

ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ОКРЕВУС® (ОКРЕЛІЗУМАБ)

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для окрелізумабу. В ПУР наведена детальна інформація щодо важливих ризиків при застосуванні окрелізумабу, яким чином ці ризики можуть бути мінімізовані, і яким чином можливо отримати більше інформації про ризики та відсутню інформацію при застосуванні окрелізумабу (відсутня інформація).

В короткій характеристиці лікарського засобу (КХЛЗ) та в інструкції для медичного застосування для окрелізумабу наведена необхідна інформація для медичних працівників та пацієнтів щодо застосування окрелізумабу.

Це резюме ПУР для окрелізумабу слід читати у контексті всієї цієї інформації, включаючи звіт з оцінки та резюме, що викладено доступною мовою, які є частиною європейського публічного звіту з оцінки (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни до чинних версій документів будуть включені в оновлення ПУР для окрелізумабу.

I. ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТА ДЛЯ ЧОГО ВІН ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ

Окрелізумаб зареєстрований для лікування рецидивуючої та первинно прогресуючої форм розсіяного склерозу. Препарат містить окрелізумаб у якості діючої речовини та вводиться внутрішньовенно.

Детальнішу інформацію про оцінку користі застосування окрелізумабу див. у EPAR для окрелізумабу, у тому числі в резюме, що викладено доступною мовою, яке знаходиться на веб-сайті Європейського агентства по лікарським засобам (EMA), на сторінці для даного лікарського засобу. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocrevus>

II. РИЗИКИ, ПОВ'ЯЗАНІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ АБО ПОДАЛЬШОГО ОПИСУ РИЗИКІВ

Нижче зазначені важливі ризики окрелізумабу, а також запропоновані заходи для мінімізації цих ризиків та пропоновані дослідження для подальшого вивчення ризиків окрелізумабу.

Заходами по мінімізації ризиків, ідентифікованих для лікарського засобу, можуть бути:

- Специфічна інформація, така як застереження, запобіжні заходи, та поради щодо правильного застосування, наведені в інструкції для медичного застосування та КХЛЗ для медичних працівників та пацієнтів;
- Важливі поради, що вказані на упаковці лікарського засобу;

- Затверджений розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці, яка вибрана щоб переконатися у тому, що препарат застосований правильно;
- Рецептурний статус – спосіб, яким лікарський засіб розповсюджений серед пацієнтів (тобто за рецептом чи без рецепту), що може допомогти мінімізувати його ризики.

Разом ці заходи складають рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Додатково до цих заходів безперервно відбувається збір та регулярний аналіз інформації про побічні реакції, у тому числі оцінка періодично оновлюваного звіту з безпеки, таким чином можуть здійснені негайні заходи відповідним чином. Ці заходи складають рутинні заходи з фармаконагляду.

Якщо важлива інформація, яка може впливати на безпеку застосування окреліумабу, є відсутньою, ця інформація зазначена нижче як «відсутня інформація».

II.A ПЕРЕЛІК ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ ТА ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Важливі ризики при застосуванні окреліумабу – це ризики, для яких необхідні спеціальні заходи з управління ризиками з метою подальшого вивчення або мінімізації ризику, для безпечного застосування препарату. Важливі ризики можуть бути розцінені як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики – це проблеми, для яких наявні достатні докази зв'язку із застосуванням окреліумабу. Потенційні ризики – це проблеми, для яких зв'язок із даним лікарським засобом є можливим на основі наявних даних, однак цей зв'язок ще не є встановленим і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація – це інформація з безпеки лікарського засобу, яка на даний час відсутня, і яку потрібно зібрати (тобто при довготривалому застосуванні лікарського засобу).

