/დღეში, და საწყისი დროზე დამოკიდებული კლირენსი 0.0489 L/დღეში, რომელიც იკლებდა ნახევრადგამოყოფით 33 კვირის მანძილზე. საერთო ექსპოზიცია (AUC 24-კვირიანი დოზირების ინტერვალით) იყო იდენტური 2 x 300 მგ პირველადად პროგრესირებადი გაფანტული სკლეროზის და 1 x 600 მგ მორეციდივე გაფანტული სკლეროზის კვლევებში, როგორც მოსალოდნელი იყო, რადგან გამოყენებული იყო იდენტური დოზები. მრუდის ქვეშ არე (AUC_T) 600 მგ ოკრელიზუმის მე-4 დოზის შემდეგ იყო 3510 μგ/მლ-დღე, ხოლო საშუალო მაქსიმალური კონცენტრაცია (C_{max}) იყო 212 მკგ/მლ მორეციდივე გაფანტული სკლეროზის (600 მგ ინფუზია) და 141 მკგ/მლ პირველადად პროგრესირებადი გაფანტული სკლეროზის (300 მგ ინფუზიები) შემთხვევებში. ტერმინალური ნახევრადდაშლის დრო იყო 26 დღე.

3.2.1 აბსორბცია

ოკრევუსის შეყვანა ხდება ინტრავენური (IV) ინფუზიით. სხვა მეთოდით შეყვანის შემსწავლელი კვლევები არ ჩატარებულა.

3.2.2 განაწილება

პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკა განსაზღვრავს განაწილების ცენტრალურ მოცულობას - 2.78 L. პერიფერიული მოცულობა და განყოფილებათაშორისი კლირენსი განისაზღვრა როგორც 2.68 L და 0.294 L/დღე.

3.2.3 მეტაბოლიზმი

ოკრევუსის მეტაბოლიზმი უშუალოდ შესწავლილი არ ყოფილა, რადგან ანტისხეულების ალაგება ხდება ძირითადად კატაბოლიზმით.

3.2.4 ელიმინაცია

კლირენსის კონსტანტა არის 0.17 L/დღეში, ხოლო საწყისი დროზე დამოკიდებული კლირენსი კი 0.0489 L, რაც იკლებს ნახევრადდაშლით 33 კვირაში. ტერმინალური ელიმინაციის ნახევრადდაშლის დრო არის 26 დღე.

3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციფიურ პოპულაციებში

ბავშვები

ბავშვებსა და მოზარდებში (<18 წლის) ოკრევუსის ფარმაკოკინეტიკის შემსწავლელი კვლევები არ ჩატარებულა.

ხანდაზმულები

ხანდაზმულებში (≥65 წლის) ოკრევუსის ფარმაკოკინეტიკის შემსწავლელი კვლევები არ ჩატარებულა.

თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება

ფორმალური ფარმაკოკინეტიკური კვლევები არ ჩატარებულა. კლინიკურ კვლევებში ჩართული იყვნენ პაციენტები თირკმლის ფუნქციის მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის დაქვეითებით და მათში ოკრევუსის ფარმაკოკინეტიკის ცვლილება არ გამოვლენილა.

ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება

ფორმალური ფარმაკოკინეტიკური კვლევები არ ჩატარებულა. კლინიკურ კვლევებში ჩართული იყვნენ პაციენტები ღვიძლის ფუნქციის მსუბუქი დაქვეითებით და მათში ოკრევუსის ფარმაკოკინეტიკის ცვლილება არ გამოვლენილა.

3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება

3.3.1 კანცეროგენობა

კანცეროგენობის კვლევები ჩატარებული არ ყოფილა, რადგან ოკრევუსის კანცეროგენობის შესწავლისათვის შესაფერისი ცხოველური და *in vitro* მოდელები არ არსებობს.

3.3.2 გენოტოქსიურობა

ოკრევუსის მუტაგენური პოტენციალის შესაფასებელი კვლევები არ ჩატარებულა. ოკრევუსის, როგორც ანტიგენის უშუალო მოქმედება დნმ-ზე ან სხვა ქრომოსომულ მასალაზე მოსალოდნელი არ არის.

3.3.3 ფერტილობის დაქვეითება

მამრ და მდედრ მაკაკებზე ჩატარებულმა ფერტილობის პრეკლინიკურმა კვლევებმა არ გამოავლინა რაიმე საფრთხე ადამიანებისათვის.

3.3.4 რეპროდუქციული ტოქსიურობა

არ არის ცნობილი შეიძლება თუ არა ოკრევისმა ორსული ქალის მიერ მისი მოხმარებისას დააზიანოს ნაყოფი, ან ახდენს თუ არა იგი გავლენას რეპროდუქციულ პოტენციალზე. მაკაკების ემბრიოფეტალური განვითარების კვლევებმა არ დააფიქსირა დედაზე ტოქსიური გავლენა, ტერატოგენობა ან ემბრიოტოქსიურობა ოკრევისის შეყვანისას დოზით 75/100 მგ/კგ (დატვირთვის დოზა/საკვლევი დოზა). რადგან I გნ მოლეკულები გადალახავენ პლაცენტის ბარიერს, ოკრევისი იწვევს ნამკურნალებ მაკაკებში ნაყოფის B-უჯრედების გადარბეზებას. პრე- და პოსტნატალური განვითარების კვლევებმა მაკაკებზე აჩვენა, რომ ოკრევისის შეყვანა (15/20 და 75/100 მგ/კგ დატვირთვის/საკვლევი დოზებით, რაც შეესაბამება ადამიანის ექვივალენტურ 3000 მგ-ს [დაახლოებით 5 × კლინიკური დოზა] და 15,000 მგ-ს [დაახლოებით 25 × კლინიკური დოზა], შესაბამისად) ასოცირდებოდა გლომერულოპათიასთან (7/24 ცხოველი), ლიმფოიდური ფოლიკულების წარმოქმნასთან ძვლის ტვინში (9/24 ცხოველი), და ლიმფოპლაზმოციტური ანთების განვითარებასთან თირკმლებში (2/24 ცხოველი). ახალშობილების ტესტიკულების წონა იყო მნიშვნელოვნად დაქვეითებული 75/100 მგ/კგ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. კვლევაში იყო სიკვდილის ორი შემთხვევა (2/24), ერთი ნაადრევი დაბადების და ოპორტუნისტული ინფექციის გამო, ხოლო მეორე მასტიტის მქონე დედისგან შობილი, ინფექციური მენინგოენცეფალიტის გამო, რომელიც აზიანებდა ნათხემს. ორივე ნეონატალური ინფექცია პოტენციურად პირობადებული იყო B-უჯრედების დეპლაციით. ოკრევისით ექსპოზირებული მდედრი ცხოველების შთამომავლობას პოსტნატალურ პერიოდში აღენიშნებოდა B-უჯრედების გადარბეზებული პოპულაცია. ლაქტაციის პერიოდში რძეში აღმოჩენილი იქნა ოკრევისის გაზომვადი რაოდენობა (დაახლოებით 0.2% პლაზმაში სტაბილური მდგომარეობის ეტაპზე) (იხ. ნაწილი 2.5.3 ლაქტაცია).

3.3.5 სხვა

პრეკლინიკურმა კვლევებმა არ გამოავლინეს რაიმე სპეციფიური საფრთხე ადამიანებისათვის, უსაფრთხო ფარმაკოლოგიის კონვენციური, მწვავე და განმეორებითი დოზირების ტოქსიურობის კვლევების საფუძველზე.

4 ფარმაცევტული მახასიათებლები

4.1 შენახვა

ფლაკონები

ფლაკონები შეინახეთ 2-8° C ტემპერატურაზე.

ფლაკონები შეინახეთ თავისივე კოლოფით, სინათლის გავლენისაგან დასაცავად.

არ გაყინოთ. არ შეანჯღრიოთ.

შენახვის ვადა

ლოკალური რეგისტრაციის თანახმად

ამ მედიკამენტის გამოყენება არ შეიძლება კოლოფზე მითითებული შენახვის ვადის თარიღის (EXP) გასვლის შემდეგ.