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	<ul style="list-style-type: none"> • Інфузійні реакції • Інфекції • Порушення відповіді на імунізацію
Важливі потенційні ризики	<ul style="list-style-type: none"> • Злоякісні новоутворення, включаючи рак молочної залози • Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія
Відсутня інформація	<ul style="list-style-type: none"> • Безпека застосування при вагітності та годуванні груддю • Довгострокова безпека лікування окреліумабом • Безпека окреліумабу після застосування інших імуносупресивних/імуномодуючих лікарських

	<p>засобів, що модифікують перебіг захворювання, окрім препаратів Авонекс, Бетаферон, Копаксон або Ребіф</p> <ul style="list-style-type: none"> • Безпека застосування у дітей
--	---

II.В РЕЗЮМЕ ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ

Важливі ідентифіковані ризики – інфузійні реакції	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Клінічні дослідження окреліумабу: WA21092, WA21093, WA25046, WA21493, BN29739, MN30035, MA30005, WA20494, WA20495, WA20496, WA20497, WA18230, ACT2847g, GA00931, JA21963, JA22003, WA20499, WA20500, BO18414 та піддослідження MA30143.
Фактори ризику та групи ризику	<p>Реакції, пов'язані з інфузією окреліумабу, найчастіше виникають під час першої інфузії у пацієнтів, яким раніше не проводили інфузії такого типу.</p> <p>У пацієнтів, які отримують окреліумаб, ризик інфузійних реакцій зменшувався на 2 рази або більше перед пероральним застосуванням антигістамінного препарату та метилпреднізолону перед інфузією, у порівнянні із застосуванням лише метилпреднізолону (за винятком дози 1, інфузії 2). Як виявилось, додавання анальгетика/антипіретика до перорального гістамінного препарату не має додаткової користі.</p> <p>Інтервали між дозуванням окрім кожні 6 місяців системним чином не вивчалися у пацієнтів з розсіяним склерозом і невідомо, чи введення препарату пізніше ніж через 6 місяців буде асоціюватися з підвищеною вірогідністю інфузійних реакцій, окрім тих, що спостерігалися при першій інфузії.</p> <p>Низьке число пацієнтів з антитілами до лікарського засобу, індукованими лікуванням, не дозволяє оцінити вплив антитіл до лікарського засобу на частоту та інтенсивність інфузійних реакцій.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні повідомлення про ризик: Розділ 4.2 КХЛЗ для країн ЄС «Спосіб застосування та дози» Розділ 4.4 КХЛЗ для країн ЄС «Особливості застосування» Розділ 4.8 КХЛЗ для країн ЄС «Побічні реакції»</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Слід розглянути питання про відкладення антигіпертензивного лікування за 12 годин до початку та протягом усього часу проведення кожної інфузії окреліумабу. • Слід провести премедикацію (метилпреднізолон або еквівалентний кортикостероїд та антигістамінний препарат) з метою зменшення частоти виникнення і тяжкості інфузійних реакцій. Можна також розглянути питання про призначення додатково жарознижувальних засобів. • Для терапії тяжких реакцій, таких як тяжкі інфузійні реакції та/чи алергічні реакції до окреліумабу або будь-якої з допоміжних речовин цього препарату повинні бути наявні відповідні ресурси. • За пацієнтами слід спостерігати на предмет будь-яких симптомів інфузійних реакцій протягом щонайменше однієї години після завершення інфузії окреліумабу. Лікарям слід попередити пацієнтів, що інфузійні реакції можуть виникнути протягом 24 годин після інфузії. <p>Див. розділ 4.2 КХЛЗ для країн ЄС (Спосіб застосування та дози) та розділ 4.4 (Особливості застосування) щодо детальної інформації.</p> <p>Інші заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</p> <p>Рецептурний статус препарату: Окреліумаб є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту.</p> <p>У розділі 4.2 КХЛЗ для країн ЄС зазначено: лікування препаратом Окревус® повинне розпочинатися та здійснюватися під наглядом спеціалізованих лікарів, які мають досвід в діагностиці та лікуванні неврологічних захворювань та мають доступ до належної медичної допомоги для лікування тяжких реакцій, таких як серйозні інфузійні реакції.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Відсутні.
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду: Відсутні.</p> <p>Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.</p>

Важливі ідентифіковані ризики – інфекції	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Клінічні дослідження окреліумабу: WA21092, WA21093, WA25046, WA21493, BN29739, MN30035, MA30005, WA20494, WA20495, WA20496, WA20497, WA18230, ACT2847g, GA00931, JA21963, JA22003, WA20499, WA20500, BO18414.
Фактори ризику та групи ризику	<p>Можливий підвищений ризик інфекції, асоційованої з попереднім застосуванням інших засобів, що модифікують перебіг розсіяного склерозу. Існує лише обмежений досвід за даними застосування окреліумабу в клінічних дослідженнях, оскільки застосування у пацієнтів, які були переведені з лікування інтерфероном на окреліумаб, а даний час є обмеженим, і оскільки в основних клінічних дослідженнях окреліумабу не дозволялося застосування ряду інших лікарських засобів, які модифікують перебіг розсіяного склерозу (тобто будь-якої попередньої терапії алемтузумабом або теріфлюномідом, лікування наталіумабом протягом 24 місяців до скринінгу, лікування фінголімодом протягом 6 місяців до скринінгу). Безпека застосування окреліумабу після застосування інших лікарських засобів, які модифікують перебіг розсіяного склерозу, окрім бета-інтерферонів та глатирамеру ацетату, є відсутньою інформацією.</p> <p>Попередня або супутня терапія, яка впливає на імунну систему, зокрема хіміотерапія, імуносупресивна терапія або інші лікарські засоби, які застосовуються для лікування розсіяного склерозу, можуть бути важливими сприяючими факторами. Був виконаний пошуковий аналіз з метою ідентифікувати прогностичні фактори ризику або фактори ризику, які виникли під час лікування, для інфекцій та серйозних інфекцій. Фактори ризику для серйозних інфекцій вивчалися лише для ревматоїдного артрити, оскільки в дослідженнях розсіяного склерозу кількість подій була надто низькою. Дані, отримані за результатами оцінки пацієнтів з ревматоїдним артритом, свідчать, що лікування окреліумабом може підвищити ризик серйозних інфекцій у пацієнтів з країн Азії, які отримують довгострокове лікування кортикостероїдами, зокрема при застосуванні окреліумабу у дозі 1000 мг. Однак ці спостереження не досягли статистичної значимості і регіон країн Азії, який не може корелювати з азіатською національністю, низькою масою тіла, а також з посиленням лікування препаратом. В популяції пацієнтів з розсіяним склерозом, в якій пацієнти отримували лікування окреліумабом в режимі монотерапії, не спостерігалось дисбалансу у виникненні серйозних інфекцій. Слід відмітити, в програмі клінічних досліджень розсіяного склерозу досліджувана популяція отримувала лише з перервами кортикостероїди з метою симптоматичного лікування рецидиву і ця популяція включала дуже</p>

	<p>низьке число пацієнтів з азіатських країн, при цьому в країнах Азії клінічних центрів не було.</p> <p>В дослідженнях розсіяного склерозу середній рівень та медіана рівня нейтрофілів (різновид лейкоцитів) під час терапії окрелізумабом не змінились. Найчастішими випадками були нейтропенія (низьке число нейтрофілів) Ступеню 1 (легкий) та 2 (середній) без наявності будь-якого взаємозв'язку з часом, який би асоціювався з інфекціями.</p> <p>Терапія антитілами до CD20 може запустити реактивацію вірусу гепатиту В у пацієнтів з анамнезом інфекції, спричиненої вірусом гепатиту В. Однак, про такі реакції не повідомлялося у пацієнтів з розсіяним склерозом, які отримували лікування окрелізумабом. Подібним чином, імуномодулююча терапія може запустити реактивацію прихованої інфекції, спричиненої вірусом герпесу, у пацієнтів, які в минулому мали герпетичну інфекцію.</p>
<p>Заходи з мінімізації ризику</p>	<p>Рутинні повідомлення про ризик: Розділ 4.3 КХЛЗ для країн ЄС «Протипоказання» Розділ 4.4 КХЛЗ для країн ЄС «Особливості застосування» Розділ 4.8 КХЛЗ для країн ЄС «Побічні реакції»</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Перед введенням окрелізумабу слід виключити активну інфекцію так як інфузію слід відкласти у пацієнтів з активною інфекцією до розрешення інфекційного процесу. • Рекомендується перевірити імунний статус пацієнта до початку введення препарату, і не слід лікувати пацієнтів з тяжким імунодефіцитом. • Лікарям слід здійснити невідкладні заходи щодо пацієнтів, у яких виникла пневмонія (інфекція легень), оскільки у таких пацієнтів може бути підвищений ризик виникнення аспіраційної пневмонії (різновид запалення легень, спричинений потраплянням в легені вмісту шлунку чи ротової порожнини) та тяжкої пневмонії у пацієнтів, які отримують лікування окрелізумабом. • Слід провести скринінгове обстеження щодо ВГВ у всіх пацієнтів до початку лікування окрелізумабом відповідно до локальних протоколів. Не слід застосовувати окрелізумаб пацієнтам з активним ВГВ. Пацієнтам, які мають позитивний результат серологічних досліджень (діагностика сироватки крові), або пацієнтам, які є носіями ВГВ, слід проконсультуватись зі спеціалістами по захворюванням печінки до початку лікування. Таких пацієнтів слід спостерігати та лікувати згідно з локальними медичними стандартами для попередження реактивації гепатиту В.

	<ul style="list-style-type: none"> • Інформацію щодо прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (дуже рідка інфекція головного мозку, що загрожує життю) див. в описанні відповідного ризику. <p>Див. розділ 4.3 КХЛЗ для країн ЄС (Протипоказання) та розділ 4.4 (Особливості застосування) щодо детальної інформації.</p> <p>Інші заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</p> <p><i>Рецептурний статус препарату:</i> Окрелізумаб є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду: дослідження VA39730, дослідження WA40404</p> <p>Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.</p>

Важливі ідентифіковані ризики – Порушення відповіді на імунізацію	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Клінічні дослідження окрелізумабу: WA21092, WA21093, WA25046, WA21493, BN29739, MN30035, MA30005, WA20494, WA20495, WA20496, WA20497, WA18230, ACT2847g, GA00931, JA21963, JA22003, WA20499, WA20500, BO18414.
Фактори ризику та групи ризику	Субпопуляції з найбільшим ризиком розвитку інфекційних захворювань, які можливо попередити за допомогою імунізації, включають осіб літнього віку, осіб з ослабленим імунітетом та маленьких дітей.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні повідомлення про ризик: Розділ 4.3 КХЛЗ для країн ЄС «Протипоказання» Розділ 4.4 КХЛЗ для країн ЄС «Особливості застосування» Розділ 4.5 КХЛЗ для країн ЄС «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» Розділ 4.8 КХЛЗ для країн ЄС «Побічні реакції»</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лікарям слід перевірити статус імунізації пацієнтів, для яких розглядається питання про призначення лікування окрелізумабом,

	<p>оскільки пацієнтам, яким необхідна вакцинація, слід завершити імунізацію щонайменше за 6 тижнів до початку лікування окрелізумабом.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Немовлят, матері яких отримували окрелізумаб під час вагітності, слід моніторити на предмет деплеції В-клітин (зменшення числа білих клітин крові, що може відігравати ключову роль у відповіді імунної системи) і вакцинацію живими та живими ослабленими вакцинами (ослабленими або зміненими таким чином, щоб не викликати хвороби) слід відкласти до нормалізації рівня В-клітин. • Після введення неживих вакцин немовлятам, матері яких отримували окрелізумаб під час вагітності, слід перевірити титри відповіді на вакцинацію щоб встановити, чи у немовлят досягнута захисна імунна відповідь. Безпеку і час проведення вакцинації слід обговорити з лікарем немовляти. <p>Див. розділ 4.4 КХЛЗ для країн ЄС (Особливості застосування) та розділ 4.6 (Застосування у жінок репродуктивного віку, у період вагітності або годування груддю) щодо детальної інформації.</p> <p>Інші заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</p> <p>Рецептурний статус препарату: Окрелізумаб є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Відсутні.
<p>Додаткові заходи з фармаконагляду</p>	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду: Дослідження BN29739.</p> <p>Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.</p>

Важливі потенційні ризики – Злоякісні новоутворення, включаючи рак молочної залози	
<p>Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом</p>	<p>Клінічні дослідження окрелізумабу: WA21092, WA21093, WA25046, WA21493, BN29739, MN30035, MA30005, WA20494, WA20495, WA20496, WA20497, WA18230, ACT2847g, GA00931, JA21963, JA22003, WA20499, WA20500, BO18414.</p>

<p>Фактори ризику та групи ризику</p>	<p>В доклінічних дослідженнях з безпеки (дослідженнях на тваринах) окрелізумабу, не були ідентифіковані фактори ризику, які б могли вважатися прогностичними щодо розвитку злоякісних новоутворень (наприклад, хронічне запалення, незвична проліферація клітин або дисплазія).</p> <p>В клінічних дослідженнях окрелізумабу не були ідентифіковані фактори ризику щодо розвитку злоякісних новоутворень, у тому числі раку молочної залози, специфічних для популяції з розсіяним склерозом. Немає даних, що переведення з лікування іншими засобами, що модифікують перебіг захворювання, підвищує ризик раку.</p>
<p>Заходи з мінімізації ризику</p>	<p>Рутинні повідомлення про ризик: Розділ 4.3 КХЛЗ для країн ЄС «Протипоказання» Розділ 4.4 КХЛЗ для країн ЄС «Особливості застосування» Розділ 5.3 КХЛЗ для країн ЄС «Доклінічні дані з безпеки»</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику: Пацієнтів необхідно запитати, чи у них є активні злоякісні захворювання, чи вони активно спостерігаються з приводу злоякісного захворювання, або мають відомий фактор ризику злоякісного новоутворення, оскільки пацієнтів з відомим активним злоякісним новоутворенням не слід лікувати окрелізумабом. Слід оцінити співвідношення користь-ризик для кожного пацієнта з відомими факторами ризику злоякісних новоутворень та пацієнтів, які активно спостерігаються з приводу злоякісного новоутворення. Пацієнтів слід проінструктувати дотримуватися стандартного скринінгу на рак молочної залози згідно з локальними керівництвами.</p> <p>Див. розділ 4.3 КХЛЗ для країн ЄС (Протипоказання) та розділ 4.4 (Особливості застосування) щодо детальної інформації.</p> <p>Інші заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</p> <p>Рецептурний статус препарату: Окрелізумаб є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.</p>

Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду: Дослідження ВА39730, дослідження WA40404</p> <p>Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.</p>
-----------------------------------	---

Важливі потенційні ризики – Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Клінічні дослідження окреліумабу: WA21092, WA21093, WA25046, WA21493, BN29739, MN30035, MA30005, WA20494, WA20495, WA20496, WA20497, WA18230, ACT2847g, GA00931, JA21963, JA22003, WA20499, WA20500, BO18414.
Фактори ризику та групи ризику	<p>Первинна інфекція або реактивація вірусу Джона Канінгема (JC), який є вірусом поліоми, що знаходиться у прихованій формі приблизно у 50% хворих на розсіяний склероз, і може спричинити дуже рідку вірусну інфекцію головного мозку, що загрожує життю, яка називається прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія. Хоча в клінічних дослідженнях окреліумабу не були ідентифіковані випадки ПМЛ, вірусна інфекція JC, яка призводила до ПМЛ, спостерігалася у пацієнтів, які отримували лікування іншими антитілами до CD20, та асоціювалася з факторами ризику (зокрема, популяція пацієнтів, така як інфіковані вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), пацієнти з онкологічним захворюванням або після трансплантації органу, або пацієнти на політерапії імуносупресантами). На сьогоднішній день специфічні фактори ризику для моноклональних антитіл до CD20 не були ідентифіковані (наприклад, тривале застосування), окрім відомих факторів ризику, асоційованих з імуносупресивною терапією, описаною вище.</p> <p>Основним фактором ризику ПМЛ у пацієнтів з розсіяним склерозом є попереднє застосування наталіумабу. Ризик ПМЛ найнижчий серед пацієнтів з негативним результатом визначення антитіл вірусу JC і найвищий – у пацієнтів, у яких виявлені антитіла до вірусу JC, які отримували імуносупресанти до початку лікування наталіумабом, а також у пацієнтів, які отримували терапію наталіумабом протягом 25 - 48 місяців. Ризик ПМЛ зростає із збільшенням числа інфузій наталіумабу у пацієнтів до трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (процедура, при якій пацієнт отримує кровотворні стовбурові клітини [клітини, з яких розвиваються усі клітини крові] від генетично подібного, однак не ідентичного, донора), також може спостерігатися підвищений ризик. Нещодавно Європейське агентство по лікарським засобам (ЕМА) оновило рекомендації по мінімізації ризику ПМЛ при застосуванні наталіумабу. В</p>

	<p>нових рекомендаціях підкреслюється, що у пацієнтів, які не отримували імуносупресанти до початку лікування наталізумабом, рівень антитіл до вірусу JC пов'язаний із рівнем ризику ПМЛ. Комітет з оцінки ризиків з фармаконагляду (PRAC) дійшов до висновку, що пацієнти з високим рівнем антитіл, які не отримували імуносупресанти до лікування наталізумабом, і які отримували лікування наталізумабом більше ніж 2 роки, вважаються такими, що мають підвищений ризик ПМЛ. Механізм, через який наталізумаб підвищує ризик ПМЛ, є невідомим, однак можливо це відбувається у результаті зміни спрямованої міграції лімфоїдних клітин, які є носіями латентного вірусу JC, зниження імунного нагляду або поєднання цих процесів.</p>
<p>Заходи з мінімізації ризику</p>	<p>Рутинні повідомлення про ризик: Розділ 4.4 КХЛЗ для країн ЄС «Особливості застосування»</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику: Лікарі повинні проявляти пильність щодо ранніх ознак та симптомів прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (дуже рідка вірусна інфекція головного мозку, що загрожує життю), які можуть включати першу появу чи загострення неврологічних ознак чи симптомів (таких як провали в пам'яті, проблеми мислення, труднощі ходьби, втрата зору, зміни в способі спілкування).</p> <p>При підозрі на ПМЛ введення окрелізумабу слід відкласти. Слід розглянути питання про обстеження, включаючи МРТ-сканування (бажано з використанням контрасту), та порівняти з результатами МРТ до лікування, підтверджуючий аналіз цереброспінальної рідини на ДНК вірусу Джона Канінгема (JC) та повторне неврологічне обстеження. При підтвердженні діагнозу ПМЛ лікування слід припинити назавжди. Як і при інших активних інфекціях, активний ПМЛ є протипоказанням для лікування окрелізумабом.</p> <p>Див. розділ 4.3 КХЛЗ для країн ЄС (Протипоказання) та розділ 4.4 (Особливості застосування) щодо детальної інформації.</p> <p>Інші заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</p> <p>Рецептурний статус препарату: Окрелізумаб є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту.</p>

	<p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду: Дослідження ВА39730</p> <p>Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.</p>

Відсутня інформація – Безпека застосування при вагітності та годуванні груддю	
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні повідомлення про ризик: Розділ 4.4 КХЛЗ для країн ЄС «Особливості застосування» Розділ 4.6 КХЛЗ для країн ЄС «Застосування у жінок репродуктивного віку, у період вагітності або годування груддю» Розділ 5.3 КХЛЗ для країн ЄС «Доклінічні дані з безпеки»</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Жінок дітородного віку слід проінформувати про необхідність застосування контрацепції під час лікування окрелізумабом та протягом 12 місяців після останньої інфузії окрелізумабу. • Інформацію щодо заходів, необхідних у випадку, коли матір немовляти отримувала окрелізумаб під час вагітності, будь-ласка див. описання ризику «Порушення відповіді на імунізацію». • Жінкам дітородного віку слід порадити припинити годування груддю під час лікування окрелізумабом. <p>Див. розділ 4.4 КХЛЗ для країн ЄС (Особливості застосування) та розділ 4.6 (Застосування у жінок репродуктивного віку, у період вагітності або годування груддю) щодо детальної інформації.</p> <p>Інші заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування: Рецептурний статус препарату: Окрелізумаб є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: Дослідження ВА39732

	Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.
--	---

Відсутня інформація – Довгострокова безпека лікування окрелізумабом	
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні повідомлення про ризик: Відсутні.</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику: Відсутні.</p> <p>Інші заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</p> <p>Рецептурний статус препарату: Окрелізумаб є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду: Дослідження VA39730, дослідження WA40404</p> <p>Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.</p>

Відсутня інформація – Безпека окрелізумабу після застосування інших імуносупресивних/імуномодуючих лікарських засобів, що модифікують перебіг захворювання, окрім препаратів Авонекс, Бетаферон, Копаксон або Ребіф	
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні повідомлення про ризик: Розділ 4.4 КХЛЗ для країн ЄС «Особливості застосування»</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> Слід виявляти обережність при початку лікування окрелізумабом після застосування імуносупресивних препаратів, що модифікують перебіг РС (окрім глатиремеру ацетату або бета-інтерферонів) і також слід враховувати потенційну можливість перекриття фармакодинамічних ефектів. Рекомендується перевірити імунний

	<p>статус пацієнта перед початком лікування окрелізумабом, оскільки не слід лікувати пацієнтів з тяжким ослабленням імунної системи (тобто пацієнтів з низьким числом білих клітин крові чи білків крові).</p> <p>Див. розділ 4.4 (Особливості застосування) щодо детальної інформації.</p> <p>Інші заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</p> <p>Рецептурний статус препарату: Окрелізумаб є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду: Дослідження ВА39730, WA40404</p> <p>Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.</p>

Відсутня інформація – Безпека застосування у дітей	
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні повідомлення про ризик: Розділ 4.2 КХЛЗ для країн ЄС «Спосіб застосування та дози»</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику: Відсутні.</p> <p>Інші заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</p> <p>Рецептурний статус препарату: Окрелізумаб є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: Відсутні.

	Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.
--	---

II.C ПЛАН ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОЇ РОЗРОБКИ

II.C.1 Дослідження, які є умовами реєстрації лікарського засобу

Немає досліджень, які є умовами реєстрації даного лікарського засобу або специфічних зобов'язань щодо окрелізумабу.

II.C.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційної розробки

Коротка назва дослідження: VA39730 – довгострокове спостереження пацієнтів з розсіяним склерозом, які отримували лікування окрелізумабом.

Мета дослідження:

Основна мета дослідження:

- Оцінити частоту розвитку серйозних небажаних явищ (загальну та за типом PC), включаючи злоякісні новоутворення та серйозні інфекції, після лікування окрелізумабом у пацієнтів з розсіяним склерозом.

Вторинна мета дослідження:

- Порівняти частоту кожної серйозного небажаного явища у пацієнтів з рецидивуючим розсіяним склерозом, які отримували лікування окрелізумабом, і пацієнтами з рецидивуючим розсіяним склерозом, які отримували інші схвалені лікарські засоби, що модифікують перебіг захворювання (хворобо-модифікуючі препарати; в цілому та за окремими хворобо-модифікуючими препаратами, якщо це можливо), в межах одного джерела даних.

Якщо є достатньо даних, дослідницька мета даного дослідження полягає у порівнянні профілю безпеки пацієнтів з первинним прогресуючим розсіяним склерозом, які отримували лікування окрелізумабом, із профілем безпеки пацієнтів з первинним прогресуючим розсіяним склерозом, які не отримували будь-які лікарські засоби, що модифікують перебіг захворювання.

Коротка назва дослідження: VA39732 – Багатоджерельне моніторингове дослідження результатів вагітності та застосуванням у немовлят у жінок з розсіяним склерозом, що проходили лікування окрелізумабом.

Мета дослідження:

Основна мета дослідження:

- Оцінити частоту окремих несприятливих результатів вагітності у жінок з розсіяним склерозом, що отримували лікування окрелізумабом під час визначеного вікна експозиції (наприклад, спонтанні аборти, мертвонародження, планові аборти, недоношеність дітей, кесареві розтини, інфекції сечовидільних шляхів та інші інфекції під час вагітності).
- Оцінити частоту окремих несприятливих результатів для плоду/ новонароджених/ немовлят при народженні та до першого року життя немовлят від вагітностей у жінок з розсіяним склерозом, які отримували лікування окрелізумабом (тобто серйозних вроджених вад розвитку, несприятливого впливу на розвиток імунної системи (наприклад, важке інфекційне захворювання на першому році життя) та низької ваги при народженні).
- Порівняти частоту кожного небажаного явища, що представляє особливий інтерес, у вагітних жінок з розсіяним склерозом, які отримували окрелізумаб, та двох когорт порівняння:
 - 1) первинна когорта порівняння - вагітність у жінок з розсіяним склерозом, які не отримували лікування окрелізумабом (загальна та у двох групах — вагітні, що отримували лікування лікарськими засобами, що модифікують перебіг захворювання, схваленими для лікування розсіяного склерозу, окрім окрелізумабу, або будь-які нові лікарські засоби, що модифікують перебіг захворювання, схвалені під час періоду дослідження [субкогорта 1a], і вагітні, що не отримували цих лікарських засобів, що модифікують перебіг захворювання) [субкогорта 1b]) і
 - 2) вторинна когорта порівняння - вагітності у жінок без розсіяного склерозу, які не отримували лікування окрелізумабом.

Коротка назва дослідження: WA40404 – Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо контрольоване дослідження IIIb фази по вивченню ефективності та безпеки окрелізумабу у дорослих пацієнтів з первинним прогресуючим розсіяним склерозом на пізніх стадіях хвороби.

Мета дослідження:

Оцінити безпеку та ефективність окрелізумабу у порівнянні з плацебо у пацієнтів (з індексом від 3 до 8 за розширеною шкалою оцінки ступеню інвалідності) із застосуванням тесту установки дев'яти кілочків в лунки як основний результат ефективності, і підтверджене прогресування непрацездатності через 12 тижнів як ключової вторинної кінцевої точки.

Базова оцінка характеристик, характерних для візуалізації запальної активності (T1 вогнища, візуалізація яких посилюється на МРТ із застосуванням контрастування гадолінієм та/або нові T2 вогнища або збільшення T2 вогнищ), буде проведена для вивчення ефекту лікування в підгрупах пацієнтів з різними профілями запалення.

Коротка назва дослідження: дослідження BN29739: багатоцентрове, рандомізоване, відкрите дослідження з паралельною групою IIIb фази для вивчення впливу окреліумабу на імунну відповідь у пацієнтів з рецидивуючими формами розсіяного склерозу.

Мета дослідження:

Первинна мета ефективності в цьому дослідженні є наступною:

- Охарактеризувати гуморальну імунну відповідь (імуноглобулін G) на адсорбовану вакцину правцевого анатоксину у пацієнтів з рецидивуючими формами розсіяного склерозу (рецидивуючий розсіяний склероз), які отримували лікування окреліумабом (група А), у порівнянні з пацієнтами з рецидивуючим розсіяним склерозом, які не отримували лікування окреліумабом (група В).

Вторинна мета ефективності в цьому дослідженні є наступною:

- Охарактеризувати гуморальну імунну відповідь (імуноглобулін G та імуноглобулін M) на 23-валентну пневмококову полісахаридну вакцину у пацієнтів групи А (групи А1 та А2) у порівнянні з пацієнтами групи В.
- Охарактеризувати гуморальну імунну відповідь (імуноглобулін G та імуноглобулін M) у пацієнтів, які отримують лікування окреліумабом на 23-валентну пневмококову полісахаридну вакцину, посилену наступним введенням 13-валентної пневмококової кон'югованої вакцини (13-валентна пневмококова кон'югована вакцина) (група А1) у порівнянні з введенням непосиленої 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини (група А2).
- Охарактеризувати гуморальну імунну відповідь (імуноглобулін G та імуноглобулін M) на гемоціанін лімфи равлика у пацієнтів групи А у порівнянні з пацієнтами групи В.
- Охарактеризувати гуморальну імунну відповідь (титри пригнічення гемаглютинації) на вакцину проти грипу у пацієнтів, які отримують лікування окреліумабом (група А2), у порівнянні з пацієнтами, які не отримують лікування окреліумабом (група В).
- Оцінити довгостроковий вплив окреліумабу на параметри активності захворювання та прогресування за даними МРТ під час додаткового періоду розширення дослідження окреліумабу.