ინტრავენური ინფუზიისათვის დამზადებული ხსნარის შენახვის ვადა

დამზადებული საინფუზიო ხსნარის გამოყენება უნდა მოხდეს დაუყოვნებლივ.

თუ გამოყენება დაუყოვნებლივ არ მოხდა, მისი შენახვა შეიძლება 24 საათამდე დროის მანძილზე 2-8° C ტემპერატურაზე, ან 8 საათამდე დროის მანძილზე ოთახის ტემპერატურაზე.

იმ შემთხვევაში, თუ ი.ვ. ინფუზიის დასრულება ერთ დღეში არ მოხერხდა, დარჩენილი ხსნარი უნდა განადგურდეს.

4.2 გამოყენების, მოხმარების და განადგურების სპეციალური ინსტრუქციები

ოკრევისი უნდა მომზადდეს ჯანდაცვის პროფესიონალის მიერ, ასეპტიკის წესების დაცვით.

პროდუქტი არ შეიცავს კონსერვანტებს და განკუთვნილია ერთჯერადი გამოყენებისათვის.

ოკრევისი შეიძლება შეიცავდეს წვრილ გამჭვირვალე, ან ბრჭყვიალა ნაწილაკებს, რაც ასოცირდება ოპალესცენტურობასთან. არ გამოიყენოთ ხსნარი, თუ მას შეცვლილი აქვს ფერი, ან შეიცავს არადამახასიათებელ ნალექს.

ოკრევისის განზავება უნდა მოხდეს უშუალოდ ინფუზიის წინ. ოკრევისის ინტრავენური საინფუზიო ხსნარის მომზადება ხდება წამლის შეყვანით 0,9% -იანი ნატრიუმის ქლორიდის საინფუზიო პაკეტში (300 მგ/250 მლ ან 600 მგ/500 მლ), წამლის საბოლოო კონცენტრაციის მიღებამდე, რაც შეადგენს 1.2 მგ/მლ.

დამზახებული ხსნარის ინფუზია უნდა მოხდეს გადასხმის სისტემის საშუალებით, რომელიც აღჭურვილია 0.2 ან 0.22 მიკრონიანი შიდა ფილტრით. ინტრავენური ინფუზიის დაწყებამდე საინფუზიო პაკეტი უნდა იყოს ოთახის ტემპერატურაზე.

შეუთავსებლობა

არ დაფიქსირებულა შეუთავსებლობა ოკრეჯუსსა და პოლივინილქლორიდის (PVC) ან პოლიოლეფინის (PO) პაკეტებსა და ინტრავენურ საინფუზიო სისტემებს შორის.

არ გამოიყენოთ სხვა გამხსნელები ოკრეჯუსის განსაზღვებლად, რადგან მათი გამოყენება შესწავლილი არ არის..

გამოუყენებელი/ვადაგასული მედიკამენტების განადგურება

წამლების გარემოში მოხვედრა მინიმუმამდე უნდა იყოს დაყვანილი. მედიკამენტების გადაგდება არ შეიძლება ნარეცხ წყალთან ერთად ან სახლის ნაგავთან ერთად. გამოიყენეთ სპეციალური „შესაგროვებელი სისტემები“, თუ თქვენს რეგიონში ისინი მისაწვდომია.

უნდა იყოს მკაცრად დაცული შპრიცების და სხვა მახვილი სამედიცინო ხელსაწყოების განადგურების შემდეგი წესები:

- ნემსების და შპრიცების განმეორებითი გამოყენება აკრძალულია.
- მოათავსეთ ყველა ნემსი და შპრიცი ბასრი საგნების კონტეინერში (გაჩხვლეტისადმი მდგრადი ერთჯერადი კონტეინერი).

ყველა გამოუყენებელი სამედიცინო პროდუქტი ან ნარჩენი უნდა განადგურდეს ადგილობრივად დადგენილი წესების შესაბამისად.

4.3 შეფუთვა

ფლაკონი 300 მგ/10 მლ 1

მედიკამენტი: შეინახეთ ბავშვებისთვის მიუწვდომელ ადგილას

განახლებულია: იანვარი 2018

Made for F. Hoffmann–La Roche Ltd, Basel, Switzerland

by Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany