ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ocrevus 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 300 mg okrelizumabu w 10 ml w stężeniu 30 mg/ml. Końcowe stężenie produktu leczniczego po rozcieńczeniu wynosi około 0,6 mg/ml lub 1,2 mg/ml (patrz punkt 6.6).

Okrelizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego w technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Roztwór przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnobrązowego, o pH około 5,3 oraz osmolalności około 161 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ocrevus jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 10 lat i starszych z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing forms of multiple sclerosis,* RMS), z aktywną chorobą, definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Ocrevus jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. *primary progressive multiple sclerosis*, PPMS) ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów mających doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu stanów neurologicznych, posiadających dostęp do odpowiednich środków medycznych niezbędnych w leczeniu ciężkich reakcji, takich jak ciężkie reakcje związane z wlewem (ang. *infusion related reactions*, IRRs).

<u>Premedykacja zapobiegająca reakcjom związanym z wlewem</u>

Przed każdym podaniem okrelizumabu konieczne jest zastosowanie następujących dwóch rodzajów premedykacji, aby zmniejszyć częstotliwość i nasilenie reakcji związanych z wlewem (dalsze kroki mające na celu zmniejszyć występowanie reakcji związanych z wlewem, patrz punkt 4.4) (Tabela 1):

- metyloprednizolon (lub jego odpowiednik) dożylnie
- lek antyhistaminowy

Dodatkowo można również rozważyć premedykację lekiem przeciwgorączkowym (np. paracetamolem) przed każdym podaniem wlewu.

Tabela 1: Premedykacja przed podaniem wlewu dożylnego produktu leczniczego Ocrevus

Premedykacja	Czas
Metyloprednizolon dożylnie (lub jego odpowiednik)	około 30 minut przed wlewem dożylnym produktu leczniczego Ocrevus
Przeciwhistaminowa (np. difenhydramina)	około 30–60 minut przed wlewem dożylnym produktu leczniczego Ocrevus
Można rozważyć premedykację przeciwgorączkową (np. acetaminofenu/paracetamolu)	około 30–60 minut przed wlewem dożylnym produktu leczniczego Ocrevus

Dawkowanie

Dawka początkowa

U pacjentów dorosłych początkową dawkę 600 mg podaje się w dwóch oddzielnych wlewach dożylnych; najpierw wlew 300 mg, a 2 tygodnie później drugi wlew 300 mg (patrz Tabela 2).

U dzieci i młodzieży (w wieku 10 lat i starszych) początkową dawkę należy podawać w zależności od masy ciała pacjenta (patrz Tabela 3):
- Dzieci i młodzież o masie ciała poniżej 35 kg: Początkową dawkę 300 mg podaje się w dwóch oddzielnych wlewach dożylnych: najpierw wlew 150 mg, a następnie 2 tygodnie później drugi wlew 150 mg.
- Dzieci i młodzież o masie ciała 35 kg lub większej: Początkową dawkę 600 mg podaje się w dwóch oddzielnych wlewach dożylnych: najpierw wlew 300 mg, a następnie 2 tygodnie później drugi wlew 300 mg.

Kolejne dawki

U pacjentów dorosłych kolejne dawki okrelizumabu to pojedynczy wlew dożylny dawki 600 mg podawany co 6 miesięcy (patrz Tabela 2).

U dzieci i młodzieży (w wieku 10 lat i starszych) kolejne dawki okrelizumabu podaje się jako pojedynczy wlew dożylny co 6 miesięcy w zależności od masy ciała pacjenta (patrz Tabela 3):
- Dzieci i młodzież o masie ciała poniżej 35 kg: 300 mg.
- Dzieci i młodzież o masie ciała 35 kg lub większej: 600 mg.

U dzieci i młodzieży, u których leczenie rozpoczyna się od dawki 300 mg, a którzy następnie osiągają stabilną masę ciała wynoszącą 35 kg lub więcej, należy zmienić leczenie na dawkę 600 mg.

Pierwszą kolejną dawkę należy podać po sześciu miesiącach od podania pierwszego wlewu dawki początkowej**.**

Pomiędzy kolejnymi dawkami okrelizumabu należy zachować odstęp minimum 5 miesięcy.

Dostosowanie podania w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem

Zagrażające życiu reakcje związane z wlewem

Jeżeli w czasie podania wlewu wystąpią objawy świadczące o reakcji związanej z wlewem stanowiącej zagrożenie życia lub powodującej niesprawność, takie jak ostra nadwrażliwość lub zespół ostrej niewydolności oddechowej, podanie należy natychmiast przerwać, a pacjentowi należy zapewnić odpowiednie leczenie. Wlew u tych pacjentów należy zakończyć i nie należy go wznawiać (patrz punkt 4.3).

Ciężkie reakcje związane z wlewem

Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja związana z wlewem (taka jak duszność) lub zespół następujących objawów: uderzenia gorąca, gorączka i ból gardła, należy natychmiast przerwać podanie wlewu oraz zastosować leczenie objawowe. Podanie wlewu należy wznowić dopiero po ustąpieniu wszystkich objawów. Podanie wlewu należy wznowić z szybkością równą połowie szybkości w chwili wystąpienia reakcji. Dostosowywanie podania wlewu nie jest konieczne w przypadku kolejnych nowych podań wlewu, o ile u pacjenta nie wystąpi reakcja związana z wlewem.

Reakcje związane z wlewem o nasileniu łagodnym do umiarkowanego

Jeżeli u pacjenta wystąpi łagodna lub umiarkowana reakcja związana z wlewem (np. bóle głowy), szybkość podania wlewu należy zmniejszyć do połowy szybkości podania wlewu w chwili wystąpienia zdarzenia. Zmniejszona szybkość powinna zostać utrzymana przez przynajmniej 30 minut. W przypadku tolerancji, szybkość podania wlewu można następnie zwiększyć zgodnie z początkową prędkością podania wlewu stosowaną u pacjenta. Dostosowywanie podania wlewu nie jest wymagane w przypadku kolejnych nowych podań wlewu, o ile u pacjenta nie wystąpi reakcja związana z wlewem.

Modyfikacja dawki w trakcie leczenia

Powyższe przykłady przerwania podawania produktu lub zmniejszenia szybkości wlewu (z powodu łagodnych, umiarkowanych lub ciężkich reakcji związanych z wlewem) spowodują zmianę prędkości podania wlewu oraz wydłużą całkowity czas trwania podania wlewu, ale nie zwiększą całkowitej dawki. Zmniejszanie dawki nie jest zalecane.

Opóźnienie przyjęcia dawki lub pominięcie dawki

W przypadku pominięcia podania wlewu, należy go podać tak szybko, jak to możliwe; nie należy czekać do terminu kolejnej zaplanowanej dawki. Pomiędzy dawkami należy zachować odstęp 6 miesięcy (minimum 5 miesięcy) (patrz Tabela 2).

Szczególne populacje pacjentów

Dorośli w wieku powyżej 55 lat

Na podstawie dostępnych ograniczonych danych (patrz punkty 5.1 i 5.2) nie ma potrzeby dostosowywania dawkowania u pacjentów w wieku powyżej 55 lat. Pacjenci włączeni do trwających badań klinicznych kontynuują przyjmowanie dawki 600 mg okrelizumabu co sześć miesięcy po przekroczeniu wieku 55 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań bezpieczeństwa stosowania i skuteczności okrelizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek byli włączeni do badań klinicznych. Brak jest doświadczenia u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Okrelizumab jest przeciwciałem monoklonalnym usuwanym na drodze katabolizmu (tj. rozpadu na peptydy i aminokwasy), dlatego dostosowanie dawkowania nie wydaje się konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań bezpieczeństwa stosowania i skuteczności okrelizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby byli włączeni do badań klinicznych. Brak jest doświadczenia u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Okrelizumab jest przeciwciałem monoklonalnym usuwanym na drodze katabolizmu (a nie metabolizmu wątrobowego), dlatego dostosowanie dawkowania nie wydaje się konieczne w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności okrelizumabu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 10 lat. Dane nie są dostępne.

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg. Zalecane dawkowanie oparte jest na modelowaniu farmakokinetycznym (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Ocrevus 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie jest przeznaczony do podskórnego podawania i powinien być podawany wyłącznie we wlewie dożylnym.

Ważne jest, by sprawdzić etykiety produktu i upewnić się, że pacjentowi jest podawany produkt w odpowiedniej postaci (dożylnej lub podskórnej), zgodnie z zaleceniem lekarza.

Pacjenci dorośli mogą rozpocząć leczenie okrelizumabem w postaci dożylnej lub podskórnej. Dzieci i młodzież (w wieku 10 lat i starsze) mogą być leczone wyłącznie okrelizumabem podawanym we wlewie dożylnym.

Po rozcieńczeniu, leczenie jest podawane we wlewie dożylnym przez oddzielną linię infuzyjną. Wlewu nie należy podawać w postaci wstrzyknięcia dożylnego lub bolusa.

Jeśli u dorosłych pacjentów nie wystąpiła ciężka reakcja związana z wlewem (IRR) podczas żadnego z wcześniejszych wlewów okrelizumabu, kolejne dawki można podać w krótszym (2-godzinnym) wlewie (patrz Tabela 2, Opcja 2). Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania krótszego (2-godzinnego) wlewu u dzieci i młodzieży.

Tabela 2: Dawkowanie i schemat podawania u dorosłych pacjentów

		Ilość okrelizumabu, którą należy podać	**Instrukcje dotyczące podania wlewu**
Dawka początkowa (600 mg) podzielona na 2 wlewy	Wlew 1	300 mg w 250 ml	• Rozpocząć podanie wlewu z szybkością 30 ml/godzinę przez 30 minut • Szybkość może być zwiększana o 30 ml/godzinę co 30 minut do osiągnięcia wartości maksymalnej 180 ml/godzinę • Każdy wlew powinien być podawany przez około 2,5 godziny
	Wlew 2 (2 tygodnie później)	300 mg w 250 ml	

Kolejne dawki (600 mg) pojedynczy wlew raz na 6 miesięcy	Opcja 1 Wlew trwający około 3,5 godziny	600 mg w 500 ml	• Rozpocząć wlew z szybkością 40 ml/godzinę przez 30 minut • Szybkość może być zwiększana o 40 ml/godzinę co 30 minut do osiągnięcia wartości maksymalnej 200 ml/godzinę • Każdy wlew powinien być podawany przez około 3,5 godziny
	LUB		
	Opcja 2 Wlew trwający około 2 godzin	600 mg w 500 ml	• Rozpocząć wlew z szybkością 100 ml/godzinę przez pierwsze 15 minut • Zwiększyć szybkość wlewu do 200 ml/godzinę podczas kolejnych 15 minut • Zwiększyć szybkość wlewu do 250 ml/godzinę podczas kolejnych 30 minut • Zwiększyć szybkość wlewu do 300 ml/godzinę podczas pozostałych 60 minut • Każdy wlew powinien być podawany przez około 2 godziny

Tabela 3: Dawkowanie i schemat podawania u dzieci i młodzieży (w wieku 10 lat i starszych)

	Wlew	**Ilość okrelizumabu, którą należy podać**	**Instrukcje dotyczące podania wlewu**
Masa ciała < 35 kg			
Dawka początkowa podzielona na 2 wlewy	Wlew 1	150 mg w 250 ml	• Rozpocząć podanie wlewu z szybkością 30 ml/godzinę • Następnie szybkość można zwiększać o 30 ml/godzinę co kolejne 30 minut do osiągnięcia wartości maksymalnej 180 ml/godzinę • Każdy wlew powinien być podawany przez około 2,5 godziny
	Wlew 2 (2 tygodnie później)	150 mg w 250 ml	
Kolejne dawki	Pojedynczy wlew raz na 6 miesięcy	300 mg w 250 ml	
Masa ciała ≥ 35 kg			

	Wlew	Ilość okrelizumabu, którą należy podać	Instrukcje dotyczące podania wlewu
Dawka początkowa podzielona na 2 wlewy	Wlew 1	300 mg w 250 ml	• Rozpocząć podanie wlewu z szybkością 30 ml/godzinę • Następnie szybkość można zwiększać o 30 ml/godzinę co kolejne 30 minut do osiągnięcia wartości maksymalnej 180 ml/godzinę • Każdy wlew powinien być podawany przez około 2,5 godziny
	Wlew 2 (2 tygodnie później)	300 mg w 250 ml	
Kolejne dawki	Pojedynczy wlew raz na 6 miesięcy	600 mg w 500 ml	• Rozpocząć podanie wlewu z szybkością 40 ml/godzinę • Następnie szybkość można zwiększać o 40 ml/godzinę co kolejne 30 minut do osiągnięcia wartości maksymalnej 200 ml/godzinę • Każdy wlew powinien być podawany przez około 3,5 godziny

Roztwory do wlewów dożylnych przygotowuje się, rozcieńczając koncentrat w worku infuzyjnym zawierającym roztwór chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), do uzyskania końcowego stężenia okrelizumabu wynoszącego około 0,6 mg/ml lub 1,2 mg/ml.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Pacjentów należy monitorować w trakcie podawania wlewu i przez co najmniej jedną godzinę po zakończeniu wlewu (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Trwające aktualnie, czynne zakażenie (patrz punkt 4.4).
- Pacjenci w stanie ciężkiego obniżenia odporności (patrz punkt 4.4).
- Znane, aktywne nowotwory złośliwe (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa oraz numer serii podanego produktu powinny być wyraźnie zapisane w dokumentacji pacjenta.

Reakcje związane z wlewem (IRR)

Podawanie okrelizumabu wiąże się z występowaniem reakcji związanych z wlewem, które mogą być związane z uwalnianiem cytokin i (lub) innych mediatorów reakcji chemicznych.

Objawy reakcji związanych z wlewem mogą wystąpić w trakcie każdego podania wlewu okrelizumabu, ale częściej zgłaszano je w trakcie pierwszego podania wlewu. Reakcje związane z wlewem mogą wystąpić w ciągu 24 godzin od podania (patrz punkt 4.8). Reakcje tego typu mogą mieć postać świądu, wysypki, pokrzywki, rumienia, podrażnienia gardła, bólu jamy ustnej i gardła, duszności, obrzęku gardła lub krtani, uderzenia gorąca, niedociśnienia, gorączki, zmęczenia, bólu głowy, zawrotów głowy, nudności, tachykardii i anafilaksji.

Przed podaniem wlewu

Postępowanie z ciężkimi reakcjami

Należy zapewnić dostęp do odpowiednich środków i sprzętu niezbędnego w postępowaniu z ciężkimi reakcjami, takimi jak ciężkie reakcje związane z wlewem, reakcje nadwrażliwości i (lub) reakcje anafilaktyczne.

Niedociśnienie

W trakcie podawania wlewu okrelizumabu może wystąpić niedociśnienie jako objaw reakcji związanej z wlewem. Dlatego należy rozważyć odstawienie leków przeciwnadciśnieniowych na 12 godzin przed i podczas każdego podania wlewu. Pacjenci z zastoinową niewydolnością serca (klasa III i IV według New York Heart Association) w wywiadzie, nie brali udziału w badaniach.

Premedykacja

Pacjenci muszą otrzymać premedykację, aby zmniejszyć częstość i nasilenie reakcji związanych z podaniem wlewu (patrz punkt 4.2).

W trakcie podawania wlewu
Należy podjąć następujące kroki u pacjentów, u których wystąpią ciężkie objawy ze strony płuc, takie jak skurcz oskrzeli lub zaostrzenie astmy:
- natychmiast i na stałe zaprzestać podawania wlewu;
- wdrożyć leczenie objawowe;
- monitorować stan pacjenta aż do ustąpienia objawów ze strony układu oddechowego, ponieważ po początkowej poprawie klinicznej może nastąpić pogorszenie.

Objawy reakcji nadwrażliwości mogą być klinicznie niemożliwe do odróżnienia od objawów reakcji związanej z wlewem. Jeżeli zachodzi podejrzenie wystąpienia reakcji nadwrażliwości podczas podawania wlewu, należy natychmiast i na stałe przerwać podanie wlewu (patrz „Reakcje nadwrażliwości” poniżej).

Po podaniu wlewu
Pacjentów należy obserwować przez przynajmniej jedną godzinę po zakończeniu podania wlewu w celu wykrycia objawów reakcji związanej z wlewem.

Lekarze powinni ostrzec pacjentów, że reakcja związana z wlewem może wystąpić w ciągu 24 godzin od zakończenia podawania wlewu.

Instrukcje dotyczące dostosowania wlewu w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem, patrz punkt 4.2.

Reakcje nadwrażliwości

Może również wystąpić reakcja nadwrażliwości (ostra reakcja alergiczna na produkt leczniczy). Ostre reakcje nadwrażliwości typu 1 (IgE-zależne) mogą być klinicznie niemożliwe do odróżnienia od objawów reakcji związanych z wlewem.

Reakcja nadwrażliwości może rozwinąć się w trakcie każdego podania produktu, chociaż zazwyczaj nie występuje w trakcie pierwszego podania. Jeżeli w trakcie kolejnych podań wystąpią objawy cięższe niż poprzednio lub jeśli wystąpią nowe ciężkie objawy, należy założyć podejrzenie wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Nie należy stosować leczenia u pacjentów ze znaną nadwrażliwością IgE-zależną na okrelizumab lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych (patrz punkt 4.3).

Zakażenie

Podawanie okrelizumabu musi być opóźnione u pacjentów z aktywnym zakażeniem do czasu ustąpienia tego zakażenia.

Zaleca się ocenę stanu układu immunologicznego pacjenta przed podaniem produktu leczniczego, ponieważ pacjenci z ciężkim obniżeniem odporności (np. z limfopenią, neutropenią, hipogammaglobulinemią) nie powinni być leczeni (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Całkowity odsetek pacjentów, u których wystąpiło ciężkie zakażenie był podobny, jak po podaniu produktów porównywanych w badaniu (patrz punkt 4.8). Częstość występowania zakażeń stopnia 4. (zagrażających życiu) i stopnia 5. (śmiertelnych) była niska we wszystkich grupach poddanych leczeniu, jednak w przypadku PPMS częstość występowania zakażeń zagrażających życiu (1,6% w porównaniu z 0,4%) i śmiertelnych (0,6% w porównaniu z 0%) była większa po zastosowaniu okrelizumabu niż placebo. Wszystkie zakażenia zagrażające życiu ustąpiły bez konieczności zaprzestania podawania okrelizumabu.

W PPMS, pacjenci z trudnościami w przełykaniu podlegają wyższemu ryzyku aspiracyjnego zapalenia płuc. Leczenie okrelizumabem może dodatkowo zwiększać ryzyko ciężkiego zapalenia płuc u tych pacjentów. Lekarze powinni podjąć niezwłoczne działania w przypadku pacjentów z objawami zapalenia płuc.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Zakażenie wirusem Johna Cunninghama (JCV) powodującym PML obserwowano bardzo rzadko u pacjentów leczonych przeciwciałami anty-CD20, w tym okrelizumabem i było ono przeważnie związane z czynnikami ryzyka (populacja pacjentów np. z limfopenią, w podeszłym wieku, politerapia lekami immunosupresyjnymi).

Lekarze powinni zachować czujność wobec wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawów PML, do których należą wszelkie nowe objawy lub nasilenie już istniejących przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych, ponieważ mogą one przypominać stwardnienie rozsiane.

W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie okrelizumabu. Należy rozważyć przeprowadzenie oceny, w tym wykonanie badania rezonansem magnetycznym (MRI), najlepiej z kontrastem (wynik należy porównać z wynikiem sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku obecności kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) JCV oraz powtarzane badania neurologiczne. Jeżeli rozpoznanie PML zostanie potwierdzone, leczenie należy przerwać i nie wznawiać.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus,* HBV), w niektórych przypadkach prowadząca do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu, była zgłaszana u pacjentów leczonych przeciwciałami anty-CD20.

Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe w kierunku HBV, zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Pacjentów z czynnym wirusem HBV (tj. aktywne zakażenie potwierdzone dodatnimi wynikami badań na obecność antygenu powierzchniowego wirusa HBV (HBsAg) i przeciwciał anty-HB) nie należy leczyć okrelizumabem (patrz punkt 4.3). Pacjentów z dodatnim wynikiem badań serologicznych (tj. ujemny wynik HBsAg i dodatni wynik przeciwciała przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa HBV (HBcAg+), nosiciele HBV (obecność antygenu powierzchniowego, HBsAg+) należy skonsultować przez specjalistów chorób wątroby przed rozpoczęciem leczenia. Pacjentów tych należy monitorować i leczyć zgodnie z lokalnymi standardami medycznymi, aby zapobiec reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Późna neutropenia

Zgłaszano przypadki neutropenii o późnym początku występującej po co najmniej 4 tygodniach od podania ostatniego wlewu okrelizumabu (patrz punkt 4.8). Chociaż niektóre przypadki miały nasilenie stopnia 3. lub 4., większość przypadków była stopnia 1. lub 2. U pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami zakażenia zaleca się oznaczanie liczby granulocytów obojętnochłonnych we krwi.

Nowotwory złośliwe

W kontrolowanym okresie rejestracyjnych badań klinicznych obserwowano zwiększoną liczbę nowotworów złośliwych (w tym raka piersi) u dorosłych pacjentów leczonych okrelizumabem, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Zapadalność mieściła się w przedziale wartości przewidywanych dla populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Po około 10 latach ciągłego leczenia okrelizumabem w okresie kontrolowanym i w otwartej fazie przedłużonej (ang. *Open-Label Extension,* OLE) rejestracyjnych badań klinicznych zapadalność na nowotwory złośliwe pozostała w przedziale wartości przewidywanych dla populacji pacjentów z SM. Pacjentów ze znanym aktywnym nowotworem złośliwym nie należy leczyć okrelizumabem (patrz punkt 4.3). Należy dokonać indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych oraz u pacjentów, którzy są aktywnie monitorowani ze względu na ryzyko nawrotu nowotworu złośliwego. Pacjenci powinni poddać się standardowym badaniom przesiewowym w kierunku raka piersi, zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Leczenie pacjentów z ciężkim osłabieniem odporności

Pacjenci w stanie ciężkiego obniżenia odporności nie mogą otrzymywać leczenia do czasu ustąpienia tego stanu (patrz punkt 4.3).

W innych chorobach autoimmunologicznych stosowanie okrelizumabu jednocześnie z lekami immunosupresyjnymi (np. przewlekłe podawanie kortykosteroidów, niebiologicznych i biologicznych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. *biologic disease-modifying antirheumatic drugs,* DMARDS), mykofenolanu mofetylu, cyklofosfamidu, azatiopryny) powodowało zwiększenie przypadków ciężkich zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych. Zakażenia obejmowały m.in. atypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, zapalenia płuc w przebiegu ospy wietrznej, gruźlicę, histoplazmozę. W rzadkich przypadkach niektóre z tych zakażeń były śmiertelne. W analizie eksploracyjnej zidentyfikowano następujące czynniki związane z ryzykiem ciężkich zakażeń: wyższe niż rekomendowane w stwardnieniu rozsianym dawki okrelizumabu, inne choroby współistniejące i przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych/kortykosteroidów.

Nie zaleca się stosowania innych leków immunosupresyjnych w skojarzeniu z okrelizumabem, poza kortykosteroidami w objawowym leczeniu rzutów. Wiedza o tym, czy jednoczesne stosowanie steroidów w objawowym leczeniu rzutów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakażeń w praktyce klinicznej, jest ograniczona. W badaniach rejestracyjnych z zastosowaniem okrelizumabu w stwardnieniu rozsianym podawanie dorosłym pacjentom kortykosteroidów w leczeniu rzutu nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem ciężkiego zakażenia.

Rozpoczynając podawanie okrelizumabu po leczeniu immunosupresyjnym lub rozpoczynając leczenie immunosupresyjne po leczeniu okrelizumabem należy wziąć pod uwagę prawdopodobieństwo nakładania się efektów farmakodynamicznych (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność przepisując okrelizumab, biorąc pod uwagę farmakodynamikę innych leków modyfikujących przebieg stwardnienia rozsianego.

Szczepienia

Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa immunizacji szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi po zakończeniu leczenia okrelizumabem i podawanie szczepionek zawierających żywe lub żywe atenuowane wirusy nie jest rekomendowane w trakcie leczenia oraz do czasu odnowy limfocytów B. W badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów mediana czasu do odnowy limfocytów B wyniosła 72 tygodnie (patrz punkt 5.1).

W randomizowanym otwartym badaniu dorośli pacjenci z RMS byli w stanie uzyskać odpowiedzi humoralne, choć były one słabsze, na toksoid tężcowy, 23-walentną polisacharydową szczepionkę przeciwko pneumokokom (23-PPV) ze szczepionką przypominającą lub bez niej, neoantygen hemocyjaniny (ang. *keyhole limpet hemocyanin*, KLH) i szczepionki przeciwko grypie sezonowej (patrz punkt 4.5 i 5.1).

Zaleca się szczepienie pacjentów leczonych okrelizumabem inaktywowanymi szczepionkami przeciwko grypie sezonowej.

Lekarze powinni sprawdzać status szczepień pacjentów, u których rozważają leczenie okrelizumabem. Pacjenci, którzy wymagają podania szczepionek powinni ukończyć szczepienia przynajmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia.

Narażenie in utero na okrelizumab a szczepienie noworodków i niemowląt szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi

Ze względu na potencjalną deplecję limfocytów B u niemowląt matek, które były narażone na działanie okrelizumabu w okresie ciąży, zaleca się, by szczepienia szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi były opóźnione do czasu powrotu liczby limfocytów B do normy; z tego względu zaleca się pomiar liczby CD19-dodatnich limfocytów B u noworodków i niemowląt przed szczepieniem.

Zaleca się, by wszystkie szczepienia inne niż szczepienia szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi były podawane zgodnie z lokalnie obowiązującym kalendarzem szczepień oraz należy rozważyć oznaczanie miana odpowiedzi na szczepienie, aby sprawdzić, czy u danej osoby wzrosła ochronna odpowiedź immunologiczna, ponieważ skuteczność szczepienia może być zmniejszona.

Bezpieczeństwo i termin szczepienia należy omówić z lekarzem prowadzącym niemowlę (patrz punkt 4.6).

Polekowe uszkodzenie wątroby

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów leczonych okrelizumabem, obserwowano polekowe uszkodzenie wątroby, w tym przypadki ciężkie i zagrażające życiu. Objawy uszkodzenia wątroby, w tym znaczne podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych w surowicy

wraz z podwyższonym stężeniem bilirubiny całkowitej, wystąpiły w ciągu dni do miesięcy po przyjęciu pierwszej dawki.

Badania czynnościowe wątroby należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia okrelizumabem oraz przed podaniem drugiego wlewu z dawką początkową. W trakcie leczenia należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych uszkodzenia wątroby. Badania czynnościowe wątroby należy wykonać u pacjentów zgłaszających objawy mogące wskazywać na uszkodzenie wątroby, w tym nowe lub nasilające się zmęczenie, anoreksję, nudności, wymioty, dyskomfort w prawej górnej części jamy brzusznej, ciemny mocz lub żółtaczkę.

W przypadku potwierdzenia uszkodzenia wątroby należy przerwać stosowanie okrelizumabu. Leczenia nie należy wznawiać, chyba że można ustalić inną możliwą etiologię przedmiotowych i podmiotowych objawów uszkodzenia wątroby.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu". Produkt leczniczy będzie przygotowywany do podania z roztworem zawierającym sód, co należy uwzględnić w odniesieniu do całkowitej dawki sodu przyjmowanej przez pacjenta na dobę ze wszystkich źródeł.

Polisorbat 20
Ten produkt leczniczy zawiera 2 mg polisorbatu 20 w każdej fiolce, co odpowiada 0,2 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji, ponieważ nie przewiduje się wystąpienia żadnych interakcji za pośrednictwem enzymów cytochromu P450, innych enzymów metabolizujących lub transporterów.

Szczepienia

Nie przeprowadzono badań nad bezpieczeństwem immunizacji szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi po zakończeniu leczenia okrelizumabem.

Dostępne są dane o wpływie toksoidu tężcowego, 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom, neoantygenu KLH i szczepionki przeciwko grypie sezonowej na pacjentów przyjmujących okrelizumab (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Po leczeniu trwającymi ponad 2 lata odsetek dorosłych pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał przeciwko *S. pneumoniae*, śwince, różyczce i ospie wietrznej był podobny do wartości wyjściowych.

Leki immunosupresyjne

Nie zaleca się stosowania innych terapii immunosupresyjnych jednocześnie z okrelizumabem, z wyjątkiem kortykosteroidów podawanych w objawowym leczeniu rzutów (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować antykoncepcję w trakcie leczenia okrelizumabem oraz przez 4 miesiące od ostatniego podania dawki okrelizumabu.

Ciąża

Dane na temat stosowania okrelizumabu u kobiet w ciąży są ograniczone. Okrelizumab jest immunoglobuliną G (IgG). Wiadomo, że IgG przenika przez barierę łożyskową. Należy rozważyć opóźnienie szczepienia szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi noworodków i niemowląt, których matki w trakcie życia płodowego tych dzieci były narażone na okrelizumab. Nie gromadzono danych o liczbie limfocytów B u niemowląt narażonych na działanie okrelizumabu, a potencjalny czas trwania deplecji limfocytów B u noworodków i niemowląt jest nieznany (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki przemijającego zmniejszenia liczby limfocytów B we krwi obwodowej oraz limfocytopenii u niemowląt kobiet poddanych ekspozycji na inne przeciwciała anty-CD20 w okresie ciąży. Deplecję limfocytów B *in utero* wykryto także w badaniach na zwierzętach.

Badania na zwierzętach (toksyczności dla zarodka i płodu) nie wykazały działania teratogennego. W badaniach nad rozwojem w okresie przed- i pourodzeniowym obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Należy unikać stosowania okrelizumabu w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają do mleka kobiecego w pierwszych kilku dniach po urodzeniu (okres wytwarzania siary), a wkrótce potem ich stężenie zmniejsza się do małych wartości.

W prospektywnym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu MN42989 (SOPRANINO) 13 kobietom karmiącym piersią podano okrelizumab po medianie 2,0 miesiąca od porodu (zakres 0,5-5,0 miesiąca). Małe stężenia okrelizumabu były wykrywane w mleku kobiecym w okresie 60 dni po pierwszym wlewie podanym matce po porodzie (mediana względnej dawki u niemowlęcia wyniosła 0,27% [zakres 0,0-1,8%]), co wskazuje na minimalne przenikanie okrelizumabu do mleka kobiecego. Po 30 dniach od pierwszego wlewu podanego matce po porodzie okrelizumab był niewykrywalny we wszystkich dostępnych próbkach surowicy pobranych od niemowląt karmionych piersią (n=9), a stężenie limfocytów B u niemowląt mieściło się w granicach normy we wszystkich dostępnych próbkach krwi (n=10). Nie obserwowano wpływu okrelizumabu na stan zdrowia, wzrost i rozwój niemowląt karmionych piersią przez matki leczone w okresie obserwacji trwającym 44,6 tygodnia (zakres 8,6-62,7 tygodnia).

Chociaż nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących niemowląt potencjalnie narażonych na działanie okrelizumabu poprzez mleko matki, które otrzymują szczepionki żywe lub atenuowane, nie przewiduje się ryzyka ze względu na normalny poziom komórek B oraz niewykrywalny poziom okrelizumabu w surowicy obserwowany u tych niemowląt.

Małe stężenia okrelizumabu w mleku kobiecym (mediana względnej dawki u niemowląt wyniosła 0,1% [zakres 0,07-0,7%]) w okresie 90 dni po pierwszym wlewie podanym matce po porodzie były także obserwowane u 29 karmiących kobiet, którym podano okrelizumab po medianie 4,3 miesiąca (zakres 0,1-36 miesięcy) po porodzie w odrębnym prospektywnym badaniu klinicznym. W okresie obserwacji 21 niemowląt karmionych piersią przez co najmniej 2 tygodnie obserwowano ich prawidłowy wzrost i rozwój do 1 roku życia.

Okrelizumab może być stosowany w okresie karmienia piersią począwszy od kilku dni po porodzie.

Płodność

Dane przedkliniczne nie wykazują wyraźnego ryzyka dla ludzi na podstawie badań płodności samców i samic małp *cynomolgus*.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Ocrevus nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najważniejszymi i najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są reakcje związane z wlewem (34,3%, 40,1% odpowiednio w RMS i PPMS) oraz zakażenia (58,5%, 72,2% odpowiednio w RMS i PPMS) (patrz punkt 4.4). Innymi często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są COVID-19 (16,0% w PPMS) i zmniejszenie stężenia immunoglobuliny M we krwi (16,5%, 15,5% odpowiednio w RMS i PPMS).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 4 poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych. Częstość występowania działań niepożądanych określono na podstawie kontrolowanego okresu rejestracyjnych badań z udziałem pacjentów z RMS i PPMS oraz kontrolowanego okresu badania WA40404 z udziałem pacjentów z PPMS. Te działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania. Częstość występowania określano w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie układów i narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającą się częstością.

Tabela 4: Działania niepożądane

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych, COVID-19, zapalenie nosogardła, grypa	Zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, opryszczka jamy ustnej, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu oddechowego, zapalenie płuc w przebiegu COVID-19, zakażenie wirusowe, półpasiec, zapalenie spojówek, zapalenie tkanki łącznej	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Neutropenia	Neutropenia o późnym początku[2]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel, nieżyt błony śluzowej nosa	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Polekowe uszkodzenie wątroby[2]
Badania diagnostyczne	Zmniejszone stężenie immunoglobuliny M we krwi	Zmniejszone stężenie immunoglobuliny G we krwi	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z wlewem[1]		

[1] Patrz opis wybranych działań niepożądanych.
[2] Obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Dorośli

Reakcje związane z wlewem

W badaniach dotyczących RMS i PPMS objawy reakcji związanych z wlewem obejmowały między innymi: świąd, wysypkę, pokrzywkę, rumień, uderzenia gorąca, niedociśnienie, gorączkę, zmęczenie, ból głowy, zawroty głowy, podrażnienie gardła, ból części ustnej gardła, duszność, obrzęk gardła lub krtani, nudności, tachykardię. W badaniach z grupą kontrolną nie obserwowano śmiertelnych reakcji związanych z wlewem. Dodatkowo objawy reakcji związanych z wlewem w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu obejmowały anafilaksję.

W badaniach klinicznych kontrolowanych substancją czynną (RMS) reakcja związana z wlewem była najczęściej występującym działaniem niepożądanym w grupie leczonej okrelizumabem, a całkowita częstość jej występowania wyniosła 34,3% w porównaniu z 9,9% w grupie pacjentów leczonych interferonem beta-1a (wlew placebo). Częstość występowania reakcji związanych z wlewem była najwyższa w czasie podawania dawki 1., we wlewie 1. (27,5%) i malała w miarę upływu czasu do

< 10% podczas podawania dawki 4. Większość reakcji związanych z wlewem w obu grupach leczenia miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Odpowiednio 21,7% i 10,1% pacjentów leczonych okrelizumabem doświadczyło łagodnych i umiarkowanych reakcji związanych z wlewem. U 2,4% pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje związane z wlewem, a u 0,1% pacjentów reakcje związane z wlewem stanowiły zagrożenie życia.

W rejestracyjnym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PPMS) reakcja związana z wlewem była najczęstszym działaniem niepożądanym w grupie leczonej okrelizumabem, a całkowita częstość jej występowania wyniosła 40,1% w porównaniu z 25,5% w grupie placebo. Częstość występowania reakcji związanych z wlewem była najwyższa w czasie podawania dawki 1., we wlewie 1. (27,4%) i malała wraz z podawaniem kolejnych dawek do < 10% przy dawce 4. Większy odsetek pacjentów w każdej grupie doświadczył reakcji związanych z wlewem w trakcie pierwszego wlewu każdej dawki w porównaniu z drugim wlewem tej samej dawki. Większość reakcji związanych z wlewem miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Odpowiednio 26,7% i 11,9% pacjentów leczonych okrelizumabem doświadczyło łagodnych i umiarkowanych reakcji związanych z wlewem, a u 1,4% pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje związane z wlewem. Nie obserwowano reakcji związanych z wlewem zagrażających życiu. Patrz punkt 4.4.

W okresie leczenia kontrolowanego i w fazie OLE rejestracyjnych badań klinicznych dotyczących RMS i PPMS pacjenci otrzymali około 20 dawek okrelizumabu. Częstość występowania IRR zmniejszyła się do <4% do czasu podania dawki 4. w fazie OLE u pacjentów z RMS oraz do <5% do czasu podania dawki 5. w fazie OLE u pacjentów z PPMS. Wraz z podawaniem kolejnych dawek w fazie OLE częstość występowania IRR pozostała niska. W fazie OLE większość IRR miała nasilenie łagodne.

Alternatywny krótszy wlew kolejnych dawek

W badaniu (dodatkowe badanie z krótszym czasem wlewu MA30143) opracowanym w celu scharakteryzowania profilu bezpieczeństwa krótszych (2-godzinnych) wlewów okrelizumabu u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, częstość występowania, nasilenie i rodzaj objawów w przebiegu reakcji związanych z wlewem były spójne z analogicznymi obserwacjami dla wlewów podawanych przez 3,5 godziny (patrz punkt 5.1). Całkowita liczba koniecznych interwencji była niska w obu grupach otrzymujących wlew, jednak więcej interwencji (zmniejszenie prędkości lub czasowe przerwanie wlewu) w ramach postępowania z IRR było koniecznych w grupie otrzymującej krótszy (2-godzinny) wlew w porównaniu z grupą otrzymującą wlew trwający 3,5 godziny (odpowiednio: 8,7% w porównaniu z 4,8%).

Zakażenia

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, u pacjentów z RMS zakażenia wystąpiły u 58,5% pacjentów otrzymujących okrelizumab w porównaniu z 52,5% pacjentów otrzymujących interferon beta 1a. Ciężkie zakażenia wystąpiły u 1,3% pacjentów przyjmujących okrelizumab w porównaniu z 2,9% pacjentów przyjmujących interferon beta-1a. W rejestracyjnym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo u pacjentów z PPMS zakażenia wystąpiły u 72,2% pacjentów otrzymujących okrelizumab w porównaniu z 69,9% pacjentów otrzymujących placebo. Poważne zakażenia wystąpiły u 6,2% pacjentów przyjmujących okrelizumab w porównaniu z 6,7% pacjentów przyjmujących placebo.

Wszyscy pacjenci przeszli na okrelizumab podczas fazy OLE w rejestracyjnych badaniach RMS i PPMS. Podczas fazy OLE w rejestracyjnych badaniach klinicznych, u pacjentów z RMS i PPMS całkowite ryzyko ciężkich zakażeń nie zwiększyło się w porównaniu z ryzykiem obserwowanym w okresie leczenia kontrolowanego. Jak zauważono w kontrolowanym okresie badań częstość występowania ciężkich zakażeń u pacjentów z PPMS pozostawała większa niż u pacjentów z RMS.

Zgodnie z wcześniejszą analizą czynników ryzyka ciężkich zakażeń w przebiegu schorzeń autoimmunologicznych innych niż SM (patrz punkt 4.4) przeprowadzono wielowymiarową analizę czynników ryzyka ciężkich zakażeń z wykorzystaniem skumulowanych danych z około 10 lat

ekspozycji, pochodzących z okresu leczenia kontrolowanego i fazy OLE rejestracyjnych badań klinicznych. Czynniki ryzyka ciężkich zakażeń u pacjentów z RMS obejmują występowanie co najmniej 1 choroby współistniejącej, niedawno przebyty kliniczny rzut choroby oraz EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*, rozszerzona skala niesprawności ruchowej) ≥ 6,0. Czynniki ryzyka ciężkich zakażeń u pacjentów z PPMS obejmują wskaźnik masy ciała większy niż 25 kg/m^2, występowanie co najmniej 2 chorób współistniejących, EDSS ≥ 6,0 oraz IgM < DGN. Choroby współistniejące obejmują między innymi schorzenia układu sercowo-naczyniowego, nerek i układu moczowego, wcześniejsze zakażenia i depresję.

Zakażenia układu oddechowego

Odsetek zakażeń układu oddechowego był wyższy wśród pacjentów przyjmujących okrelizumab niż w grupach pacjentów przyjmujących interferon beta-1a i placebo.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z RMS zakażenie górnych dróg oddechowych wystąpiło u 39,9% pacjentów przyjmujących okrelizumab i u 33,2% pacjentów przyjmujących interferon beta-1a, natomiast zakażenie dolnych dróg oddechowych wystąpiło u 7,5% pacjentów przyjmujących okrelizumab i 5,2% pacjentów przyjmujących interferon beta-1a.

W rejestracyjnym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z PPMS zakażenie górnych dróg oddechowych wystąpiło u 48,8% pacjentów przyjmujących okrelizumab i u 42,7% pacjentów przyjmujących placebo, natomiast zakażenie dolnych dróg oddechowych wystąpiło u 9,9% pacjentów przyjmujących okrelizumab i 9,2% pacjentów przyjmujących placebo.
Zakażenia układu oddechowego zgłaszane u pacjentów leczonych okrelizumabem były głównie łagodne do umiarkowanych (80–90%).

COVID-19 oraz zapalenie płuc w przebiegu COVID-19

W badaniu fazy IIIb kontrolowanym placebo u pacjentów z PPMS (badanie WA40404), COVID-19 stwierdzano częściej u pacjentów przyjmujących okrelizumab niż u pacjentów przyjmujących placebo. COVID-19 zaobserwowano u 16,0% pacjentów przyjmujących okrelizumab i u 11,3% pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów przyjmujących okrelizumab COVID-19 miał przeważnie nasilenie łagodne lub umiarkowane (14,2%).

Zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 obserwowano częściej u pacjentów przyjmujących okrelizumab niż u pacjentów przyjmujących placebo. Zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 zaobserwowano u 3,2% pacjentów przyjmujących okrelizumab i u 1,8% pacjentów przyjmujących placebo. Zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 zaobserwowano głównie jako ciężkie zakażenie, które wystąpiło u 2,6% pacjentów przyjmujących okrelizumab i 1,6% pacjentów przyjmujących placebo. Zgony z powodu zapalenia płuc w przebiegu COVID-19 występowały niezbyt często, u 0,8% pacjentów przyjmujących okrelizumab i u 0,2% pacjentów przyjmujących placebo i były związane ze znanymi czynnikami ryzyka w obu grupach.

Opryszczka

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną (RMS) zakażenia wirusem opryszczki były zgłaszane częściej u pacjentów przyjmujących okrelizumab niż u pacjentów przyjmujących interferon beta-1a i obejmowały one półpasiec (2,1% w porównaniu z 1%), opryszczkę zwykłą (0,7% w porównaniu z 0,1%), opryszczkę jamy ustnej (3% w porównaniu z 2,2%), opryszczkę narządów płciowych (0,1% w porównaniu z 0%) i zakażenie wirusem opryszczki (0,1% w porównaniu z 0%). Wszystkie zakażenia miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, oprócz jednego zdarzenia w stopniu 3., zakażenia ustępowały po zastosowaniu standardowego leczenia.

W rejestracyjnym badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo (PPMS) wyższy odsetek pacjentów z opryszczką jamy ustnej (2,7% w porównaniu z 0,8%) obserwowano w grupie przyjmującej okrelizumab.

Polekowe uszkodzenie wątroby

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki polekowego uszkodzenia wątroby i podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.4).

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych

Immunoglobuliny

Leczenie okrelizumabem prowadziło do spadku całkowitego stężenia immunoglobulin w kontrolowanym okresie rejestracyjnych badań klinicznych, wynikającego głównie ze spadku miana IgM.

Dane z badań klinicznych pochodzące z okresu leczenia kontrolowanego i z fazy OLE rejestracyjnych badań klinicznych wykazały związek pomiędzy zmniejszonym stężeniem IgG (a w mniejszym stopniu także IgM lub IgA) a zwiększoną częstością występowania ciężkich zakażeń. U 2,1% pacjentów z RMS ciężkie zakażenie wystąpiło w okresie, gdy IgG < DGN; u 2,3% pacjentów z PPMS ciężkie zakażenie wystąpiło w okresie, gdy IgG < DGN. Różnica w częstości występowania ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami z IgG < DGN a pacjentami z IgG ≥ DGN nie zwiększyła się w miarę upływu czasu. Rodzaj, nasilenie, latencja, czas trwania i wynik leczenia ciężkich zakażeń obserwowanych podczas epizodów zmniejszenia stężenia immunoglobulin do poziomów poniżej DGN były spójne ze wszystkimi ciężkimi zakażeniami obserwowanymi u pacjentów leczonych okrelizumabem w okresie leczenia kontrolowanego i w fazie OLE. Przez cały 10-letni okres ciągłego leczenia okrelizumabem średnie stężenie IgG u pacjentów z RMS i PPMS pozostawało na poziomie wartości powyżej DGN.

Limfocyty

W RMS zmniejszenie liczby limfocytów < DGN było obserwowane u 20,7% pacjentów otrzymujących okrelizumab w porównaniu z 32,6% pacjentów leczonych interferonem beta-1a. W rejestracyjnym badaniu klinicznym u pacjentów z PPMS zmniejszenie liczby limfocytów < DGN było obserwowane u 26,3% pacjentów leczonych okrelizumabem w porównaniu z 11,7% pacjentów otrzymujących placebo.

Większość tych spadków zgłaszanych u pacjentów leczonych okrelizumabem miała nasilenie stopnia 1. (< DGN – 800 komórek/mm^3) i 2. (pomiędzy 500 a 800 komórek/mm^3). U około 1% pacjentów z grupy otrzymującej okrelizumab wystąpiła limfopenia stopnia 3. (pomiędzy 200 a 500 komórek/mm^3). U żadnego pacjenta nie zgłoszono limfopenii stopnia 4. (< 200 komórek/mm^3).

Podczas epizodów potwierdzonego spadku całkowitej liczby limfocytów u pacjentów leczonych okrelizumabem w rejestracyjnych badaniach klinicznych obserwowano zwiększoną częstość występowania ciężkich zakażeń. Liczba ciężkich zakażeń była zbyt mała, by wyciągnąć jednoznaczne wnioski.

Neutrofile

W okresie leczenia kontrolowanego substancją czynną (RMS) spadek liczby neutrofilów < DGN obserwowano u 14,7% pacjentów leczonych okrelizumabem w porównaniu z 40,9% pacjentów leczonych interferonem beta-1a. W rejestracyjnym badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo (PPMS) odsetek pacjentów ze zmniejszoną liczbą neutrofilów był wyższy w grupie otrzymującej okrelizumab (12,9%) niż w grupie przyjmującej placebo (10,0%); wśród tych osób neutropenia stopnia 2. lub wyższego występowała u większego odsetka pacjentów (4,3%) z grupy otrzymującej okrelizumab w porównaniu z 1,3% w grupie placebo; u około 1% pacjentów z grupy otrzymującej okrelizumab wystąpiła neutropenia stopnia 4. w porównaniu z 0% w grupie otrzymującej placebo.

Większość przypadków zmniejszenia liczby neutrofilów była przemijająca (zdarzenie obserwowane jednorazowo u danego pacjenta leczonego okrelizumabem) i miała nasilenie stopnia 1. (pomiędzy

< DGN a 1500 komórek/mm^3) i 2. (pomiędzy 1000 a 1500 komórek/mm^3). Ogółem, neutropenia stopnia 3. lub 4. wystąpiła u około 1% pacjentów z grupy leczonej okrelizumabem. Jeden pacjent z neutropenią stopnia 3. (pomiędzy 500 a 1000 komórek/mm^3) i jeden pacjent z neutropenią stopnia 4. (< 500 komórek/mm^3) wymagał specjalnego leczenia czynnikiem stymulującym wzrost kolonii granulocytów; pacjenci ci kontynuowali leczenie okrelizumabem po tym epizodzie. Neutropenia może wystąpić kilka miesięcy po podaniu okrelizumabu (patrz punkt 4.4).

Inne

Jeden pacjent, który otrzymał okrelizumab w dawce 2000 mg, zmarł z powodu zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (ang. *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) o nieznanej etiologii po wykonaniu badania obrazowego metodą rezonansu magnetycznego (MRI) 12 tygodni po ostatnim wlewie; do wystąpienia SIRS mogła przyczynić się reakcja rzekomoanafilaktyczna na środek kontrastowy z gadolinem stosowany w MRI.

Dzieci i młodzież

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym aktywnym komparatorem badaniu o zmiennym czasie trwania (co najmniej 24 tygodnie; mediana czasu trwania leczenia 76,7 tygodnia), dzieci i młodzież z RRMS w wieku od 10 do mniej niż 18 lat (n=14 w wieku od 11 do mniej niż 14 lat i n=79 w wieku od 14 do mniej niż 18 lat; całkowity n=93 w grupie okrelizumabu) leczono okrelizumabem w postaci dożylnej 600 mg co 24 tygodnie (podawanym w dwóch wlewach dożylnych po 300 mg w odstępie 2 tygodni dla dawki 1., a następnie w pojedynczych wlewach dożylnych 600 mg dla kolejnych dawek) (patrz punkt 5.1). Ogólny profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży był zasadniczo zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów dorosłych.

U dzieci i młodzieży do najczęstszych objawów wynikających z reakcji związanych z wlewem należały ból głowy, podrażnienie gardła, świąd, wysypka, rumień i nudności. Reakcje związane z wlewem były najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u dzieci i młodzieży. Reakcje związane z wlewem zgłoszono u 48,4% pacjentów leczonych okrelizumabem i u 23,9% pacjentów leczonych fingolimodem (wlew placebo). Częstość występowania reakcji związanych z wlewem była największa podczas podania dawki 1, wlewu 1 (31,2%) i zmniejszyła się do 8,6% w przypadku dawki 1 i wlewu 2 (w dniu 15). Po podaniu dawki 2 u 16,3% pacjentów wystąpiła reakcja związana z wlewem. Częstość występowania i nasilenie reakcji związanych z wlewem zmniejszały się wraz z kolejnymi wlewami. Większość reakcji związanych z wlewem miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Jedna reakcja związana z wlewem była zgłoszona jako ciężka (z nasileniem stopnia 3 przy dawce 1).

Zakażenia wystąpiły u 73,1% pacjentów leczonych okrelizumabem (1,5 zakażenia na pacjentorok) i 58,7% pacjentów leczonych fingolimodem (1,2 zakażenia na pacjentorok). Zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardła oraz grypę zgłaszano częściej u pacjentów leczonych okrelizumabem, a wszystkie przypadki miały nasilenie łagodne lub umiarkowane. Nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń związanych z okrelizumabem u dzieci i młodzieży (częstość ciężkich zakażeń była podobna jak w przypadku fingolimodu).

Leczenie okrelizumabem prowadziło do spadku całkowitego stężenia immunoglobulin w kontrolowanym okresie badania, wynikającym głównie ze spadku miana IgM. Podobnie jak w populacji pacjentów dorosłych zmniejszenie stężenia IgM wystąpiło wcześniej i u większego odsetka pacjentów w porównaniu z IgG i IgA.

Nie zaobserwowano zmniejszenia liczby neutrofili u pacjentów leczonych okrelizumabem, w porównaniu ze zmniejszeniem ich liczby o 3,3% u pacjentów leczonych fingolimodem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Istnieje ograniczone doświadczenie z badań klinicznych dotyczące podania dawek wyższych niż zatwierdzona dawka okrelizumabu. Do chwili obecnej najwyższa dawka, jaką badano u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wynosi 2000 mg i została podana w dwóch wlewach dożylnych po 1000 mg w odstępie 2 tygodni (badanie fazy II nad ustaleniem optymalnej dawki w leczeniu RRMS) i dawka 1200 mg podana we wstrzyknięciu podskórnym (badanie fazy Ib nad ustaleniem optymalnej dawki). Działania niepożądane były spójne z profilem bezpieczeństwa stosowania opisanym w rejestracyjnych badaniach klinicznych.

Brak jest swoistego antidotum w przypadku przedawkowania; należy natychmiast przerwać wlew i obserwować pacjenta pod kątem reakcji związanych z wlewem (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L04AG08.

Mechanizm działania

Okrelizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest selektywnie skierowane przeciwko limfocytom B z ekspresją antygenu CD20.

CD20 jest powierzchniowym antygenem znajdującym się na limfocytach pre-B, dojrzałych limfocytach B i limfocytach B pamięci, który nie podlega ekspresji na limfoidalnych komórkach macierzystych i komórkach plazmatycznych.

Dokładny mechanizm odpowiedzialny za terapeutyczne działanie okrelizumabu w stwardnieniu rozsianym nie jest w pełni wyjaśniony, ale zakłada się, że obejmuje on immunomodulację poprzez zmniejszenie liczby i pogorszenie funkcjonowania limfocytów B z ekspresją antygenu CD20. Po połączeniu się z powierzchnią komórki, okrelizumab wybiórczo usuwa limfocyty B z ekspresją antygenu CD20 w mechanizmie fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP), cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (ang. *complement-dependent cytotoxicity*, CDC) i apoptozy. Zdolność odnowy limfocytów B i wcześniejsza odporność humoralna zostają zachowane. Ponadto, odporność wrodzona i całkowita liczba limfocytów T nie są zmienione.

Działanie farmakodynamiczne

Leczenie okrelizumabem prowadzi do szybkiej deplecji limfocytów B CD19+ we krwi w ciągu 14 dni po leczeniu (pierwszy punkt czasowy oceny), co stanowi oczekiwane działanie farmakologiczne. Działanie takie utrzymywało się przez cały okres leczenia. Do ustalenia liczby limfocytów B wykorzystuje się CD19, ponieważ obecność okrelizumabu zaburza rozpoznawanie CD20 w badaniu.

W badaniach III fazy u pacjentów dorosłych, pomiędzy poszczególnymi dawkami okrelizumabu odnowę limfocytów B (> DGN lub wartości wyjściowych) obserwowano u nie więcej niż 5% pacjentów w przynajmniej jednym punkcie czasowym. Zakres i czas trwania deplecji limfocytów B był spójny w badaniach z udziałem pacjentów z PPMS i RMS.

Najdłuższy okres obserwacji po ostatnim podaniu wlewu (badanie II fazy WA21493, n=51) wskazuje, że mediana czasu do odnowy limfocytów B (powrót do wartości wyjściowych / DGN, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej) wyniosła 72 tygodnie (zakres 27 - 175 tygodni). U 90% wszystkich pacjentów powrót liczby limfocytów B do DGN lub do wartości początkowych nastąpił w ciągu około dwóch i pół roku od podania ostatniego wlewu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u dorosłych

Rzutowe postacie stwardnienia rozsianego (RMS)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania okrelizumabu oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, podwójnie maskowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną (WA21092 i WA21093), prowadzonych według takiego samego planu, z udziałem pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (według kryteriów McDonalda z 2010 r.) z potwierdzoną aktywnością choroby (definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych) w ciągu ostatnich dwóch lat. Plan badania i wyjściową charakterystykę badanej populacji przedstawiono w Tabeli 5.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka badanej populacji były dobrze wyważone w obu grupach leczenia. Pacjenci przyjmujący okrelizumab (Grupa A) otrzymywali dawkę 600 mg co 6 miesięcy (dawka 1.: 2 wlewy dożylne po 300 mg, podane w odstępie dwóch tygodni, kolejne dawki podano w pojedynczym wlewie dożylnym 600 mg). Pacjentom w Grupie B podawano interferon beta-1a w dawce 44 µg we wstrzyknięciach podskórnych 3 razy w tygodniu.

Tabela 5: Plan badania, charakterystyka demograficzna i wyjściowa pacjentów

	Badanie 1		**Badanie 2**	
Nazwa badania	**WA21092 (OPERA I) (n=821)**		**WA21093 (OPERA II) (n=835)**	
Plan badania				
Populacja badania	Pacjenci z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego			
Historia choroby w fazie przesiewowej	Przynajmniej dwa rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat lub jeden rzut w minionym roku; wynik EDSS* pomiędzy 0 a 5,5 włącznie			
Czas trwania badania	2 lata			
Grupy leczenia	Grupa A: Okrelizumab 600 mg Grupa B: interferon beta-1a 44 µg podskórnie (IFN)			
Charakterystyka wyjściowa	Okrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 µg (n=411)	Okrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 µg (n=418)
Średni wiek (lata)	37,1	36,9	37,2	37,4
Zakres wieku (lata) w chwili włączenia do badania	18 - 56	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Rozkład płci (% mężczyzn/% kobiet)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Średni czas/Mediana czasu trwania choroby od rozpoznania (lata)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Pacjenci nieleczeni wcześniej lekami modyfikującymi przebieg choroby (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9

Średnia liczba rzutów w ostatnim roku	1,31	1,33	1,32	1,34
Odsetek pacjentów ze zmianami w obrazach T1-zależnych wzmacniającymi się po gadolinie	42,5	38,1	39,0	41,4
Średni wynik w skali EDSS*	2,82	2,71	2,73	2,79

* ang. *Expanded Disability Status Scale*, rozszerzona skala niesprawności ruchowej
** Pacjenci nieleczeni lekiem modyfikującym przebieg choroby (ang. *disease-modifying therapy*, DMT) w okresie 2 lat przed randomizacją.

W Tabeli 6 i na Rycinie 1 przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i wyniki dotyczące skuteczności widoczne w badaniu rezonansem magnetycznym.

Wyniki omówionych badań wykazują, że okrelizumab istotnie hamuje rzuty choroby, zmniejsza subkliniczną aktywność choroby ocenianą w badaniu rezonansem magnetycznym oraz hamuje postęp choroby w porównaniu z interferonem beta-1a podawanym podskórnie w dawce 44 µg.

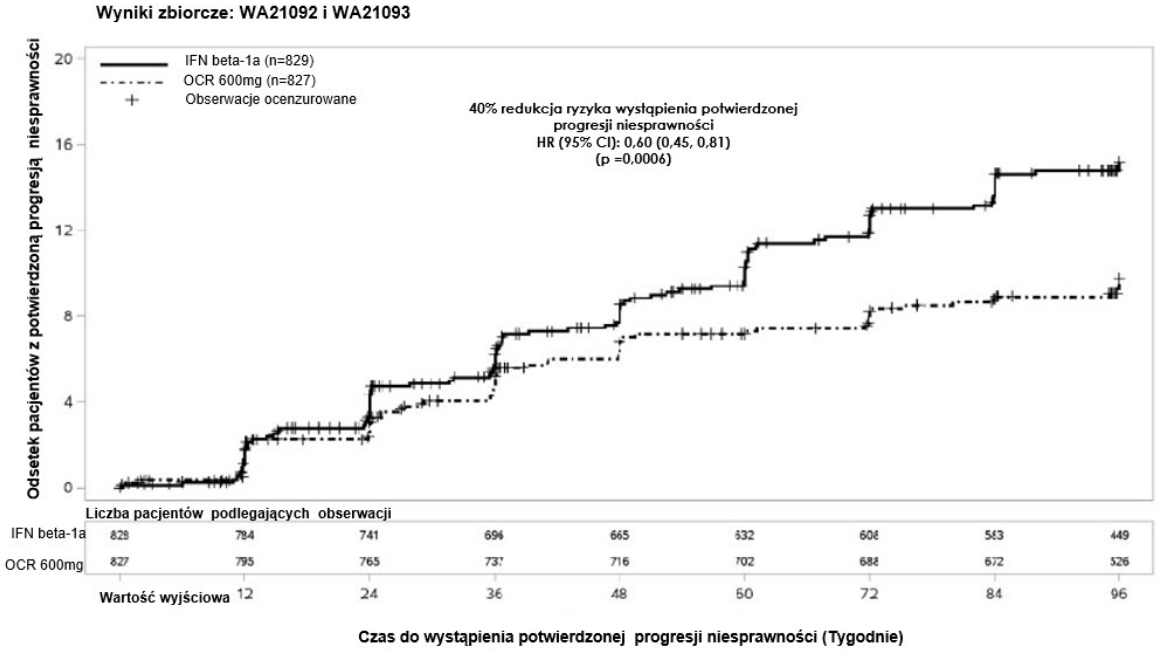
Tabela 6: Najważniejsze kliniczne punkty końcowe i punkty końcowe oceniane w MRI w badaniach WA21092 i WA21093 (RMS)

Punkty końcowe	**Badanie 1: WA21092 (OPERA I)**		**Badanie 2: WA21093 (OPERA II)**	
	Okrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 µg (n=411)	Okrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 µg (n=418)
Kliniczne punkty końcowe				
Roczny wskaźnik rzutów (ARR) (pierwszorzędowy punkt końcowy)[8]	0,156	0,292	0,155	0,290
Względna redukcja	46 % (p<0,0001)		47 % (p<0,0001)	
Odsetek pacjentów z 12-tygodniową potwierdzoną progresją niesprawności[3]	9,8% Okrelizumab w porównaniu z 15,2% IFN 40% (p=0,0006)[7]			
Redukcja ryzyka (analiza zbiorcza[1]) Redukcja ryzyka (poszczególne badania[2])	43 % (p=0,0139)[7]		37 % (p=0,0169)[7]	
Odsetek pacjentów z 24-tygodniową potwierdzoną progresją niesprawności (CDP)[3]	7,6% Okrelizumab w porównaniu z 12,0% IFN 40% (p=0.0025)[7]			
Redukcja ryzyka (analiza zbiorcza[1]) Redukcja ryzyka (poszczególne badania[2])	43 % (p=0,0278)[7]		37 % (p=0,0370)[7]	
Odsetek pacjentów z przynajmniej 12-tygodniową potwierdzoną poprawą w zakresie niesprawności[4]	20,7% Okrelizumab w porównaniu z 15,6% IFN			
Względny wzrost (analiza zbiorcza[1])	33% (p=0,0194)			
Względny wzrost (poszczególne badania[2])	61% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
Odsetek pacjentów bez rzutów choroby po 96 tygodniach[2]	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
	(p<0,0001)		(p<0,0001)	
Odsetek pacjentów z brakiem aktywności choroby (NEDA)[5]	48%	29%	48%	25%
Względny wzrost[2]	64% (p<0,0001)		89% (p<0,0001)	
Punkty końcowe mierzone za pomocą MRI				
Średnia liczba zmian w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie na jedno badanie MRI	0,016	0,286	0,021	0,416
Względna redukcja	94% (p<0,0001)		95% (p<0,0001)	
Średnia liczba nowych i (lub) powiększających się zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych na jedno	0,323	1,413	0,325	1,904

Punkty końcowe	Badanie 1: WA21092 (OPERA I)		Badanie 2: WA21093 (OPERA II)	
	Okrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 µg (n=411)	Okrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 µg (n=418)
Względna redukcja	77% (p<0,0001)		83% (p<0,0001)	
Zmiana procentowa objętości mózgu od tygodnia 24. do tygodnia 96.	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Względna redukcja utraty objętości mózgu	22,8% (p=0,0042)[6]		14,9% (p=0,0900)	

[1] Dane zebrane prospektywnie z Badania 1 i 2
[2] Niekonfirmacyjna analiza wartości p; nie jest częścią predefiniowanej hierarchii testowania
[3] CDP definiowana jako wzrost o ≥ 1,0 punkt w stosunku do wyjściowego wyniku w skali EDSS dla pacjentów z wynikiem wyjściowym 5,5 lub niższym, lub ≥ 0,5, jeżeli wynik wyjściowy jest wyższy niż 5,5, estymatory Kaplana-Meiera w tygodniu 96.
[4] Definiowany jako spadek o ≥ 1,0 punkt w stosunku do wyjściowego wyniku w skali EDSS dla pacjentów z wyjściowym wynikiem w skali EDSS ≥ 2 i ≤ 5,5 lub ≥ 0,5, gdy wynik wyjściowy wynosi > 5,5. Pacjenci z wynikiem wyjściowym < 2 nie zostali uwzględnieni w analizie.
[5] NEDA definiowany jako brak rzutów zgodnych z definicją w protokole, 12-tygodniowej CDP i wszelkiej aktywności widocznej w badaniu MRI (zmiany w obrazach T1-zależnych podlegających wzmocnieniu po gadolinie bądź nowe lub powiększające się zmiany w obrazach T2-zależnych) w całym 96-tygodniowym okresie leczenia. Wynik analizy eksploracyjnej obejmuje całą populację zgodną z intencją leczenia (ang. *intent-to-treat*, ITT).
[6] Niekonfirmacyjna wartość p; procedura hierarchicznego testowania zakończona przed osiągnięciem punktu końcowego.
[7] Log-rank test
[8] Potwierdzone rzuty (którym towarzyszyła klinicznie istotna zmiana w EDSS).

Rycina 1 Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający czas do początku potwierdzonej progresji niesprawności utrzymującej się przez przynajmniej 12 tygodni, gdy początkowe zdarzenie pogorszenia stanu neurologicznego miało miejsce w trakcie okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby (zbiorcza populacja ITT w badaniach WA21092 i WA21093)*



*Predefiniowana analiza zbiorcza badań WA21092 i WA21093.

Wyniki predefiniowanych analiz zbiorczych czasu do wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności utrzymującej się przez przynajmniej 12 tygodni (40% redukcja ryzyka w grupie leczonej okrelizumabem w porównaniu z interferonem beta-1a (p=0,0006) były w wysokim stopniu spójne z wynikami utrzymującymi się przez przynajmniej 24 tygodnie (40% redukcja ryzyka w grupie leczonej okrelizumabem w porównaniu z interferonem beta-1a, p=0,0025).

Do badań włączano pacjentów z aktywną chorobą. Do populacji badanej należeli zarówno pacjenci nieotrzymujący wcześniej aktywnego leczenia, jak i pacjenci wcześniej leczeni z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie, co definiowano na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych. Analiza populacji pacjentów różniących się wyjściową aktywnością choroby, w tym pacjentów z aktywną i wysoce aktywną chorobą wykazała, że skuteczność okrelizumabu w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów i wskaźnika 12-tygodniowej potwierdzonej progresji niesprawności była spójna z wynikami dla populacji całkowitej.

Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (PPMS)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania okrelizumabu oceniano również w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (badanie WA25046), którzy znajdowali się na wczesnym etapie przebiegu choroby według głównych kryteriów włączenia, tj.: wiek od 18 do 55 lat włącznie; EDSS w chwili przesiewu od 3,0 do 6,5 punktu; czas trwania od pierwszych objawów stwardnienia rozsianego mniej niż 10 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili przesiewu ≤5,0 lub mniej niż 15 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili przesiewu >5,0. W odniesieniu do aktywności choroby, cechy charakterystyczne dla aktywności zapalnej, nawet w postępującej postaci stwardnienia rozsianego, mogą być związane z cechami radiologicznymi (tj. zmiany w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie i (lub) aktywne [nowe lub powiększające się] zmiany T2). Dane uzyskane z MRI należy wykorzystać do potwierdzenia aktywności zapalnej u wszystkich pacjentów. Pacjenci w wieku ponad 55 lat nie byli badani. Plan badania i charakterystykę wyjściową badanej populacji przedstawiono w Tabeli 7.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka były dobrze wyważone w obu grupach leczenia. MRI głowy wykazywało cechy charakterystyczne dla aktywności zapalnej poprzez zmiany w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie lub zmiany T2.

W trakcie badania fazy III z udziałem pacjentów z PPMS pacjentom podawano dawkę 600 mg okrelizumabu co 6 miesięcy w dwóch wlewach po 300 mg w odstępie dwóch tygodni, przez cały czas trwania leczenia. Wlewy dawki 600 mg podawane pacjentom z RMS i wlewy dawki 2 × 300 mg w PPMS wykazywały spójne profile farmakokinetyczne/farmakodynamiczne. Profile reakcji związanej z wlewem dla każdego podania były również podobne, niezależnie od tego, czy dawka 600 mg była podawana jako pojedynczy wlew 600 mg czy jako dwa wlewy po 300 mg w odstępie dwóch tygodni (patrz punkt 4.8 i 5.2), ale z powodu ogólnie większej liczby podań wlewów w schemacie dawkowania 2 × 300 mg, całkowita liczba reakcji związanych z wlewem była wyższa. Dlatego rekomenduje się, aby po podaniu dawki 1. okrelizumabu podawać w pojedynczym wlewie 600 mg (patrz punkt 4.2), aby zmniejszyć całkowitą liczbę podań wlewów (z równoczesnym profilaktycznym podaniem metyloprednizolonu i leku antyhistaminowego) i reakcji związanych z wlewem.

Tabela 7: Plan badania, dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka badania WA25046

Nazwa badania	**Badanie WA25046 ORATORIO (n=732)**	
Plan badania		
Badana populacja	Pacjenci z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego	
Czas trwania badania	Zależny od zdarzeń (*Minimum 120 tygodni i 253 zdarzenia potwierdzonej progresji niesprawności)* *(Mediana czasu obserwacji: Okrelizumab 3,0 lata, Placebo 2,8 lat)*	
Przebieg choroby w fazie przesiewowej	Wiek 18-55 lat, wynik EDSS 3,0 do 6,5	
Grupy leczenia	Grupa A: Okrelizumab 600 mg Grupa B: Placebo, randomizacja 2:1	
Charakterystyka wyjściowa	Okrelizumab 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Średni wiek (lata)	44,7	44,4
Zakres wieku (lata) w momencie włączenia do badania	20 – 56	18 – 56
Rozkład płci (% mężczyzn/% kobiet)	51,4/48,6	49,2/50,8
Średni czas/Mediana czasu trwania choroby od rozpoznania PPMS (lata)	2,9/1,6	2,8/1,3
Średni wynik EDSS	4,7	4,7

Najważniejsze wyniki skuteczności klinicznej i wyniki dotyczące skuteczności obserwowane w badaniu MRI przedstawiono w Tabeli 8 i na Rycinie 2.

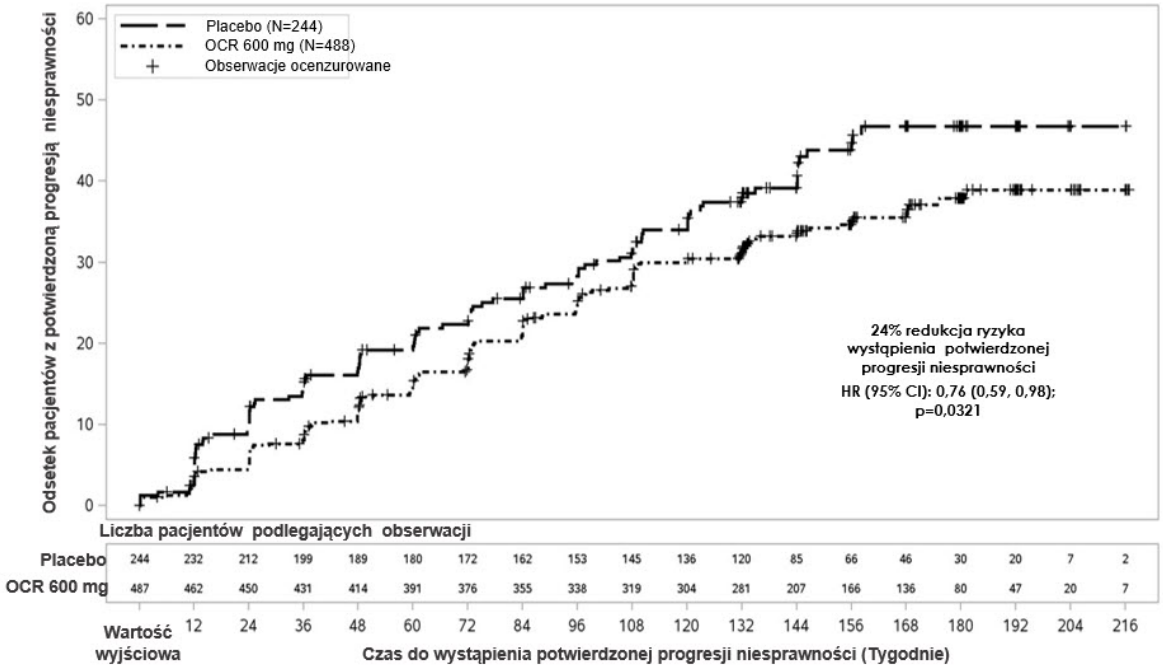
Wyniki badania pokazują, że okrelizumab istotnie opóźnia progresję choroby i zmniejsza pogorszanie szybkości chodzenia w porównaniu z placebo.

Tabela 8: Najważniejsze kliniczne punkty końcowe i punkty końcowe mierzone za pomocą rezonansu magnetycznego w badaniu WA25046 (PPMS)

	Badanie 3	
	WA25046 (Oratorio)	
P**unkty końcowe**	Okrelizumab 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Kliniczne punkty końcowe		
Pierwszorzędowy punkty końcowy dotyczący skuteczności Odsetek pacjentów z 12-tygodniową potwierdzoną progresją niesprawności[1] (pierwszorzędowy punkt końcowy)	30,2%	34,0%
Redukcja ryzyka	24% (p=0,0321)	
Odsetek pacjentów z 24-tygodniową potwierdzoną progresją niesprawności[1]	28,3%	32,7%
Redukcja ryzyka	25% (p=0,0365)	
Zmiana procentowa w teście szybkości chodu na odcinku 7,5 m od wartości wyjściowej do tygodnia 120.	38,9	55,1
Względna redukcja szybkości pogorszenia czasu chodzenia	29,4% (p=0,0404)	
Punkty końcowe mierzone za pomocą rezonansu magnetycznego		
Procentowa zmiana objętości zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych, od wartości wyjściowej do tygodnia 120.	-3,4	7,4
	(p<0,0001)	
Procentowa zmiana objętości mózgu od tygodnia 24. do tygodnia 120.	-0,902	-1,093
Względna redukcja szybkości utraty objętości mózgu	17,5% (p=0,0206)	

[1] Definiowany jako wzrost o ≥ 1,0 punkt od wyjściowego wyniku w skali EDSS u pacjentów z wynikiem wyjściowym wynoszącym 5,5 lub mniej, lub o ≥ 0,5, jeżeli wynik wyjściowy jest większy niż 5.5, estymatory Kaplana-Meiera w tygodniu 120**.**

Rycina 2 Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający czas do początku potwierdzonej progresji niesprawności utrzymującej się przez co najmniej 12 tygodni, gdy początkowe zdarzenie pogorszenia stanu neurologicznego miało miejsce w trakcie podwójnie zaślepionego okresu leczenia (populacja ITT w badaniu WA25046)*



* U wszystkich pacjentów w tej analizie okres obserwacji trwał przynajmniej 120 tygodni. Analiza pierwotna została przeprowadzona w oparciu o wszystkie odnotowane zdarzenia.

Analiza predefiniowanych podgrup o nieokreślonej mocy w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego sugeruje, że młodsi pacjenci lub ci ze zmianami w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie odnoszą większą korzyść z leczenia niż pacjenci, którzy są starsi i nie mają zmian w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie (≤ 45 lat: HR 0,64 [0,45; 0,92], >45 lat: HR 0,88 [0,62; 1,26]; pacjenci ze zmianami w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie w punkcie wyjścia: HR 0,65 [0,40–1,06], pacjenci bez zmian w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie w punkcie wyjścia: HR 0,84 [0,62–1,13]).

Ponadto, analizy *post-hoc* sugerują, że młodsi pacjenci ze zmianami w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie w punkcie wyjścia uzyskują lepsze skutki leczenia (≤ 45 lat: HR 0,52 [0,27–1,00]; ≤ 46 lat (mediana wieku w badaniu WA25046); HR 0,48 [0,25–0,92]; <51 lat: HR 0,53 [0,31–0,89]).

Analizy *post-hoc* przeprowadzono w wydłużonym okresie badania z grupą kontrolną (ang. *extended controlled period,* ECP), obejmującym leczenie metodą podwójnie ślepej próby i około 9 dodatkowych miesięcy obserwacji z grupą kontrolną, po których następowała kontynuacja udziału w otwartej fazie przedłużonej badania (ang. *open-label extension,* OLE) lub odstawienie badanego leczenia. Odsetek pacjentów z 24-tygodniową potwierdzoną progresją niesprawności z wynikiem w skali EDSS ≥7,0 (24W-CDP w skali EDSS ≥7,0, czas do poruszania się na wózku inwalidzkim) wyniósł 9,1% w grupie placebo w porównaniu z 4,8% w grupie otrzymującej okrelizumab w tygodniu 144, co spowodowało 47% redukcję ryzyka w odniesieniu do czasu do poruszania się na wózku inwalidzkim (HR 0,53, [0,31; 0,92]) w okresie ECP. Ponieważ wyniki te mają charakter eksploracyjny i obejmują dane po odślepieniu, należy je interpretować z zachowaniem ostrożności.

Dodatkowe badanie z krótszym czasem wlewu

Bezpieczeństwo stosowania krótszego (2-godzinnego) wlewu okrelizumabu oceniano w prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną, prowadzonym w

grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby, które było badaniem dodatkowym do badania MA30143 (Ensemble) z udziałem pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, nieotrzymujących wcześniej innych terapii modyfikujących przebieg choroby. Pierwszą dawkę okrelizumabu podano w postaci dwóch wlewów po 300 mg (łącznie 600 mg) w odstępie 14 dni. Nie wcześniej niż od drugiej dawki (dawki 2 do 6) pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej konwencjonalny wlew okrelizumabu trwający około 3,5 godziny co 24 tygodnie lub do grupy otrzymującej krótszy wlew okrelizumabu trwający około 2 godzin co 24 tygodnie. Randomizację poddano stratyfikacji ze względu na region oraz dawkę, przy której pacjenci zostali po raz pierwszy przydzieleni losowo.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z reakcjami związanymi z wlewem, które wystąpiły podczas pierwszego po randomizacji wlewu lub w ciągu 24 godzin po jego zakończeniu. Analizę pierwszorzędową przeprowadzono po randomizacji 580 pacjentów. Odsetek pacjentów z reakcjami związanymi z wlewem, które wystąpiły podczas pierwszego po randomizacji wlewu lub w ciągu 24 godzin po jego zakończeniu wyniósł 24,6% w grupie wlewu o krótszym czasie trwania i 23,1% w grupie wlewu o konwencjonalnym czasie trwania. Różnica między grupami przy stratyfikacji była podobna. Ogółem, dla wszystkich dawek, przy których nastąpiła randomizacja, większość reakcji związanych z wlewem miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, a tylko dwie reakcje związane z wlewem miały nasilenie ciężkie – po jednej ciężkiej reakcji związanej z wlewem w każdej z grup. Nie odnotowano zagrażających życiu, śmiertelnych lub ciężkich reakcji związanych z wlewem.

Immunogenność

Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym (badania WA21092, WA21093 i WA25046) byli badani w wielu punktach czasowych (przed rozpoczęciem leczenia i co 6 miesięcy po zakończeniu leczenia przez cały czas trwania badania) na obecność przeciwciał przeciwlekowych (ang. *anti-drug antibodies*, ADA). U 12 spośród 1311 (~1%) pacjentów leczonych okrelizumabem odnotowano dodatni wynik obecności przeciwciał przeciwlekowych występujących podczas leczenia, z czego u dwóch pacjentów badania wykazały obecność przeciwciał neutralizujących. U dwóch z 90 pacjentów pediatrycznych w badaniu WN42086 (2,2%) wystąpiły przeciwciała przeciwlekowe (ADA) związane z leczeniem. Nie można ocenić wpływu przeciwciał przeciwlekowych występujących podczas leczenia na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność z powodu małej częstości występowania przeciwciał przeciwlekowych związanych ze stosowaniem okrelizumabu.

Szczepienia

W randomizowanym, otwartym badaniu z udziałem pacjentów z RMS (n=102), odsetek pacjentów z pozytywną odpowiedzią na szczepionkę przeciwko tężcowi po 8 tygodniach od szczepienia wyniósł 23,9% w grupie okrelizumabu w porównaniu z 54,5% w grupie kontrolnej (nieotrzymującej terapii modyfikującej przebieg choroby, z wyjątkiem interferonu beta). Średnia geometryczna mian przeciwciał przeciwko toksoidowi tężcowemu po 8 tygodniach wyniosła odpowiednio 3,74 i 9,81 IU/ml. Pozytywna odpowiedź na ≥5 serotypów w 23-PPV po 4 tygodniach od szczepienia wyniosła 71,6% w grupie okrelizumabu i 100% w grupie kontrolnej. U pacjentów leczonych okrelizumabem szczepionka przypominająca (13-PCV) podana 4 tygodnie po 23-PPV nie zwiększyła znacząco odpowiedzi na 12 serotypów wspólnych z 23-PPV. Odsetek pacjentów z seroprotekcyjnymi mianami przeciwciał przeciwko pięciu szczepom grypy wahał się w zakresie od 20,0-60,0% i 16,7-43,8% przed szczepieniem, a 4 tygodnie po szczepieniu odpowiednio od 55,6-80,0% u pacjentów leczonych okrelizumabem i 75,0-97,0% w grupie kontrolnej. Patrz punkt 4.4 i 4.5.

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania okrelizumabu oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, podwójnie pozorowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą aktywny komparator (WN42086) z udziałem dzieci i młodzieży w wieku 10 lat i starszych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS) (zgodnie z kryteriami McDonalda z 2017 r.) oraz objawami aktywności choroby (określonymi na

podstawie cech klinicznych lub radiologicznych) w ciągu ostatnich dwóch lat. Plan badania i wyjściową charakterystykę badanej populacji przedstawiono w Tabeli 9.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka były dobrze wyważone w obu grupach leczenia. Pacjenci przyjmujący okrelizumab otrzymywali dawkę 600 mg co 6 miesięcy (dawka 1: 2 wlewy dożylne po 300 mg, podane w odstępie 2 tygodni, kolejne dawki podano w pojedynczym wlewie dożylnym 600 mg). Pacjenci otrzymujący fingolimod otrzymywali doustnie dawkę 0,5 mg na dobę.

Tabela 9: Plan badania, charakterystyka demograficzna i wyjściowa pacjentów

Nazwa badania	**Badanie WN42086 (Operetta 2)**	
Plan badania		
Badana populacja	Dzieci i młodzież w wieku od ≥10 do <18 lat z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS)	
Przebieg choroby w fazie przesiewowej	Co najmniej dwa rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat lub jeden rzut w ciągu poprzedniego roku, lub dowody co najmniej jednej zmiany ulegającej wzmocnieniu po podaniu gadolinu w badaniu MRI w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją (również w przesiewowym badaniu MRI); EDSS[1] między 0 a 5,5 włącznie	
Czas trwania badania	Elastyczny czas trwania badania, do czasu, gdy ostatni włączony pacjent ukończy co najmniej 24 tygodnie leczenia [2]	
Grupy leczenia	Grupa A: okrelizumab 600 mg Grupa B: fingolimod 0,5 mg	
Charakterystyka wyjściowa	Okrelizumab 600 mg (n = 93)	Fingolimod 0,5 mg (n = 94)
Średni wiek (lata)	15,0	15,0
Zakres wieku (lata) w momencie włączenia do badania	11,0–17,0	12,0–17,0
Rozkład płci (% mężczyzn/% kobiet)	28,0/72,0	34,0/66,0
Mediana masy ciała, kg (zakres)	63,1 (50,0–154,2)	63,5 (42,3–123,0)
Średni czas/mediana czasu trwania choroby od rozpoznania RRMS (lata)	0,6/0,4	0,7/0,5
Średnia liczba rzutów w ostatnim roku	1,4	1,5
Odsetek pacjentów ze zmianami w obrazach T1-zależnych wzmacniającymi się po gadolinie	47,3%	46,8%
Średnia liczba zmian T2-zależnych	57,4	57,4

[1] Rozszerzona skala niesprawności ruchowej

[2] Mediana czasu trwania leczenia w tygodniach (zakres) wyniosła 76,7 (32,1–159,7) u pacjentów otrzymujących okrelizumab i 73,9 (11,0–145,0) u pacjentów otrzymujących fingolimod.

W Tabeli 10 przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu MRI.

Wyniki tego badania wskazują, że okrelizumab wykazał nie mniejszą skuteczność w zmniejszaniu rocznego wskaźnika rzutów i przewagę w zmniejszaniu rocznego wskaźnika nowych/powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w okresie podwójnie ślepej próby oraz w zmniejszaniu liczby zmian w obrazach T1-zależnych ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w 12. tygodniu w porównaniu z fingolimodem.

Tabela 10: Kluczowe kliniczne punkty końcowe i punkty końcowe dotyczące MRI z badania WN42086 (RRMS)

Punkty końcowe	**Badanie WN42086 (Operetta 2)**	
	Ocrevus 600 mg (n = 93)	Fingolimod 0,5 mg (n = 94)
Kliniczne punkty końcowe		
Roczny wskaźnik rzutów (pierwszorzędowy punkt końcowy)[1]	0,070	0,135
Względna redukcja	48,3%	
Wskaźnik częstości	0,517 (95% Cl: 0,193–1,329) [2]	
Punkty końcowe dotyczące badania MRI		
Roczny wskaźnik nowych i (lub) powiększających się zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych na badanie MRI [1]	3,827	7,275
Względna redukcja	47,8%	
Średnia liczba zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach T1-zależnych w tygodniu 12	0,054	0,375
Względna redukcja	87,2%	

1. W okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby
2. Górna granica 95% CI była poniżej wstępnie określonego marginesu co najmniej równoważności wynoszącego 3.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę okrelizumabu w badaniach nad stwardnieniem rozsianym opisano za pomocą modelu dwukompartmentowego, z klirensem zależnym od czasu i parametrami farmakokinetycznymi typowymi dla przeciwciała monoklonalnego IgG1. Ekspozycja całkowita (AUC w 24-tygodniowym przedziale dawkowania) była identyczna w przypadku dawki 2 × 300 mg stosowanej w PPMS i dawki 1 × 600 mg w badaniach z RMS, co było spodziewane biorąc pod uwagę fakt, że podano taką samą dawkę. Pole pod krzywą (ang. *area under the curve*, AUCτ) po podaniu czwartej dawki 600 mg okrelizumabu wyniosło 3510 µg/ml•doba, a średnie stężenie maksymalne (ang. *maximum concentration*, C_{max}) wyniosło 212 µg/ml w RMS (wlew 600 mg) i 141 µg/ml w PPMS (wlewy 300 mg).

Wchłanianie

Okrelizumab jest podawany we wlewie dożylnym.

Dystrybucja

Na podstawie farmakokinetyki populacyjnej, szacowana objętość dystrybucji kompartmentu centralnego wyniosła 2,78 l. Objętość dystrybucji kompartmentu obwodowego i klirens między kompartmentami oszacowano na 2,68 l i 0,294 l/dobę.

Metabolizm

Nie przeprowadzono bezpośrednich badań metabolizmu okrelizumabu, ponieważ przeciwciała są usuwane głównie na drodze przemian katabolicznych (tj. rozpadu na peptydy i aminokwasy).

Eliminacja

Stały klirens oszacowano na 0,17 l/dobę, a początkowy klirens zależny od czasu na 0,0489 l/dobę i zmniejszał się on z okresem półtrwania wynoszącym 33 tygodnie. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji okrelizumabu wyniósł 26 dni.

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Mediana pola powierzchni pod krzywą (AUC) w pierwszym 24-tygodniowym przedziale dawkowania wynosiła 3130 µg/ml na dobę, a wartość C_{max} wyniosła 147 µg/ml u dzieci i młodzieży w wieku 10 lat i starszych z RRMS, otrzymujących okrelizumab w dawce 600 mg (masa ciała 35 kg lub więcej) lub 300 mg (masa ciała poniżej 35 kg).

Zalecane dawkowanie opracowano na podstawie modelu farmakokinetycznego, który został oparty na danych klinicznych uzyskanych od 110 pacjentów o masie ciała 40 kg lub większej, otrzymujących okrelizumab w dawce 600 mg oraz od 6 pacjentów z badania fazy II o masie ciała poniżej 40 kg, otrzymujących okrelizumab w dawce 300 mg (patrz punkt 4.2).

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki okrelizumabu u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specjalnych badań właściwości farmakokinetycznych okrelizumabu u pacjentów w wieku ≥ 55 lat z uwagi na ograniczone doświadczenie kliniczne (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań właściwości farmakokinetycznych. Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek byli włączani do badań klinicznych i nie obserwowano zmian w farmakokinetyce okrelizumabu u tych pacjentów. Brak jest dostępnych danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań właściwości farmakokinetycznych. Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby byli włączani do badań klinicznych i nie obserwowano zmian w farmakokinetyce u tych pacjentów. Brak jest dostępnych danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań rakotwórczego i mutagennego działania okrelizumabu.

W dwóch badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowego u małp *cynomolgus* podawanie okrelizumabu od 20 dnia ciąży co najmniej do porodu wiązało się z występowaniem glomerulopatii, powstawaniem grudek chłonnych w szpiku kostnym, limfoplazmatycznym zapaleniem nerek oraz zmniejszoną masą

jąder u potomstwa. Dawki podawane samicom w tych badaniach sprawiły, że maksymalne średnie stężenie w surowicy (C_{max}) było 4,5- do 21-krotnie wyższe niż analogiczne stężenie przewidywane w warunkach klinicznych.

Zaobserwowano pięć przypadków stanu agonalnego noworodków: jeden przypisywany osłabieniu z powodu przedwczesnych narodzin i towarzyszącego mu oportunistycznego zakażenia bakteryjnego, jeden z powodu zakaźnego zapalenia opon mózgowych i mózgu z zajęciem móżdżku nowonarodzonego osobnika pochodzącego od matki z aktywnym zakażeniem (zapalenie sutka) i trzy z potwierdzeniem żółtaczki i uszkodzenia wątroby, z podejrzeniem etiologii wirusowej, prawdopodobnie poliomawirus. Na przebieg tych pięciu potwierdzonych lub podejrzewanych zakażeń mogła potencjalnie wpłynąć deplecja limfocytów B. U nowonarodzonego potomstwa samic narażonych na okrelizumab zauważono zmniejszoną populację limfocytów B w okresie pourodzeniowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan trójwodny (E 262)
Kwas octowy lodowaty
Trehaloza dwuwodna
Polisorbat 20 (E 432)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem produktów leczniczych wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

2 lata

Rozcieńczony roztwór do wlewu dożylnego

Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2-8°C, a następnie przez 8 godzin w temperaturze pokojowej.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do wlewu należy natychmiast zużyć. Jeśli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, za czas i warunki przechowywania produktu przed jego użyciem odpowiada użytkownik i zazwyczaj nie należy go przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2-8°C, a następnie 8 godzin w temperaturze pokojowej, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych, zwalidowanych warunkach aseptycznych.

W przypadku, gdy wlew dożylny nie może być ukończony tego samego dnia, pozostałość roztworu należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).
Nie zamrażać.
Fiolki należy przechowywać w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml koncentratu w fiolce (bezbarwne szkło typu I).
Opakowanie zawiera 1 lub 2 fiolki. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja rozcieńczania

Produkt leczniczy powinien być przygotowywany przez osobę z fachowego personelu medycznego w sposób zapewniający aseptyczność. Nie wstrząsać fiolką. Do przygotowania rozcieńczonego roztworu do wlewu należy użyć jałowej igły i strzykawki.

Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

Nie używać koncentratu, jeśli jest on przebarwiony lub jeśli koncentrat zawiera cząstki stałe (patrz punkt 3).

Produkt leczniczy wymaga rozcieńczenia przed podaniem. Roztwory produktu leczniczego przeznaczone do podania dożylnego przygotowuje się przez rozcieńczenie koncentratu w worku infuzyjnym zawierającym roztwór chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), zgodnie z Tabelą 11.

Wyrzucić niewykorzystaną część produktu leczniczego, która pozostała w fiolce.

Nie obserwowano niezgodności pomiędzy tym produktem leczniczym a workami infuzyjnymi i zestawami do wlewu dożylnego wykonanymi z polichlorku winylu (PVC) lub poliolefiny (PO).

Rozcieńczony roztwór do wlewu należy podać za pomocą zestawu do infuzji wyposażonego w filtr przepływowy o średnicy porów 0,2 lub 0,22 μm.

Przed rozpoczęciem wlewu dożylnego zawartość worka infuzyjnego powinna osiągnąć temperaturę pokojową.

Tabela 11: Rozcieńczanie produktu leczniczego Ocrevus

Dawka produktu leczniczego Ocrevus	Objętość produktu leczniczego Ocrevus	Objętość 0,9% roztworu chlorku sodu	Stężenie końcowe
150 mg	5 ml	250 ml	0,6 mg/ml
300 mg	10 ml	250 ml	1,2 mg/ml
600 mg	20 ml	500 ml	1,2 mg/ml

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1231/001
EU/1/17/1231/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 stycznia 2018
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 września 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ocrevus 920 mg roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 920 mg okrelizumabu w 23 ml (40 mg/ml).

Okrelizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego w technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnobrązowego, o pH około 5,3 oraz osmolalności około 328 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ocrevus jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing forms of multiple sclerosis*, RMS), z aktywną chorobą, definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Ocrevus jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. *primary progressive multiple sclerosis,* PPMS) ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów mających doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu stanów neurologicznych. Pierwsze podanie powinno odbyć się w warunkach obserwacji klinicznej z odpowiednim wsparciem medycznym umożliwiającym postępowanie z ciężkimi reakcjami, takimi jak ciężkie reakcje związane ze wstrzyknięciem, reakcje nadwrażliwości i (lub) reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.4).

Premedykacja zapobiegająca reakcjom na wstrzyknięcie

Krótko przed każdym wstrzyknięciem okrelizumabu konieczne jest zastosowanie następujących dwóch rodzajów premedykacji, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia miejscowych i ogólnoustrojowych reakcji na wstrzyknięcie (ang. *injection reactions*¸ IRs):

- 20 mg deksametazonu doustnie (lub jego odpowiednika)
- lek przeciwhistaminowy doustnie (np. desloratadyna lub jej odpowiednik)

Dodatkowo można również rozważyć premedykację lekiem przeciwgorączkowym (np. paracetamolem) krótko przed każdym podaniem produktu.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 920 mg podawana co 6 miesięcy.
Nie ma konieczności dzielenia dawki początkowej lub kolejnych dawek na oddzielne podania.
Pomiędzy kolejnymi dawkami okrelizumabu należy zachować odstęp minimum 5 miesięcy.

Przerwanie wstrzyknięcia lub zakończenie leczenia w przypadku wystąpienia IR

IR zagrażające życiu

W przypadku wystąpienia objawów IR zagrażającej życiu, wstrzyknięcie należy natychmiast przerwać, a pacjent powinien otrzymać odpowiednie leczenie. U tych pacjentów należy definitywnie zakończyć leczenie (patrz punkt 4.3).

Ciężkie IR

Jeśli u pacjenta wystąpi IR o nasileniu ciężkim, wstrzyknięcie należy natychmiast przerwać, a pacjent powinien otrzymać leczenie objawowe. Wstrzyknięcie należy dokończyć wyłącznie po ustąpieniu wszystkich objawów (patrz punkt 4.4).

Opóźnienie przyjęcia dawki lub pominięcie dawki

W przypadku pominięcia podania wstrzyknięcia należy podać je tak szybko, jak to możliwe; nie należy czekać do terminu kolejnej zaplanowanej dawki. Pomiędzy dawkami należy zachować odstęp 6 miesięcy (minimum 5 miesięcy).

Szczególne populacje pacjentów

Dorośli w wieku powyżej 55 lat

Na podstawie dostępnych ograniczonych danych dotyczących dożylnej postaci okrelizumabu (patrz punkty 5.1 i 5.2) nie ma potrzeby dostosowywania dawkowania u pacjentów w wieku powyżej 55 lat. Pacjenci włączeni do trwających badań klinicznych kontynuują dożylne przyjmowanie dawki 600 mg okrelizumabu co sześć miesięcy po przekroczeniu wieku 55 lat. Stosowanie okrelizumabu w postaci podskórnej nie było badane u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań bezpieczeństwa stosowania i skuteczności okrelizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek byli włączeni do badań klinicznych. Brak doświadczenia u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Okrelizumab jest przeciwciałem monoklonalnym usuwanym na drodze katabolizmu (tj. rozpadu na peptydy i aminokwasy), dlatego dostosowanie dawkowania nie wydaje się konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań bezpieczeństwa stosowania i skuteczności okrelizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby byli włączeni do badań klinicznych. Brak doświadczenia u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Okrelizumab jest przeciwciałem monoklonalnym usuwanym na drodze katabolizmu (a nie metabolizmu wątrobowego), dlatego dostosowanie dawkowania nie wydaje się konieczne w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności podskórnego podawania okrelizumabu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Ocrevus 920 mg roztwór do wstrzykiwań nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien zawsze być podawany jako wstrzyknięcie podskórne przez osobę z fachowego personelu medycznego.

Ważne jest, by sprawdzić etykiety produktu i upewnić się, że pacjentowi jest podawany lek w odpowiedniej postaci (dożylnej lub podskórnej) i odpowiednią drogą podania, zgodnie z zaleceniem lekarza.

Pacjenci mogą rozpocząć leczenie okrelizumabem w postaci dożylnej lub podskórnej, a pacjenci obecnie otrzymujący okrelizumab w postaci dożylnej mogą kontynuować leczenie dożylną postacią okrelizumabu lub zmienić leczenie na Ocrevus 920 mg roztwór do wstrzykiwań.

Dawkę 920 mg należy podać we wstrzyknięciu podskórnym w brzuch w ciągu około 10 minut. Zaleca się użycie zestawu do infuzji podskórnej (np. z igłą typu motylek). Nie należy podawać pacjentowi objętości rezydualnej pozostającej w zestawie do infuzji podskórnej.

Miejsce wstrzyknięcia powinno znajdować się na brzuchu, z wyjątkiem obszaru w promieniu 5 cm od pępka. Wstrzyknięć nigdy nie należy podawać w miejsca, w których skóra jest zaczerwieniona, zasiniaczona, tkliwa lub stwardniała bądź w miejsca ze znamionami lub bliznami.

Produkt leczniczy Ocrevus roztwór do wstrzykiwań powinien być zawsze podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego. W przypadku pierwszej dawki zaleca się monitorowanie pacjenta po wstrzyknięciu z dostępem do odpowiedniego wsparcia medycznego w celu leczenia ciężkich reakcji, takich jak IR, przez co najmniej jedną godzinę po wstrzyknięciu. W przypadku kolejnych dawek, potrzeba monitorowania po wstrzyknięciu zależy od decyzji lekarza prowadzącego (patrz punkt 4.4).

Instrukcje dotyczące stosowania i postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Trwające aktualnie, czynne zakażenie (patrz punkt 4.4).
- Pacjenci w stanie ciężkiego obniżenia odporności (patrz punkt 4.4).
- Znane, aktywne nowotwory złośliwe (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa oraz numer serii podanego produktu powinny być wyraźnie zapisane w dokumentacji pacjenta.

Reakcje na wstrzyknięcie (IR)

Leczenie okrelizumabem w postaci podskórnej wiąże się z występowaniem IR, które mogą być związane z uwalnianiem cytokin i (lub) innych mediatorów reakcji chemicznych. Lekarze powinni uprzedzić pacjentów, że IR mogą wystąpić podczas podania leku lub w ciągu 24 godzin po podaniu.

Objawy IR częściej zgłaszano po pierwszym wstrzyknięciu. IR mogą być reakcjami miejscowymi lub ogólnoustrojowymi. Częste objawy miejscowych IR występujących w miejscu wstrzyknięcia obejmują rumień, ból, obrzęk i świąd. Częste objawy ogólnoustrojowych IR obejmują ból głowy i nudności (patrz punkt 4.8).

Krótko przed wstrzyknięciem pacjenci powinni otrzymać premedykację, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia IR (patrz punkt 4.2). Pacjenci powinni pozostawać pod obserwacją przez co najmniej jedną godzinę po podaniu początkowej dawki produktu leczniczego pod kątem wszelkich objawów ciężkiej IR. W czasie podania pierwszej dawki produktu leczniczego należy zapewnić dostęp do odpowiednich środków leczenia ciężkich IR, reakcji nadwrażliwości i (lub) reakcji anafilaktycznych. W przypadku kolejnych dawek, potrzeba monitorowania pacjenta po wstrzyknięciu zależy od decyzji lekarza prowadzącego. W przypadku wystąpienia IR można zastosować leczenie objawowe.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy IR zagrażającej życiu, wstrzyknięcie należy natychmiast przerwać, a pacjent powinien otrzymać odpowiednie leczenie. U tych pacjentów należy definitywnie zakończyć leczenie okrelizumabem.

Jeśli u pacjenta wystąpi IR o nasileniu ciężkim, wstrzyknięcie należy natychmiast przerwać, a pacjent powinien otrzymać leczenie objawowe. Wstrzyknięcie należy dokończyć dopiero po ustąpieniu wszystkich objawów.

Podawanie okrelizumabu w postaci dożylnej wiąże się z występowaniem reakcji związanych z wlewem (ang. *infusion-related reactions*, IRR), które także mogą być związane z uwalnianiem cytokin i (lub) innych mediatorów reakcji chemicznych. IRR mogą mieć postać świądu, wysypki, pokrzywki, rumienia, podrażnienia gardła, bólu jamy ustnej i gardła, duszności, obrzęku gardła lub krtani, uderzenia gorąca, niedociśnienia, gorączki, zmęczenia, bólu głowy, zawrotów głowy, nudności, tachykardii i anafilaksji. Po dożylnym podaniu okrelizumabu zgłaszano ciężkie IRR, z których część wymagała hospitalizacji.

Nadwrażliwość może być klinicznie niemożliwa do odróżnienia od IR lub IRR w odniesieniu do objawów. W przypadku podejrzewania reakcji nadwrażliwości, wstrzyknięcie należy natychmiast przerwać i nie wznawiać (patrz „Reakcje nadwrażliwości” poniżej).

Reakcje nadwrażliwości

Może również wystąpić reakcja nadwrażliwości (ostra reakcja alergiczna na produkt leczniczy). Ostre reakcje nadwrażliwości typu 1 (IgE-zależne) mogą być klinicznie niemożliwe do odróżnienia od objawów reakcji na wstrzyknięcie.

Reakcja nadwrażliwości może rozwinąć się w trakcie każdego podania leku, chociaż zazwyczaj nie występuje w trakcie pierwszego podania. Jeżeli w trakcie kolejnych podań wystąpią objawy cięższe niż poprzednio lub jeśli wystąpią nowe ciężkie objawy, należy założyć podejrzenie wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Nie należy stosować leczenia u pacjentów ze znaną nadwrażliwością IgE-zależną na okrelizumab lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych (patrz punkt 4.3).

Zakażenie

Podawanie okrelizumabu musi być opóźnione u pacjentów z aktywnym zakażeniem do czasu ustąpienia tego zakażenia.

Zaleca się ocenę stanu układu immunologicznego pacjenta przed podaniem produktu leczniczego, ponieważ pacjenci z ciężkim obniżeniem odporności (np. z limfopenią, neutropenią, hipogammaglobulinemią) nie powinni być leczeni (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Całkowity odsetek pacjentów, u których wystąpiło ciężkie zakażenie był podobny, jak po podaniu produktów porównywanych w badaniach z okrelizumabem w postaci dożylnej (patrz punkt 4.8). Częstość występowania zakażeń stopnia 4. (zagrażających życiu) i stopnia 5. (śmiertelnych) była niska

we wszystkich grupach poddanych leczeniu, jednak w przypadku PPMS częstość występowania zakażeń zagrażających życiu (1,6% w porównaniu z 0,4%) i śmiertelnych (0,6% w porównaniu z 0%) była większa po zastosowaniu okrelizumabu w postaci dożylnej niż placebo. Wszystkie zakażenia zagrażające życiu ustąpiły bez konieczności zaprzestania podawania okrelizumabu.

W PPMS, pacjenci z trudnościami w przełykaniu podlegają wyższemu ryzyku aspiracyjnego zapalenia płuc. Leczenie okrelizumabem może dodatkowo zwiększać ryzyko ciężkiego zapalenia płuc u tych pacjentów. Lekarze powinni podjąć niezwłoczne działania w przypadku pacjentów z objawami zapalenia płuc.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Zakażenie wirusem Johna Cunninghama (JCV) powodującym PML obserwowano bardzo rzadko u pacjentów leczonych przeciwciałami anty-CD20, w tym okrelizumabem i było ono przeważnie związane z czynnikami ryzyka (populacja pacjentów np. z limfopenią, w podeszłym wieku, politerapia lekami immunosupresyjnymi).

Lekarze powinni zachować czujność wobec wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawów PML, do których należą wszelkie nowe objawy lub nasilenie już istniejących przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych, ponieważ mogą one przypominać stwardnienie rozsiane.

W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie okrelizumabu. Należy rozważyć przeprowadzenie oceny, w tym wykonanie badania rezonansem magnetycznym (MRI), najlepiej z kontrastem (wynik należy porównać z wynikiem sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku obecności kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) JCV oraz powtarzane badania neurologiczne. Jeżeli rozpoznanie PML zostanie potwierdzone, leczenie należy przerwać i nie wznawiać.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*, HBV), w niektórych przypadkach prowadząca do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu, była zgłaszana u pacjentów leczonych przeciwciałami anty-CD20.

Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe w kierunku HBV, zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Pacjentów z czynnym wirusem HBV (tj. aktywne zakażenie potwierdzone dodatnimi wynikami badań na obecność antygenu powierzchniowego wirusa HBV (HBsAg) i przeciwciał anty-HB) nie należy leczyć okrelizumabem (patrz punkt 4.3). Pacjentów z dodatnim wynikiem badań serologicznych (tj. ujemny wynik HBsAg i dodatni wynik przeciwciała przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa HBV (HBcAb+), nosiciele HBV (obecność antygenu powierzchniowego, HBsAg+) należy skonsultować przez specjalistów chorób wątroby przed rozpoczęciem leczenia. Pacjentów tych należy monitorować i leczyć zgodnie z lokalnymi standardami medycznymi, aby zapobiec reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Późna neutropenia

Zgłaszano przypadki neutropenii o późnym początku występującej po co najmniej 4 tygodniach od podania ostatniego dożylnego wlewu okrelizumabu (patrz punkt 4.8). Chociaż niektóre przypadki miały nasilenie stopnia 3. lub 4., większość przypadków była stopnia 1. lub 2. U pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami zakażenia zaleca się oznaczanie liczby granulocytów obojętnochłonnych we krwi.

<u>Nowotwory złośliwe</u>

W kontrolowanym okresie rejestracyjnych badań klinicznych obserwowano zwiększoną liczbę nowotworów złośliwych (w tym raka piersi) u pacjentów leczonych okrelizumabem w postaci dożylnej, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Zapadalność mieściła się w przedziale wartości

przewidywanych dla populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Po około 10 latach ciągłego leczenia okrelizumabem w okresie kontrolowanym i w otwartej fazie przedłużonej (ang. *Open-Label Extension,* OLE) rejestracyjnych badań klinicznych zapadalność na nowotwory złośliwe pozostała w przedziale wartości przewidywanych dla populacji pacjentów z SM. Pacjentów ze znanym aktywnym nowotworem złośliwym nie należy leczyć okrelizumabem (patrz punkt 4.3). Należy dokonać indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych oraz u pacjentów, którzy są aktywnie monitorowani ze względu na ryzyko nawrotu nowotworu złośliwego. Pacjenci powinni poddać się standardowym badaniom przesiewowym w kierunku raka piersi, zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Leczenie pacjentów z ciężkim osłabieniem odporności

Pacjenci w stanie ciężkiego obniżenia odporności nie mogą otrzymywać leczenia do czasu ustąpienia tego stanu (patrz punkt 4.3).

W innych chorobach autoimmunologicznych stosowanie okrelizumabu jednocześnie z lekami immunosupresyjnymi (np. przewlekłe podawanie kortykosteroidów, niebiologicznych i biologicznych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. *biologic disease-modifying antirheumatic drugs,* DMARDS), mykofenolanu mofetylu, cyklofosfamidu, azatiopryny) powodowało zwiększenie przypadków ciężkich zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych. Zakażenia obejmowały m.in. atypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, zapalenia płuc w przebiegu ospy wietrznej, gruźlicę, histoplazmozę. W rzadkich przypadkach niektóre z tych zakażeń były śmiertelne. W analizie eksploracyjnej zidentyfikowano następujące czynniki związane z ryzykiem ciężkich zakażeń: wyższe niż rekomendowane w stwardnieniu rozsianym dawki okrelizumabu, inne choroby współistniejące i przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych/kortykosteroidów.

Nie zaleca się stosowania innych leków immunosupresyjnych w skojarzeniu z okrelizumabem, poza kortykosteroidami w objawowym leczeniu rzutów. Wiedza o tym, czy jednoczesne stosowanie steroidów w objawowym leczeniu rzutów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakażeń w praktyce klinicznej, jest ograniczona. W badaniach rejestracyjnych z zastosowaniem dożylnej postaci okrelizumabu w stwardnieniu rozsianym podawanie kortykosteroidów w leczeniu rzutu nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem ciężkiego zakażenia.

Rozpoczynając podawanie okrelizumabu po leczeniu immunosupresyjnym lub rozpoczynając leczenie immunosupresyjne po leczeniu okrelizumabem należy wziąć pod uwagę prawdopodobieństwo nakładania się efektów farmakodynamicznych (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność przepisując okrelizumab, biorąc pod uwagę farmakodynamikę innych leków modyfikujących przebieg stwardnienia rozsianego.

Szczepienia

Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa immunizacji szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi po zakończeniu leczenia okrelizumabem i podawanie szczepionek zawierających żywe lub żywe atenuowane wirusy nie jest rekomendowane w trakcie leczenia oraz do czasu odnowy limfocytów B. W badaniach klinicznych mediana czasu do odnowy limfocytów B wyniosła 72 tygodnie (patrz punkt 5.1).

W randomizowanym otwartym badaniu pacjenci z RMS leczeni dożylnie okrelizumabem byli w stanie uzyskać odpowiedzi humoralne, choć były one słabsze, na toksoid tężcowy, 23-walentną polisacharydową szczepionkę przeciwko pneumokokom (23-PPV) ze szczepionką przypominającą lub bez niej, neoantygen hemocyjaniny (ang. *keyhole limpet hemocyanin,* KLH) i szczepionki przeciwko grypie sezonowej (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Zaleca się szczepienie pacjentów leczonych okrelizumabem inaktywowanymi szczepionkami przeciwko grypie sezonowej.

Lekarze powinni sprawdzać status szczepień pacjentów, u których rozważają leczenie okrelizumabem. Pacjenci, którzy wymagają podania szczepionek powinni ukończyć szczepienia przynajmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia okrelizumabem.

Narażenie in utero na okrelizumab a szczepienie noworodków i niemowląt szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi

Ze względu na potencjalną deplecję limfocytów B u niemowląt matek, które były narażone na działanie okrelizumabu w okresie ciąży, zaleca się, by szczepienia szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi były opóźnione do czasu powrotu liczby limfocytów B do normy; z tego względu zaleca się pomiar liczby CD19-dodatnich limfocytów B u noworodków i niemowląt przed szczepieniem.

Zaleca się, by wszystkie szczepienia inne niż szczepienia szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi były podawane zgodnie z lokalnie obowiązującym kalendarzem szczepień oraz należy rozważyć oznaczanie miana odpowiedzi na szczepienie, aby sprawdzić, czy u danej osoby wzrosła ochronna odpowiedź immunologiczna, ponieważ skuteczność szczepienia może być zmniejszona.

Bezpieczeństwo i termin szczepienia należy omówić z lekarzem prowadzącym niemowlę (patrz punkt 4.6).

Polekowe uszkodzenie wątroby

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów leczonych okrelizumabem, obserwowano polekowe uszkodzenie wątroby, w tym przypadki ciężkie i zagrażające życiu. Objawy uszkodzenia wątroby, w tym znaczne podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych w surowicy wraz z podwyższonym stężeniem bilirubiny całkowitej, wystąpiły w ciągu dni do miesięcy po przyjęciu pierwszej dawki.

Badania czynnościowe wątroby należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia okrelizumabem. W trakcie leczenia należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych uszkodzenia wątroby. Badania czynnościowe wątroby należy wykonać u pacjentów zgłaszających objawy mogące wskazywać na uszkodzenie wątroby, w tym nowe lub nasilające się zmęczenie, anoreksję, nudności, wymioty, dyskomfort w prawej górnej części jamy brzusznej, ciemny mocz lub żółtaczkę.

W przypadku potwierdzenia uszkodzenia wątroby należy przerwać stosowanie okrelizumabu. Leczenia nie należy wznawiać, chyba że można ustalić inną możliwą etiologię przedmiotowych i podmiotowych objawów uszkodzenia wątroby.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Polisorbat 20
Ten produkt leczniczy zawiera 13,8 mg polisorbatu 20 w każdej fiolce, co odpowiada 0,6 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji, ponieważ nie przewiduje się wystąpienia żadnych interakcji za pośrednictwem enzymów cytochromu P450, innych enzymów metabolizujących lub transporterów.

Szczepienia

Nie przeprowadzono badań nad bezpieczeństwem immunizacji szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi po zakończeniu leczenia okrelizumabem.

Dostępne są dane o wpływie toksoidu tężcowego, 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom, neoantygenu KLH i szczepionki przeciwko grypie sezonowej na pacjentów przyjmujących okrelizumab w postaci dożylnej (patrz punkty 4.4 i 5.1).

W okresie 2 lat od zakończenia dożylnego leczenia okrelizumabem odsetek pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał przeciwko *S. pneumoniae*, śwince, różyczce i ospie wietrznej był podobny do wartości wyjściowych.

Leki immunosupresyjne

Nie zaleca się stosowania innych terapii immunosupresyjnych jednocześnie z okrelizumabem, z wyjątkiem kortykosteroidów podawanych w objawowym leczeniu rzutów (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować antykoncepcję w trakcie leczenia okrelizumabem oraz przez 4 miesiące od ostatniego podania dawki okrelizumabu.

Ciąża

Dane na temat stosowania okrelizumabu u kobiet w ciąży są ograniczone. Okrelizumab jest immunoglobuliną G (IgG). Wiadomo, że IgG przenika przez barierę łożyskową. Należy rozważyć opóźnienie szczepienia szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi noworodków i niemowląt, których matki w trakcie życia płodowego tych dzieci były narażone na okrelizumab. Nie gromadzono danych o liczbie limfocytów B u niemowląt narażonych na działanie okrelizumabu, a potencjalny czas trwania deplecji limfocytów B u noworodków i niemowląt jest nieznany (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki przemijającego zmniejszenia liczby limfocytów B we krwi obwodowej oraz limfocytopenii u niemowląt kobiet poddanych ekspozycji na inne przeciwciała anty-CD20 w okresie ciąży. Deplecję limfocytów B *in utero* wykryto także w badaniach na zwierzętach.

Badania na zwierzętach (toksyczność dla zarodka i płodu) nie wykazały działania teratogennego. W badaniach nad rozwojem w okresie przed- i pourodzeniowym obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Należy unikać stosowania okrelizumabu w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają do mleka kobiecego w pierwszych kilku dniach po urodzeniu (okres wytwarzania siary), a wkrótce potem ich stężenie zmniejsza się do małych wartości.

W prospektywnym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu MN42989 (SOPRANINO) 13 kobietom karmiącym piersią podano okrelizumab po medianie 2,0 miesiąca od porodu (zakres 0,5-5,0 miesiąca). Małe stężenia okrelizumabu były wykrywane w mleku kobiecym w okresie 60 dni po pierwszym wlewie podanym matce po porodzie (mediana względnej dawki u niemowlęcia wyniosła 0,27% [zakres 0,0-1,8%]), co wskazuje na minimalne przenikanie okrelizumabu do mleka kobiecego. Po 30 dniach od pierwszego wlewu podanego matce po porodzie okrelizumab był niewykrywalny we wszystkich dostępnych próbkach surowicy pobranych od niemowląt karmionych piersią (n=9), a stężenie limfocytów B u niemowląt mieściło się w granicach normy we wszystkich dostępnych próbkach krwi (n=10). Nie obserwowano wpływu okrelizumabu na stan zdrowia, wzrost i rozwój niemowląt karmionych piersią przez matki leczone w okresie obserwacji trwającym 44,6 tygodnia (zakres 8,6-62,7 tygodnia).

Chociaż nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących niemowląt potencjalnie narażonych na działanie okrelizumabu poprzez mleko matki, które otrzymują szczepionki żywe lub atenuowane, nie przewiduje się ryzyka ze względu na normalny poziom komórek B oraz niewykrywalny poziom okrelizumabu w surowicy obserwowany u tych niemowląt.

Małe stężenia okrelizumabu w mleku kobiecym (mediana względnej dawki u niemowląt wyniosła 0,1% [zakres 0,07-0,7%]) w okresie 90 dni po pierwszym wlewie podanym matce po porodzie były także obserwowane u 29 karmiących kobiet, którym podano okrelizumab po medianie 4,3 miesiąca (zakres 0,1-36 miesięcy) po porodzie w odrębnym prospektywnym badaniu klinicznym. W okresie obserwacji 21 niemowląt karmionych piersią przez co najmniej 2 tygodnie obserwowano ich prawidłowy wzrost i rozwój do 1 roku życia.

Okrelizumab może być stosowany w okresie karmienia piersią począwszy od kilku dni po porodzie.

Płodność

Dane przedkliniczne nie wykazują wyraźnego ryzyka dla ludzi na podstawie badań płodności samców i samic małp *cynomolgus* poddanych ekspozycji na okrelizumab.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Ocrevus nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najważniejszymi i najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są reakcje związane z wlewem (34,3%, 40,1% odpowiednio w RMS i PPMS) oraz zakażenia (58,5%, 72,2% odpowiednio w RMS i PPMS) (patrz punkt 4.4). Innymi często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są COVID-19 (16,0% w PPMS) i zmniejszenie stężenia immunoglobuliny M we krwi (16,5%, 15,5% odpowiednio w RMS i PPMS).

Obserwowany profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ocrevus roztwór do wstrzykiwań był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa okrelizumabu podawanego dożylnie, przedstawionym w Tabeli 1 poniżej, z wyjątkiem bardzo częstego działania niepożądanego IR.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 1 poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych z okrelizumabem w postaci dożylnej i pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych. Częstość występowania działań niepożądanych określono na podstawie kontrolowanego okresu rejestracyjnych badań z udziałem pacjentów z RMS i PPMS oraz kontrolowanego okresu badania WA40404 z udziałem pacjentów z PPMS. Te działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania. Częstość występowania określano w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do <1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie układów i narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającą się częstością.

Tabela 1: Działania niepożądane

MedDRA **Klasyfikacja układów i narządów**	**Bardzo często**	**Często**	**Częstość nieznana**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych, COVID-19, zapalenie nosogardła, grypa	Zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, opryszczka jamy ustnej, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu oddechowego, zapalenie płuc w przebiegu COVID-19, zakażenie wirusowe, półpasiec, zapalenie spojówek, zapalenie tkanki łącznej	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Neutropenia	Neutropenia o późnym początku[3]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel, nieżyt błony śluzowej nosa	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Polekowe uszkodzenie wątroby[3]
Badania diagnostyczne	Zmniejszone stężenie immunoglobuliny M we krwi	Zmniejszone stężenie immunoglobuliny G we krwi	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z wlewem[1], reakcja na wstrzyknięcie[2,3]		

[1] Obserwowane tylko w zbiorczej puli danych dotyczących okrelizumabu w postaci dożylnej.
[2] Obserwowane w badaniu spoza puli danych dotyczących okrelizumabu w postaci dożylnej (związane z podaniem podskórnym).
[3] Obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje na wstrzyknięcie

Na podstawie obserwowanych objawów, IR zostały sklasyfikowane jako ogólnoustrojowe IR i miejscowe IR.

W badaniu OCARINA II 118 pacjentów (nieleczonych wcześniej okrelizumabem) otrzymało pierwsze wstrzyknięcie produktu. Najczęstszymi objawami zgłaszanymi w przypadku ogólnoustrojowych IR i miejscowych IR były: ból głowy (2,5%), nudności (1,7%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (29,7%), ból w miejscu wstrzyknięcia (14,4%), opuchnięcie w miejscu wstrzyknięcia (8,5%) i świąd w miejscu wstrzyknięcia (6,8%). IR wystąpiły u 48,3% tych pacjentów po pierwszym wstrzyknięciu leku. Spośród 118 pacjentów u odpowiednio 11,0% i 45,8% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie ogólnoustrojowych IR i miejscowych IR. Wśród pacjentów z IR, u większości (82,5%) IR wystąpiło w ciągu 24 godzin po zakończeniu wstrzyknięcia w porównaniu z występowaniem zdarzeń podczas wstrzyknięcia. Wszystkie IR nie były ciężkie, a ich nasilenie było łagodne (71,9%) lub umiarkowane (28,1%) Mediana czasu trwania IR wyniosła 3 dni w przypadku ogólnoustrojowych IR i 4 dni w przypadku miejscowych IR. U wszystkich pacjentów IR ustąpiły, a 26,3% pacjentów wymagało leczenia objawowego.

W badaniu OCARINA I 125 pacjentów otrzymało jedno lub więcej podskórnych wstrzyknięć okrelizumabu w dawce 1200 mg. Spośród 125 pacjentów, którzy otrzymali pierwsze wstrzyknięcie, u 16,0% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie ogólnoustrojowej IR, a u 64,0% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie miejscowej IR. Spośród 104 pacjentów, którzy otrzymali drugie wstrzyknięcie, częstość występowania ogólnoustrojowych IR i miejscowych IR zmniejszyła się odpowiednio do 7,7% i 37,5%. W przypadku pierwszego wstrzyknięcia wszystkie IR nie były ciężkie i wszystkie z wyjątkiem jednej miały nasilenie łagodne lub umiarkowane. W przypadku drugiego wstrzyknięcia wszystkie IR nie były ciężkie i miały nasilenie łagodne lub umiarkowane. Odpowiednio 21,2% i 17,9% pacjentów z IR wymagało leczenia objawowego po pierwszym i drugim wstrzyknięciu.

Podawanie okrelizumabu w postaci dożylnej wiąże się z występowaniem reakcji związanych z wlewem (IRR), które także mogą być związane z uwalnianiem cytokin i (lub) innych mediatorów reakcji chemicznych. IRR mogą mieć postać świądu, wysypki, pokrzywki, rumienia, podrażnienia gardła, bólu jamy ustnej i gardła, duszności, obrzęku gardła lub krtani, uderzenia gorąca, niedociśnienia, gorączki, zmęczenia, bólu głowy, zawrotów głowy, nudności, tachykardii i anafilaksji. Po dożylnym podaniu okrelizumabu zgłaszano ciężkie IRR, z których część wymagała hospitalizacji.

Zakażenie

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, u pacjentów z RMS zakażenia wystąpiły u 58,5% pacjentów otrzymujących okrelizumab w postaci dożylnej w porównaniu z 52,5% pacjentów otrzymujących interferon beta 1a. Ciężkie zakażenia wystąpiły u 1,3% pacjentów przyjmujących okrelizumab w postaci dożylnej w porównaniu z 2,9% pacjentów przyjmujących interferon beta-1a. W rejestracyjnym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo u pacjentów z PPMS zakażenia wystąpiły u 72,2% pacjentów otrzymujących okrelizumab w postaci dożylnej w porównaniu z 69,9% pacjentów otrzymujących placebo. Poważne zakażenia wystąpiły u 6,2% pacjentów przyjmujących okrelizumab w postaci dożylnej w porównaniu z 6,7% pacjentów przyjmujących placebo.

Wszyscy pacjenci przeszli na okrelizumab w postaci dożylnej podczas fazy OLE w obu rejestracyjnych badaniach RMS i PPMS z dożylną postacią okrelizumabu. Podczas fazy OLE w rejestracyjnych badaniach klinicznych, u pacjentów z RMS i PPMS całkowite ryzyko ciężkich zakażeń nie zwiększyło się w porównaniu z ryzykiem obserwowanym w okresie leczenia kontrolowanego. Jak zauważono w kontrolowanym okresie badań częstość występowania ciężkich zakażeń u pacjentów z PPMS pozostawała większa niż u pacjentów z RMS.

Zgodnie z wcześniejszą analizą czynników ryzyka ciężkich zakażeń w przebiegu schorzeń autoimmunologicznych innych niż SM (patrz punkt 4.4) przeprowadzono wielowymiarową analizę czynników ryzyka ciężkich zakażeń z wykorzystaniem skumulowanych danych z około 10 lat ekspozycji, pochodzących z okresu leczenia kontrolowanego i fazy OLE rejestracyjnych badań

klinicznych. Czynniki ryzyka ciężkich zakażeń u pacjentów z RMS obejmują występowanie co najmniej 1 choroby współistniejącej, niedawno przebyty kliniczny rzut choroby oraz EDSS (*ang. Expanded Disability Status Scale*, rozszerzona skala niesprawności ruchowej) ≥ 6,0. Czynniki ryzyka ciężkich zakażeń u pacjentów z PPMS obejmują wskaźnik masy ciała większy niż 25 kg/m^2, występowanie co najmniej 2 chorób współistniejących, EDSS ≥ 6,0 oraz IgM < DGN. Choroby współistniejące obejmują między innymi schorzenia układu sercowo-naczyniowego, nerek i układu moczowego, wcześniejsze zakażenia i depresję.

Zakażenia układu oddechowego

Odsetek zakażeń układu oddechowego był wyższy wśród pacjentów przyjmujących okrelizumab w postaci dożylnej niż w grupach pacjentów przyjmujących interferon beta-1a i placebo.
W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z RMS zakażenie górnych dróg oddechowych wystąpiło u 39,9% pacjentów przyjmujących okrelizumab w postaci dożylnej i u 33,2% pacjentów przyjmujących interferon beta-1a, natomiast zakażenie dolnych dróg oddechowych wystąpiło u 7,5% pacjentów przyjmujących okrelizumab w postaci dożylnej i 5,2% pacjentów przyjmujących interferon beta-1a.
W rejestracyjnym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z PPMS zakażenie górnych dróg oddechowych wystąpiło u 48,8% pacjentów przyjmujących okrelizumab w postaci dożylnej i u 42,7% pacjentów przyjmujących placebo, natomiast zakażenie dolnych dróg oddechowych wystąpiło u 9,9% pacjentów przyjmujących okrelizumab w postaci dożylnej i 9,2% pacjentów przyjmujących placebo. Zakażenia układu oddechowego zgłaszane u pacjentów leczonych okrelizumabem w postaci dożylnej były głównie łagodne do umiarkowanych (80–90%).

COVID-19 oraz zapalenie płuc w przebiegu COVID-19

W badaniu fazy IIIb kontrolowanym placebo u pacjentów z PPMS (badanie WA40404), COVID-19 stwierdzano częściej u pacjentów przyjmujących okrelizumab w postaci dożylnej niż u pacjentów przyjmujących placebo. COVID-19 zaobserwowano u 16,0% pacjentów przyjmujących okrelizumab w postaci dożylnej oraz u 11,3% pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów przyjmujących okrelizumab w postaci dożylnej COVID-19 miał przeważnie nasilenie łagodne lub umiarkowane (14,2%).

Zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 obserwowano częściej u pacjentów przyjmujących okrelizumab w postaci dożylnej niż u pacjentów przyjmujących placebo. Zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 zaobserwowano u 3,2% pacjentów przyjmujących okrelizumab w postaci dożylnej i u 1,8% pacjentów przyjmujących placebo. Zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 zaobserwowano głównie jako ciężkie zakażenie, które wystąpiło u 2,6% pacjentów przyjmujących okrelizumab w postaci dożylnej i u 1,6% pacjentów przyjmujących placebo. Zgony z powodu zapalenia płuc w przebiegu COVID-19 występowały niezbyt często, u 0,8% pacjentów przyjmujących okrelizumab w postaci dożylnej oraz u 0,2% pacjentów przyjmujących placebo i były związane ze znanymi czynnikami ryzyka w obu grupach.

Opryszczka

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną (RMS) zakażenia wirusem opryszczki były zgłaszane częściej u pacjentów przyjmujących okrelizumab w postaci dożylnej niż u pacjentów przyjmujących interferon beta-1a i obejmowały one półpasiec (2,1% w porównaniu z 1%), opryszczkę zwykłą (0,7% w porównaniu z 0,1%), opryszczkę jamy ustnej (3% w porównaniu z 2,2%), opryszczkę narządów płciowych (0,1% w porównaniu z 0%) i zakażenie wirusem opryszczki (0,1% w porównaniu z 0%). Wszystkie zakażenia miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, oprócz jednego zdarzenia w stopniu 3., zakażenia ustępowały po zastosowaniu standardowego leczenia.

W rejestracyjnym badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo (PPMS) wyższy odsetek pacjentów z opryszczką jamy ustnej (2,7% w porównaniu z 0,8%) obserwowano w grupie przyjmującej okrelizumab w postaci dożylnej.

Polekowe uszkodzenie wątroby

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki polekowego uszkodzenia wątroby i podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.4).

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych

Immunoglobuliny

Leczenie okrelizumabem prowadziło do spadku całkowitego stężenia immunoglobulin w kontrolowanym okresie rejestracyjnych badań klinicznych z okrelizumabem w postaci dożylnej, wynikającego głównie ze spadku miana IgM.

Dane z badań klinicznych pochodzące z okresu leczenia kontrolowanego i z fazy OLE rejestracyjnych badań klinicznych wykazały związek pomiędzy zmniejszonym stężeniem IgG (a w mniejszym stopniu także IgM lub IgA) a zwiększoną częstością występowania ciężkich zakażeń. U 2,1% pacjentów z RMS ciężkie zakażenie wystąpiło w okresie, gdy IgG < DGN; u 2,3% pacjentów z PPMS ciężkie zakażenie wystąpiło w okresie, gdy IgG < DGN. Różnica w częstości występowania ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami z IgG < DGN a pacjentami z IgG ≥ DGN nie zwiększyła się w miarę upływu czasu. Rodzaj, nasilenie, latencja, czas trwania i wynik leczenia ciężkich zakażeń obserwowanych podczas epizodów zmniejszenia stężenia immunoglobulin do poziomów poniżej DGN były spójne ze wszystkimi ciężkimi zakażeniami obserwowanymi u pacjentów leczonych okrelizumabem w okresie leczenia kontrolowanego i w fazie OLE. Przez cały 10-letni okres ciągłego leczenia okrelizumabem średnie stężenie IgG u pacjentów z RMS i PPMS pozostawało na poziomie wartości powyżej DGN.

Limfocyty

W RMS zmniejszenie liczby limfocytów < DGN było obserwowane u 20,7% pacjentów otrzymujących okrelizumab w postaci dożylnej w porównaniu z 32,6% pacjentów leczonych interferonem beta-1a. W rejestracyjnym badaniu klinicznym u pacjentów z PPMS zmniejszenie liczby limfocytów < DGN było obserwowane u 26,3% pacjentów leczonych okrelizumabem w postaci dożylnej w porównaniu z 11,7% pacjentów otrzymujących placebo.

Większość tych spadków zgłaszanych u pacjentów leczonych okrelizumabem w postaci dożylnej miała nasilenie stopnia 1. (< DGN – 800 komórek/mm^3) i 2. (pomiędzy 500 a 800 komórek/mm^3). U około 1% pacjentów z grupy otrzymującej okrelizumab w postaci dożylnej wystąpiła limfopenia stopnia 3. (pomiędzy 200 a 500 komórek/mm^3). U żadnego pacjenta nie zgłoszono limfopenii stopnia 4. (< 200 komórek/mm^3).

Podczas epizodów potwierdzonego spadku całkowitej liczby limfocytów u pacjentów leczonych okrelizumabem w postaci dożylnej w rejestracyjnych badaniach klinicznych obserwowano zwiększoną częstość występowania ciężkich zakażeń. Liczba ciężkich zakażeń była zbyt mała, by wyciągnąć jednoznaczne wnioski.

Neutrofile

W okresie leczenia kontrolowanego substancją czynną (RMS) spadek liczby neutrofilów < DGN obserwowano u 14,7% pacjentów leczonych okrelizumabem w postaci dożylnej w porównaniu z 40,9% pacjentów leczonych interferonem beta-1a. W rejestracyjnym badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo (PPMS) odsetek pacjentów ze zmniejszoną liczbą neutrofilów był wyższy w grupie otrzymującej okrelizumab w postaci dożylnej (12,9%) niż w grupie przyjmującej placebo (10,0%); wśród tych osób neutropenia stopnia 2. lub wyższego występowała u większego odsetka pacjentów (4,3%) z grupy otrzymującej okrelizumab w postaci dożylnej w porównaniu z 1,3% w grupie placebo; u około 1% pacjentów z grupy otrzymującej okrelizumab w postaci dożylnej wystąpiła neutropenia stopnia 4. w porównaniu z 0% w grupie otrzymującej placebo.

Większość przypadków zmniejszenia liczby neutrofilów była przemijająca (zdarzenie obserwowane jednorazowo u danego pacjenta leczonego okrelizumabem) i miała nasilenie stopnia 1. (pomiędzy < DGN a 1500 komórek/mm^3) i 2. (pomiędzy 1000 a 1500 komórek/mm^3). Ogółem, neutropenia stopnia 3. lub 4. wystąpiła u około 1% pacjentów z grupy leczonej okrelizumabem w postaci dożylnej. Jeden pacjent z neutropenią stopnia 3. (pomiędzy 500 a 1000 komórek/mm^3) i jeden pacjent z neutropenią stopnia 4. (< 500 komórek/mm^3) wymagał specjalnego leczenia czynnikiem stymulującym wzrost kolonii granulocytów; pacjenci ci kontynuowali leczenie okrelizumabem po tym epizodzie. Neutropenia może wystąpić kilka miesięcy po podaniu okrelizumabu (patrz punkt 4.4).

Inne

Jeden pacjent, który otrzymał okrelizumab dożylnie w dawce 2000 mg, zmarł z powodu zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (ang. *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) o nieznanej etiologii po wykonaniu badania obrazowego metodą rezonansu magnetycznego (MRI) 12 tygodni po ostatnim wlewie; do wystąpienia SIRS mogła przyczynić się reakcja rzekomoanafilaktyczna na środek kontrastowy z gadolinem stosowany w MRI.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Istnieje ograniczone doświadczenie z badań klinicznych dotyczące podania dawek wyższych niż zatwierdzona dawka okrelizumabu. Do chwili obecnej najwyższa dawka, jaką badano u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wynosi 2000 mg i została podana w dwóch wlewach dożylnych po 1000 mg w odstępie 2 tygodni (badanie fazy II nad ustaleniem optymalnej dawki w leczeniu RRMS) i 1200 mg, podana we wstrzyknięciu podskórnym (badanie fazy Ib nad ustaleniem optymalnej dawki). Działania niepożądane były spójne z profilem bezpieczeństwa stosowania opisanym w rejestracyjnych badaniach klinicznych.

Brak jest swoistego antidotum w przypadku przedawkowania; należy natychmiast przerwać wstrzyknięcie i obserwować pacjenta pod kątem reakcji na wstrzyknięcie (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L04AG08.

Mechanizm działania

Okrelizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest selektywnie skierowane przeciwko limfocytom B z ekspresją antygenu CD20.

CD20 jest powierzchniowym antygenem znajdującym się na limfocytach pre-B, dojrzałych limfocytach B i limfocytach B pamięci, który nie podlega ekspresji na limfoidalnych komórkach macierzystych i komórkach plazmatycznych.

Dokładny mechanizm odpowiedzialny za terapeutyczne działanie okrelizumabu w stwardnieniu rozsianym nie jest w pełni wyjaśniony, ale zakłada się, że obejmuje on immunomodulację poprzez

zmniejszenie liczby i pogorszenie funkcjonowania limfocytów B z ekspresją antygenu CD20. Po połączeniu się z powierzchnią komórki, okrelizumab wybiórczo usuwa limfocyty B z ekspresją antygenu CD20 w mechanizmie fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cellular phagocytosis,* ADCP), cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity,* ADCC), cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (ang. *complement-dependent cytotoxicity,* CDC) i apoptozy. Zdolność odnowy limfocytów B i wcześniejsza odporność humoralna zostają zachowane. Ponadto, odporność wrodzona i całkowita liczba limfocytów T nie są zmienione.

Okrelizumab w postaci do podawania podskórnego zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany w celu zwiększenia dyspersji i wchłaniania złożonych substancji czynnych podawanych podskórnie.

Działanie farmakodynamiczne

Leczenie okrelizumabem prowadzi do szybkiej deplecji limfocytów B CD19+ we krwi w ciągu 14 dni po leczeniu (pierwszy punkt czasowy oceny), co stanowi oczekiwane działanie farmakologiczne. Działanie takie utrzymywało się przez cały okres leczenia okrelizumabem w postaci dożylnej. Do ustalenia liczby limfocytów B wykorzystuje się CD19, ponieważ obecność okrelizumabu zaburza rozpoznawanie CD20 w badaniu.

W badaniach III fazy, pomiędzy poszczególnymi dawkami okrelizumabu podawanego dożylnie odnowę limfocytów B (> DGN lub wartości wyjściowych) obserwowano u nie więcej niż 5% pacjentów w przynajmniej jednym punkcie czasowym. Zakres i czas trwania deplecji limfocytów B był spójny w badaniach z udziałem pacjentów z PPMS i RMS.

Najdłuższy okres obserwacji po ostatnim podaniu wlewu dożylnego (badanie II fazy WA21493, n=51) wskazuje, że mediana czasu do odnowy limfocytów B (powrót do wartości wyjściowych / DGN, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej) wyniosła 72 tygodnie (zakres 27 - 175 tygodni). U 90% wszystkich pacjentów powrót liczby limfocytów B do DGN lub do wartości początkowych nastąpił w ciągu około dwóch i pół roku od podania ostatniego wlewu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Postać podskórna

OCARINA II
Badanie CN42097 (OCARINA II) było wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniem prowadzonym w grupach równoległych w celu oceny farmakokinetyki, farmakodynamiki, bezpieczeństwa stosowania, immunogenności oraz radiologicznych i klinicznych efektów działania okrelizumabu w postaci podskórnej w porównaniu z okrelizumabem podawanym dożylnie u pacjentów z RMS lub PPMS. Badanie OCARINA II zostało tak zaprojektowane, aby wykazać przynajmniej równoważność leczenia okrelizumabem w postaci podskórnej w porównaniu z dożylnym okrelizumabem w oparciu o pierwszorzędowy punkt końcowy farmakokinetyki czyli pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) do tygodnia 12. włącznie po wstrzyknięciu/wlewie (AUC_{w1-12}).

Łącznie 236 pacjentów z RMS lub PPMS (213 pacjentów z RMS, 23 pacjentów z PPMS) zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1 do grupy leczenia postacią podskórną lub do grupy leczenia postacią dożylną. W okresie leczenia kontrolowanego (od dnia 0. do tygodnia 24.) pacjenci otrzymywali pojedyncze wstrzyknięcie podskórne dawki 920 mg w dniu 1. badania lub dwa wlewy dożylne po 300 mg w dniu 1. i w dniu 14. badania. Po zakończeniu okresu leczenia kontrolowanego wszyscy pacjenci mieli możliwość otrzymania dalszych podskórnych wstrzyknięć okrelizumabu w dawce 920 mg w tygodniach 24. i 48. (odpowiednio dawka 2. i 3.). Pacjenci byli wykluczeni z badania, jeśli wcześniej otrzymywali leczenie przeciwciałami anty-CD20 w okresie ostatnich 24 miesięcy, w tym okrelizumabem.

W chwili kwalifikacji do badania pacjenci byli w wieku 18-65 lat, z EDSS od 0 do 6,5. Dane demograficzne były podobne, a charakterystyka wyjściowa była dobrze wyważona pomiędzy dwiema grupami terapeutycznymi. Średni wiek wynosił 39,9 roku w grupie leczonej postacią podskórną i 40,0 lat w grupie leczonej postacią dożylną. W grupie leczonej postacią podskórną 34,7% pacjentów stanowili mężczyźni, a w grupie leczonej postacią dożylną było to 40,7%. Średnia/mediana czasu od rozpoznania SM wyniosła 5,70/3,10 roku w grupie leczonej postacią podskórną oraz 4,78/2,35 roku w grupie leczonej postacią dożylną.

Przynajmniej równoważność ekspozycji na okrelizumab po podaniu okrelizumabu w postaci podskórnej w dawce 920 mg w porównaniu z dożylnym podaniem okrelizumabu w dawce 600 mg wykazano w oparciu o pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący farmakokinetyki, czyli AUC do tygodnia 12. włącznie (AUC_{w1-12}) po wstrzyknięciu (patrz punkt 5.2.).

Postać dożylna

Rzutowe postacie stwardnienia rozsianego (RMS)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania okrelizumabu oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, podwójnie maskowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną (WA21092 i WA21093), prowadzonych według takiego samego planu, z udziałem pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (według kryteriów McDonalda z 2010 r.) potwierdzoną aktywnością choroby (definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych) w ciągu ostatnich dwóch lat. Plan badania i wyjściową charakterystykę badanej populacji przedstawiono w Tabeli 2.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka badanej populacji były dobrze wyważone w obu grupach leczenia. Pacjenci przyjmujący okrelizumab (Grupa A) otrzymywali dawkę 600 mg co 6 miesięcy (Dawka 1.: 2 wlewy dożylne po 300 mg, podane w odstępie dwóch tygodni, kolejne dawki podano w pojedynczym wlewie dożylnym 600 mg). Pacjentom w Grupie B podawano interferon beta-1a w dawce 44 µg we wstrzyknięciach podskórnych 3 razy w tygodniu.

Tabela 2: Plan badania, charakterystyka demograficzna i wyjściowa pacjentów

	Badanie 1		**Badanie 2**	
Nazwa badania	**WA21092 (OPERA I) (n=821)**		**WA21093 (OPERA II) (n=835)**	
Plan badania				
Populacja badania	Pacjenci z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego			
Historia choroby w fazie przesiewowej	Przynajmniej dwa rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat lub jeden rzut w minionym roku; wynik EDSS* pomiędzy 0 a 5,5 włącznie			
Czas trwania badania	2 lata			
Grupy leczenia	Grupa A: Okrelizumab 600 mg Grupa B: interferon beta-1a 44 µg podskórnie (IFN)			
Charakterystyka wyjściowa	Okrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 µg (n=411)	Okrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 µg (n=418)
Średni wiek (lata)	37,1	36,9	37,2	37,4
Zakres wieku (lata) w chwili włączenia do badania	18 - 56	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Rozkład płci (% mężczyzn/% kobiet)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Średni czas/Mediana czasu trwania choroby od rozpoznania (lata)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Pacjenci nieleczeni wcześniej lekami modyfikującymi przebieg choroby (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Średnia liczba rzutów w ostatnim roku	1,31	1,33	1,32	1,34
Odsetek pacjentów ze zmianami w obrazach T1-zależnych wzmacniającymi się po gadolinie	42,5	38,1	39,0	41,4
Średni wynik w skali EDSS*	2,82	2,71	2,73	2,79

* ang. *Expanded Disability Status Scale*, rozszerzona skala niesprawności ruchowej
** Pacjenci nieleczeni lekiem modyfikującym przebieg choroby (ang. *disease-modifying therapy*, DMT) w okresie 2 lat przed randomizacją.

W Tabeli 3 i na Rycinie 1 przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i wyniki dotyczące skuteczności widoczne w badaniu rezonansem magnetycznym.

Wyniki omówionych badań wykazują, że okrelizumab istotnie hamuje rzuty choroby, zmniejsza subkliniczną aktywność choroby ocenianą w badaniu rezonansem magnetycznym oraz hamuje postęp choroby w porównaniu z interferonem beta-1a podawanym podskórnie w dawce 44 µg.

Tabela 3: Najważniejsze kliniczne punkty końcowe i punkty końcowe oceniane w MRI w badaniach WA21092 i WA21093 (RMS)

Punkty końcowe	Badanie 1: WA21092 (OPERA I)		Badanie 2: WA21093 (OPERA II)	
	Okrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 µg (n=411)	Okrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 µg (n=418)
Kliniczne punkty końcowe				
Roczny wskaźnik rzutów (ARR) (pierwszorzędowy punkt końcowy)[8]	0,156	0,292	0,155	0,290
Względna redukcja	46 % (p<0,0001)		47 % (p<0,0001)	
Odsetek pacjentów z 12-tygodniową potwierdzoną progresją niesprawności[3]	9,8% Okrelizumab w porównaniu z 15,2% IFN 40% (p=0,0006)[7]			
Redukcja ryzyka (analiza zbiorcza[1]) Redukcja ryzyka (poszczególne badania[2])	43 % (p=0,0139)[7]		37 % (p=0,0169)[7]	
Odsetek pacjentów z 24-tygodniową potwierdzoną progresją niesprawności (CDP)[3]	7,6% Okrelizumab w porównaniu z 12,0% IFN 40% (p=0.0025)[7]			
Redukcja ryzyka (analiza zbiorcza[1]) Redukcja ryzyka (poszczególne badania[2])	43 % (p=0,0278)[7]		37 % (p=0,0370)[7]	
Odsetek pacjentów z przynajmniej 12-tygodniową potwierdzoną poprawą w zakresie niesprawności[4]	20,7% Okrelizumab w porównaniu z 15,6% IFN			
Względny wzrost (analiza zbiorcza[1])	33% (p=0,0194)			
Względny wzrost (poszczególne badania[2])	61% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
Odsetek pacjentów bez rzutów choroby po 96 tygodniach[2]	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
	(p<0,0001)		(p<0,0001)	
Odsetek pacjentów z brakiem aktywności choroby (NEDA)[5]	48%	29%	48%	25%
Względny wzrost[2]	64% (p<0,0001)		89% (p<0,0001)	
Punkty końcowe mierzone za pomocą MRI				
Średnia liczba zmian w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie na jedno badanie MRI	0,016	0,286	0,021	0,416
Względna redukcja	94% (p<0,0001)		95% (p<0,0001)	
Średnia liczba nowych i (lub) powiększających się zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych na jedno	0,323	1,413	0,325	1,904
Względna redukcja	77% (p<0,0001)		83% (p<0,0001)	
Zmiana procentowa objętości mózgu od tygodnia 24. do tygodnia 96.	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Względna redukcja utraty objętości mózgu	22,8% (p=0,0042)[6]		14,9% (p=0,0900)	

[1] Dane zebrane prospektywnie z Badania 1 i 2

[2] Niekonfirmacyjna analiza wartości p; nie jest częścią predefiniowanej hierarchii testowania

[3] CDP definiowana jako wzrost o ≥ 1,0 punkt w stosunku do wyjściowego wyniku w skali EDSS dla pacjentów z wynikiem wyjściowym 5,5 lub niższym, lub ≥ 0,5, jeżeli wynik wyjściowy jest wyższy niż 5,5, estymatory Kaplana-Meiera w tygodniu 96.

[4] Definiowany jako spadek o ≥ 1,0 punkt w stosunku do wyjściowego wyniku w skali EDSS dla pacjentów z wyjściowym wynikiem w skali EDSS ≥ 2 i ≤ 5,5 lub ≥ 0,5, gdy wynik wyjściowy wynosi > 5,5. Pacjenci z wynikiem wyjściowym < 2 nie zostali uwzględnieni w analizie.

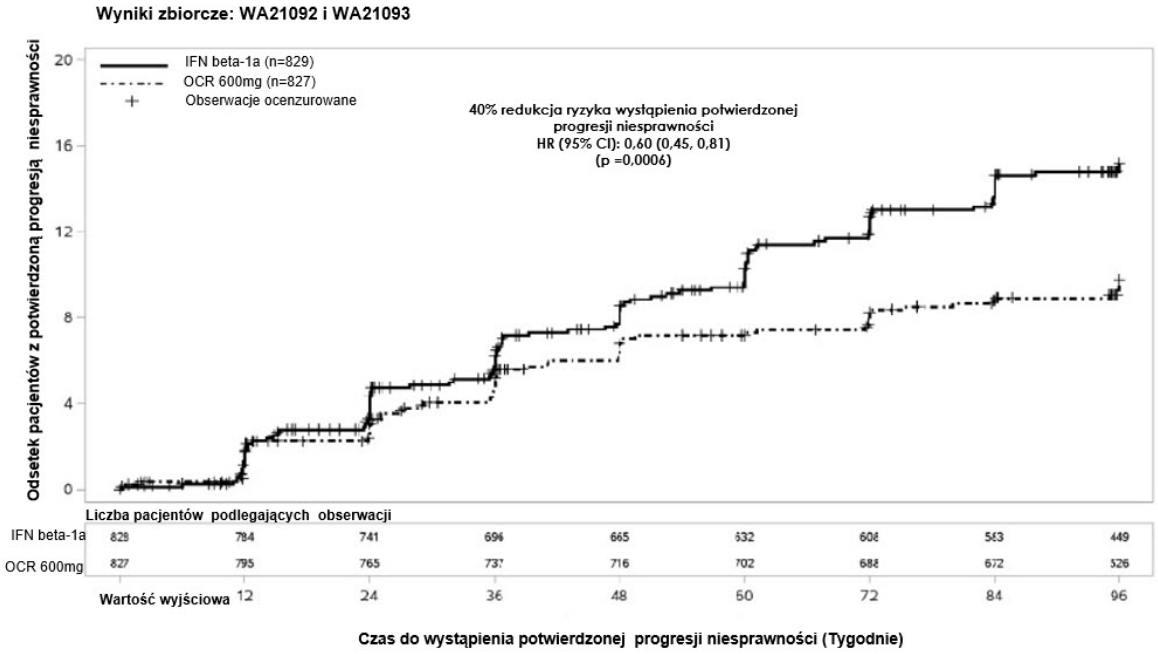
[5] NEDA definiowany jako brak rzutów zgodnych z definicją w protokole, 12-tygodniowej CDP i wszelkiej aktywności widocznej w badaniu MRI (zmiany w obrazach T1-zależnych podlegających wzmocnieniu po gadolinie bądź nowe lub powiększające się zmiany w obrazach T2-zależnych) w całym 96-tygodniowym okresie leczenia. Wynik analizy eksploracyjnej obejmuje całą populację zgodną z intencją leczenia (ang. *intent-to-treat*, ITT).

[6] Niekonfirmacyjna wartość p; procedura hierarchicznego testowania zakończona przed osiągnięciem punktu końcowego.

[7] Log-rank test

[8] Potwierdzone rzuty (którym towarzyszyła klinicznie istotna zmiana w EDSS).

Rycina 1 Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający czas do początku potwierdzonej progresji niesprawności utrzymującej się przez przynajmniej 12 tygodni, gdy początkowe zdarzenie pogorszenia stanu neurologicznego miało miejsce w trakcie okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby (zbiorcza populacja ITT w badaniach WA21092 i WA21093)*



*Predefiniowana analiza zbiorcza badań WA21092 i WA21093.

Wyniki predefiniowanych analiz zbiorczych czasu do wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności utrzymującej się przez przynajmniej 12 tygodni (40% redukcja ryzyka w grupie leczonej okrelizumabem w porównaniu z interferonem beta-1a (p=0,0006) były w wysokim stopniu spójne z wynikami utrzymującymi się przez przynajmniej 24 tygodnie (40% redukcja ryzyka w grupie leczonej okrelizumabem w porównaniu z interferonem beta-1a, p=0,0025).

Do badań włączano pacjentów z aktywną chorobą. Do populacji badanej należeli zarówno pacjenci nieotrzymujący wcześniej aktywnego leczenia, jak i pacjenci wcześniej leczeni z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie, co definiowano na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych. Analiza populacji pacjentów różniących się wyjściową aktywnością choroby, w tym pacjentów z aktywną i wysoce aktywną chorobą wykazała, że skuteczność okrelizumabu w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów i wskaźnika 12-tygodniowej potwierdzonej progresji niesprawności była spójna z wynikami dla populacji całkowitej.

Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (PPMS)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania okrelizumabu oceniano również w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (Badanie WA25046), którzy znajdowali się na wczesnym etapie przebiegu choroby według głównych kryteriów włączenia, tj.: wiek od 18 do 55 lat włącznie; EDSS w chwili przesiewu od 3,0 do 6,5 punktu; czas trwania od pierwszych objawów stwardnienia rozsianego mniej niż 10 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili przesiewu ≤5,0 lub mniej niż 15 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili przesiewu >5,0. W odniesieniu do aktywności choroby, cechy charakterystyczne dla aktywności zapalnej, nawet w postępującej postaci stwardnienia rozsianego, mogą być związane z cechami radiologicznymi (tj. zmiany w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie i (lub) aktywne [nowe lub powiększające się] zmiany T2. Dane uzyskane z MRI należy wykorzystać do potwierdzenia

aktywności zapalnej u wszystkich pacjentów. Pacjenci w wieku ponad 55 lat nie byli badani. Plan badania i charakterystykę wyjściową badanej populacji przedstawiono w Tabeli 4.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka były dobrze wyważone w obu grupach leczenia. MRI głowy wykazywało cechy charakterystyczne dla aktywności zapalnej poprzez zmiany w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie lub zmiany T2.

W trakcie badania fazy III z udziałem pacjentów z PPMS pacjentom podawano dawkę 600 mg okrelizumabu co 6 miesięcy w dwóch wlewach po 300 mg w odstępie dwóch tygodni, przez cały czas trwania leczenia. Wlewy dawki 600 mg podawane pacjentom z RMS i wlewy dawki 2 x 300 mg w PPMS wykazywały spójne profile farmakokinetyczne/farmakodynamiczne. Profile reakcji związanej z wlewem dla każdego podania były również podobne, niezależnie od tego, czy dawka 600 mg była podawana jako pojedynczy wlew 600 mg czy jako dwa wlewy po 300 mg w odstępie dwóch tygodni (patrz punkt 4.8 i 5.2), ale z powodu ogólnie większej liczby podań wlewów w schemacie dawkowania 2 x 300 mg, całkowita liczba reakcji związanych z wlewem była wyższa. Dlatego rekomenduje się, aby po podaniu dawki 1. okrelizumabu podawać w pojedynczym wlewie 600 mg (patrz punkt 4.2), aby zmniejszyć całkowitą liczbę podań wlewów (z równoczesnym profilaktycznym podaniem metyloprednizolonu i leku antyhistaminowego) i reakcji związanych z wlewem.

Tabela 4: Plan badania, dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka badania WA25046

Nazwa badania	**Badanie WA25046 ORATORIO (n=732)**	
Plan badania		
Badana populacja	Pacjenci z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego	
Czas trwania badania	Zależny od zdarzeń (*Minimum 120 tygodni i 253 zdarzenia potwierdzonej progresji niesprawności)* *(Mediana czasu obserwacji: Okrelizumab 3,0 lata, Placebo 2,8 lat)*	
Przebieg choroby w fazie przesiewowej	Wiek 18-55 lat, wynik EDSS 3,0 do 6,5	
Grupy leczenia	Grupa A: Okrelizumab 600 mg Grupa B: Placebo, randomizacja 2:1	
Charakterystyka wyjściowa	Okrelizumab 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Średni wiek (lata)	44,7	44,4
Zakres wieku (lata) w momencie włączenia do badania	20 – 56	18 – 56
Rozkład płci (% mężczyzn/% kobiet)	51,4/48,6	49,2/50,8
Średni czas/Mediana czasu trwania choroby od rozpoznania PPMS (lata)	2,9/1,6	2,8/1,3
Średni wynik EDSS	4,7	4,7

Najważniejsze wyniki skuteczności klinicznej i wyniki dotyczące skuteczności obserwowane w badaniu MRI przedstawiono w Tabeli 5 i na Rycinie 2.

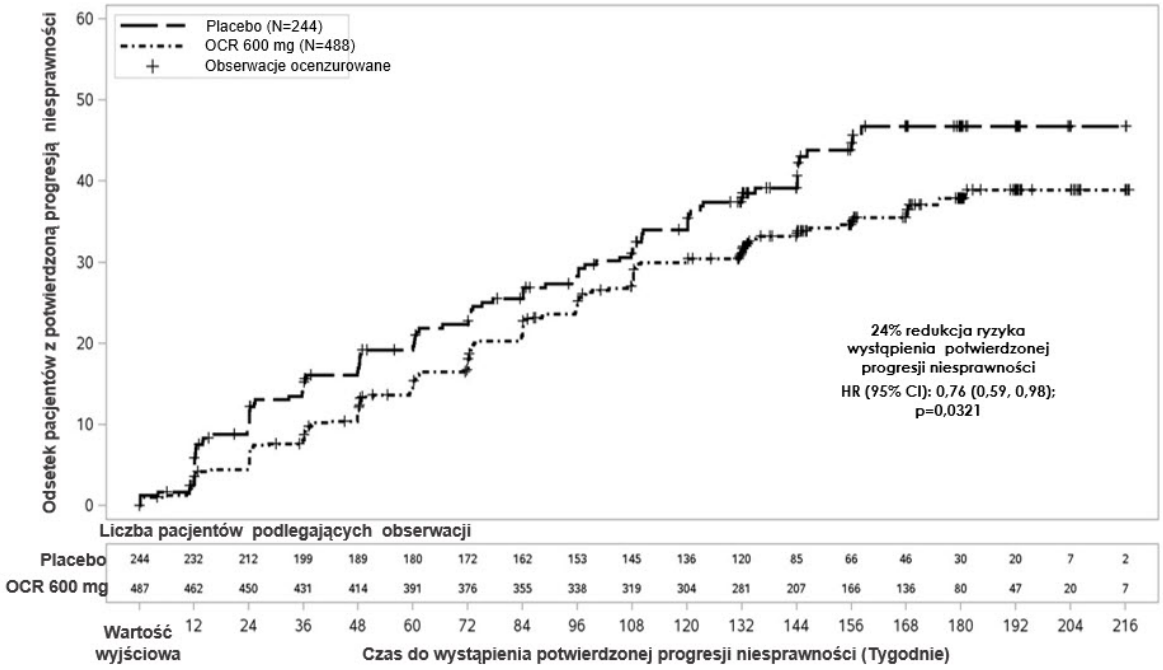
Wyniki badania pokazują, że okrelizumab istotnie opóźnia progresję choroby i zmniejsza pogorszanie szybkości chodzenia w porównaniu z placebo.

Tabela 5: Najważniejsze kliniczne punkty końcowe i punkty końcowe mierzone za pomocą rezonansu magnetycznego w badaniu WA25046 (PPMS)

	Badanie 3	
P**unkty końcowe**	**WA25046 (Oratorio)**	
	Okrelizumab 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Kliniczne punkty końcowe		
Pierwszorzędowy punkty końcowy dotyczący skuteczności Odsetek pacjentów z 12-tygodniową potwierdzoną progresją niesprawności[1] (pierwszorzędowy punkt końcowy)	30,2%	34,0%
Redukcja ryzyka	24% (p=0,0321)	
Odsetek pacjentów z 24-tygodniową potwierdzoną progresją niesprawności[1]	28,3%	32,7%
Redukcja ryzyka	25% (p=0,0365)	
Zmiana procentowa w teście szybkości chodu na odcinku 7,5 m od wartości wyjściowej do tygodnia 120.	38,9	55,1
Względna redukcja szybkości pogorszenia czasu chodzenia	29,4% (p=0,0404)	
Punkty końcowe mierzone za pomocą rezonansu magnetycznego		
Procentowa zmiana objętości zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych, od wartości wyjściowej do tygodnia 120.	-3,4	7,4
	(p<0,0001)	
Procentowa zmiana objętości mózgu od tygodnia 24. do tygodnia 120.	-0,902	-1,093
Względna redukcja szybkości utraty objętości mózgu	17,5% (p=0,0206)	

[1] Definiowany jako wzrost o ≥ 1,0 punkt od wyjściowego wyniku w skali EDSS u pacjentów z wynikiem wyjściowym wynoszącym 5,5 lub mniej, lub o ≥ 0,5, jeżeli wynik wyjściowy jest większy niż 5.5, estymatory Kaplana-Meiera w tygodniu 120**.**

Rycina 2 Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający czas do początku potwierdzonej progresji niesprawności utrzymującej się przez co najmniej 12 tygodni, gdy początkowe zdarzenie pogorszenia stanu neurologicznego miało miejsce w trakcie podwójnie zaślepionego okresu leczenia (populacja ITT w badaniu WA25046)*



* U wszystkich pacjentów w tej analizie okres obserwacji trwał przynajmniej 120 tygodni. Analiza pierwotna została przeprowadzona w oparciu o wszystkie odnotowane zdarzenia.

Analiza predefiniowanych podgrup o nieokreślonej mocy w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego sugeruje, że młodsi pacjenci lub ci ze zmianami w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie odnoszą większą korzyść z leczenia niż pacjenci, którzy są starsi i nie mają zmian w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie (≤ 45 lat: HR 0,64 [0,45; 0,92], >45 lat: HR 0,88 [0,62; 1,26]; pacjenci ze zmianami w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie w punkcie wyjścia: HR 0,65 [0,40–1,06], pacjenci bez zmian w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie w punkcie wyjścia: HR 0,84 [0,62–1,13]).

Ponadto, analizy *post-hoc* sugerują, że młodsi pacjenci ze zmianami w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie w punkcie wyjścia uzyskują lepsze skutki leczenia (≤ 45 lat: HR 0,52 [0,27–1,00]; ≤ 46 lat [mediana wieku w badaniu WA25046]; HR 0,48 [0,25–0,92]; <51 lat: HR 0,53 [0,31–0,89]).

Analizy *post-hoc* przeprowadzono w wydłużonym okresie badania z grupą kontrolną (ang. *extended controlled period,* ECP), obejmującym leczenie metodą podwójnie ślepej próby i około 9 dodatkowych miesięcy obserwacji z grupą kontrolną, po których następowała kontynuacja udziału w otwartej fazie przedłużonej badania (ang. *open-label extension,* OLE) lub odstawienie badanego leczenia. Odsetek pacjentów z 24-tygodniową potwierdzoną progresją niesprawności z wynikiem w skali EDSS ≥7,0 (24W-CDP w skali EDSS ≥7,0, czas do poruszania się na wózku inwalidzkim) wyniósł 9,1% w grupie placebo w porównaniu z 4,8% w grupie otrzymującej okrelizumab w tygodniu 144, co spowodowało 47% redukcję ryzyka w odniesieniu do czasu do poruszania się na wózku inwalidzkim (HR 0,53, [0,31; 0,92]) w okresie ECP. Ponieważ wyniki te mają charakter eksploracyjny i obejmują dane po odślepieniu, należy je interpretować z zachowaniem ostrożności.

Immunogenność

Postać podskórna

W badaniach OCARINA I i OCARINA II u żadnego pacjenta nie wystąpiły przeciwciała przeciwlekowe (ADA) skierowane przeciwko okrelizumabowi powstałe podczas leczenia. Pacjenci uczestniczący w badaniu OCARINA II byli badani pod kątem ADA w punkcie początkowym badania i co 6 miesięcy po leczeniu przez cały czas trwania badania. Dlatego przejściowe ADA występujące pomiędzy punktami czasowymi, w których dokonywano oceny mogą pozostać niewykryte.

Częstość występowania przeciwciał przeciwko rHuPH20 (hialuronidazie) powstałych podczas leczenia u pacjentów otrzymujących okrelizumab w postaci podskórnej w badaniu OCARINA I wyniosła 2,3% (3/132). U żadnego pacjenta z badania OCARINA II nie doszło do powstania podczas leczenia przeciwciał przeciwko rHuPH20.

Postać dożylna

Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym (badania WA21092, WA21093 i WA25046) byli badani w wielu punktach czasowych (przed rozpoczęciem leczenia i co 6 miesięcy po zakończeniu leczenia przez cały czas trwania badania) na obecność ADA. U 12 spośród 1311 (~1%) pacjentów leczonych okrelizumabem odnotowano dodatni wynik obecności przeciwciał przeciwlekowych występujących podczas leczenia, z czego u dwóch pacjentów badania wykazały obecność przeciwciał neutralizujących. Nie można ocenić wpływu przeciwciał przeciwlekowych występujących podczas leczenia na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność z powodu małej częstości występowania przeciwciał przeciwlekowych związanych ze stosowaniem okrelizumabu.

Szczepienia

W randomizowanym, otwartym badaniu z udziałem pacjentów z RMS (n=102), odsetek pacjentów z pozytywną odpowiedzią na szczepionkę przeciwko tężcowi po 8 tygodniach od szczepienia wyniósł 23,9% w grupie okrelizumabu w postaci dożylnej w porównaniu z 54,5% w grupie kontrolnej (nieotrzymującej terapii modyfikującej przebieg choroby, z wyjątkiem interferonu beta). Średnia geometryczna mian przeciwciał przeciwko toksoidowi tężcowemu po 8 tygodniach wyniosła odpowiednio 3,74 i 9,81 IU/ml. Pozytywna odpowiedź na ≥5 serotypów w 23-PPV po 4 tygodniach od szczepienia wyniosła 71,6% w grupie okrelizumabu w postaci dożylnej i 100% w grupie kontrolnej. U pacjentów leczonych okrelizumabem w postaci dożylnej szczepionka przypominająca (13-PCV) podana 4 tygodnie po 23-PPV nie zwiększyła znacząco odpowiedzi na 12 serotypów wspólnych z 23-PPV. Odsetek pacjentów z seroprotekcyjnymi mianami przeciwciał przeciwko pięciu szczepom grypy wahał się w zakresie od 20,0-60,0% i 16,7-43,8% przed szczepieniem, a 4 tygodnie po szczepieniu odpowiednio od 55,6-80,0% u pacjentów leczonych okrelizumabem w postaci dożylnej i 75,0-97,0% w grupie kontrolnej. Patrz punkt 4.4 i 4.5.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ocrevus w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu stwardnienia rozsianego. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę okrelizumabu w badaniach nad stwardnieniem rozsianym opisano za pomocą modelu dwukompartmentowego, z klirensem zależnym od czasu i parametrami farmakokinetycznymi typowymi dla przeciwciała monoklonalnego IgG1.

Po podaniu produktu 920 mg okrelizumabu w postaci podskórnej przewidywana średnia ekspozycja (AUC w okresie 24-tygodniowej przerwy między dawkami) wyniosła 3730 µg/ml•doba. Wykazano, że w badaniu OCARINA II pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący farmakokinetyki, AUC_{w1-12}

po podaniu 920 mg okrelizumabu w postaci podskórnej był przynajmniej równoważny z dawką 600 mg okrelizumabu w postaci dożylnej. Stosunek średnich geometrycznych AUC_{w1-12} wyniósł 1,29 (90% CI: 1,23-1,35).

Wchłanianie

Szacunkowa biodostępność po podskórnym podaniu 920 mg okrelizumabu wyniosła 81%. Średnie C_{max} wyniosło 132 µg/ml, a t_{max} osiągnięto po około 4 dniach (zakres: 2-13 dni).

Dystrybucja

Na podstawie farmakokinetyki populacyjnej, szacowana objętość dystrybucji kompartmentu centralnego wyniosła 2,78 l. Objętość dystrybucji kompartmentu obwodowego i klirens między kompartmentami oszacowano na 2,68 l i 0,294 l/dobę.

Metabolizm

Nie przeprowadzono bezpośrednich badań metabolizmu okrelizumabu, ponieważ przeciwciała są usuwane głównie na drodze przemian katabolicznych (tj. rozpadu na peptydy i aminokwasy).

Eliminacja

Stały klirens oszacowano na 0,17 l/dobę, a początkowy klirens zależny od czasu na 0,0489 l/dobę i zmniejszał się on z okresem półtrwania wynoszącym 33 tygodnie. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji okrelizumabu wyniósł 26 dni.

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki okrelizumabu podawanego podskórnie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specjalnych badań właściwości farmakokinetycznych okrelizumabu u pacjentów w wieku ≥ 55 lat z uwagi na ograniczone doświadczenie kliniczne (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań właściwości farmakokinetycznych. Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek byli włączani do badań klinicznych i nie obserwowano zmian w farmakokinetyce okrelizumabu u tych pacjentów. Brak jest dostępnych danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań właściwości farmakokinetycznych. Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby byli włączani do badań klinicznych i nie obserwowano zmian w farmakokinetyce u tych pacjentów. Brak jest dostępnych danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań rakotwórczego i mutagennego działania okrelizumabu.

W dwóch badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowego u małp *cynomolgus* dożylne podawanie okrelizumabu od 20 dnia ciąży co najmniej do porodu wiązało się z występowaniem glomerulopatii, powstawaniem grudek chłonnych w szpiku kostnym, limfoplazmatycznym zapaleniem nerek oraz zmniejszoną masą jąder u potomstwa. Dawki podawane samicom w tych badaniach sprawiły, że maksymalne średnie stężenie w surowicy (C_{max}) było 4,5- do 21-krotnie wyższe niż analogiczne stężenie przewidywane w warunkach klinicznych.

Zaobserwowano pięć przypadków stanu agonalnego noworodków: jeden przypisywany osłabieniu z powodu przedwczesnych narodzin i towarzyszącego mu oportunistycznego zakażenia bakteryjnego, jeden z powodu zakaźnego zapalenia opon mózgowych i mózgu z zajęciem móżdżku nowonarodzonego osobnika pochodzącego od matki z aktywnym zakażeniem (zapalenie sutka) i trzy z potwierdzeniem żółtaczki i uszkodzenia wątroby, z podejrzeniem etiologii wirusowej, prawdopodobnie poliomawirus. Na przebieg tych pięciu potwierdzonych lub podejrzewanych zakażeń mogła potencjalnie wpłynąć deplecja limfocytów B. U nowonarodzonego potomstwa samic narażonych na okrelizumab zauważono zmniejszoną populację limfocytów B w okresie pourodzeniowym.

Hialuronidaza

Dane niekliniczne dotyczące rekombinowanej ludzkiej hialuronidazy, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, w tym farmakologicznych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia.

Hialuronidaza (rHuPH20) znajduje się w większości tkanek organizmu człowieka. Podskórne podanie okrelizumabu z hialuronidazą było dobrze tolerowane przez szczury i świnie miniaturowe w badaniach tolerancji miejscowej.

Badania toksycznego wpływu rHuPH20 na reprodukcję ujawniły toksyczne działanie na zarodek i płód myszy, przy dawce niepowodującej działań stanowiącej >1 100-krotność sugerowanej dawki klinicznej, jednak bez dowodów świadczących o działaniu teratogennym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20)
Sodu octan trójwodny (E 262)
Kwas octowy lodowaty
α,α-trehaloza dwuwodna
Polisorbat 20 (E 432)
Metionina
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

2 lata

Strzykawka przygotowana do użycia

- Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 30 dni w temperaturze od 2 ºC do 8 ºC, a następnie przez 8 godzin w temperaturze ≤30 ºC w warunkach braku ochrony przed światłem.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po pobraniu go z fiolki do strzykawki. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty za czas i warunki przechowywania produktu przed jego użyciem odpowiada użytkownik i zazwyczaj czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°-8°C, chyba że przygotowanie wykonano w kontrolowanych, zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać. Nie wstrząsać.
Fiolki należy przechowywać w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.

W razie konieczności, nieotwartą fiolkę można przechowywać poza lodówką w temperaturze ≤25 ºC przez okres do 12 godzin.

Fiolki mogą być wyjmowane i wkładane z powrotem do lodówki, tak, by całkowity czas przebywania poza lodówką nieotwartej fiolki nie przekraczał 12 godzin w temperaturze ≤25 ºC.

Warunki przechowywania produktu po przygotowaniu strzykawki, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

23 ml roztworu do wstrzykiwań w fiolce (bezbarwne szkło typu I).
Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem produkt leczniczy należy uważnie obejrzeć, aby upewnić się, że nie występują w nim cząstki ani przebarwienia.

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia i powinien być przygotowywany przez osobę z fachowego personelu medycznego z zachowaniem zasad aseptyki.

Nie obserwowano niezgodności pomiędzy tym produktem leczniczym a polipropylenem (PP), poliwęglanem (PC), polietylenem (PE), polichlorkiem winylu (PVC), poliuretanem (PUR) i stalą nierdzewną.

Przygotowanie strzykawki

- Przed użyciem fiolkę należy wyjąć z lodówki i odczekać, aż roztwór osiągnie temperaturę pokojową.
- Pobrać całą zawartość produktu leczniczego Ocrevus roztwór do wstrzykiwań z fiolki, używając strzykawki i igły do pobierania (zalecany rozmiar igły 21G).

- Zdjąć igłę do pobierania i dołączyć do strzykawki zestaw do infuzji podskórnej (np. z igłą typu motylek) wyposażony w igłę do wstrzykiwań w rozmiarze 24 – 26G. Do podania leku należy użyć zestawu do infuzji podskórnej, którego objętość rezydualna NIE przekracza 0,8 ml.
- Napełnić wstępnie linię do infuzji podskórnej roztworem do wstrzykiwań, aby wyeliminować powietrze znajdujące się wewnątrz linii infuzyjnej, zatrzymując przepływ płynu tuż przed igłą.
- Upewnić się, że strzykawka zawiera dokładnie 23 ml roztworu po wstępnym napełnieniu zestawu i usunięciu wszelkiego nadmiaru roztworu ze strzykawki.
- Podać produkt natychmiast, aby uniknąć zablokowania igły. Nie przechowywać przygotowanej strzykawki, która została dołączona do już wypełnionego lekiem zestawu do infuzji podskórnej.

Jeśli dawka produktu nie zostanie natychmiast podana, należy zapoznać się z punktem „Przechowywanie strzykawki” poniżej.

Przechowywanie strzykawki

- Jeśli dawka leku ma nie być podana natychmiast, należy przy zastosowaniu zasad aseptyki pobrać całą zawartość roztworu do wstrzykiwań Ocrevus z fiolki do strzykawki uwzględniając objętość dawki (23 ml) i objętość wstępnego wypełnienia zestawu do infuzji podskórnej. Zastąpić igłę do pobierania nakładką strzykawki. Nie przyłączać zestawu do infuzji podskórnej na czas przechowywania.
- Jeśli strzykawka była przechowywana w lodówce, przed podaniem należy odczekać aż strzykawka osiągnie temperaturę pokojową.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1231/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 stycznia 2018
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 września 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
USA

Roche Singapore Technical Operations, Pte. Ltd
10 Tuas Bay Link
637394 Singapore
Singapur

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ocrevus 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
okrelizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 300 mg okrelizumabu w 10 ml (30 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu octan trójwodny
Kwas octowy lodowaty
Trehaloza dwuwodna
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
300 mg/10 ml
1 fiolka
2 fiolki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Produkt do podania dożylnego po rozcieńczeniu
Nie wstrząsać fiolką

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Przechowywać fiolkę w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem
Przechowywać fiolki w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1231/001 opakowanie z 1 fiolką
EU/1/17/1231/002 opakowanie z 2 fiolkami

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Uzasadnienie nieuwzględnienia informacji w systemie Braille'a zostało przyjęte.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Ocrevus 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
okrelizumab
iv. po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

300 mg/10 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ocrevus 920 mg roztwór do wstrzykiwań
okrelizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 920 mg okrelizumabu w 23 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), sodu octan trójwodny, kwas octowy lodowaty, α,α-trehalozę dwuwodną, polisorbat 20, metioninę, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
920 mg/23 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Wyłącznie do podania podskórnego
Nie wstrząsać fiolką

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Przechowywać fiolkę w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1231/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Uzasadnienie nieuwzględnienia informacji w systemie Braille'a zostało przyjęte.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Ocrevus 920 mg roztwór do wstrzykiwań
okrelizumab
Wyłącznie do podania podskórnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

920 mg/23 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Ocrevus 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
okrelizumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ocrevus i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Ocrevus
3. Jak lek Ocrevus jest podawany
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ocrevus
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ocrevus i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Ocrevus

Lek Ocrevus zawiera substancję czynną „okrelizumab”. Jest to rodzaj białka zwanego „przeciwciałem monoklonalnym”. Przeciwciała działają poprzez przyłączanie się do konkretnych celów terapeutycznych w organizmie pacjenta.

W jakim celu stosuje się lek Ocrevus

Lek Ocrevus jest stosowany w celu leczenia osób dorosłych z:
- rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS)
- wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS)

Lek Ocrevus jest stosowany w celu leczenia dzieci i młodzieży (w wieku 10 lat i starszych) z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS).

Czym jest stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane dotyka ośrodkowy układ nerwowy, zwłaszcza komórki nerwowe w mózgu i rdzeniu kręgowym. W stwardnieniu rozsianym układ immunologiczny (układ odpornościowy organizmu) działa nieprawidłowo i atakuje warstwę ochronną (zwaną „osłonką mielinową”) otaczającą komórki nerwowe oraz powoduje stan zapalny. Rozpad osłonki mielinowej uniemożliwia prawidłowe funkcjonowanie komórek nerwowych.

Objawy stwardnienia rozsianego zależą od tego, która część ośrodkowego układu nerwowego jest dotknięta chorobą i mogą obejmować trudności z chodzeniem i utrzymaniem równowagi, osłabienie, drętwienie, podwójne i nieostre widzenie, słabą koordynację i problemy z pęcherzem.

- **W rzutowych postaciach stwardnienia rozsianego** u pacjenta występują wielokrotne napady objawów (rzuty choroby). Objawy mogą wystąpić nagle, rozwinąć się w ciągu kilku godzin lub narastać powoli w ciągu kilku dni. Pomiędzy rzutami objawy te zanikają lub łagodnieją, ale szkodliwy wpływ choroby może narastać i prowadzić do trwałej niesprawności.

- **W pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego** objawy na ogół nasilają się w sposób ciągły od początku choroby.

Jak działa lek Ocrevus

Lek Ocrevus wiąże się ze specyficznymi komórkami B, które są rodzajem krwinek białych wchodzących w skład układu odpornościowego i odgrywają pewną rolę w stwardnieniu rozsianym. Lek Ocrevus jest ukierunkowany na wiązanie i usuwanie tych specyficznych komórek B. Zmniejsza to stan zapalny i atakowanie osłonki mielinowej, zmniejsza ryzyko wystąpienia rzutu i spowalnia postęp choroby.

- **W rzutowych postaciach stwardnienia rozsianego (RMS)**, lek Ocrevus pomaga znacznie zmniejszyć liczbę napadów (rzutów) i istotnie spowolnić progresję choroby. Lek Ocrevus również istotnie zwiększa szanse na osiągnięcie braku aktywności choroby (w zakresie zmian w mózgu, rzutów i nasilenia niesprawności).

- **W pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (PPMS)**, lek Ocrevus pomaga spowolnić postęp choroby i zmniejszyć pogorszenie prędkości chodu.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Ocrevus

Kiedy nie przyjmować leku Ocrevus:

- jeśli pacjent ma uczulenie na okrelizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta obecnie występuje zakażenie.
- jeśli pacjent został poinformowany, że występują u niego ciężkie zaburzenia układu odpornościowego.
- jeśli pacjent ma nowotwór złośliwy.

W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem przed przyjęciem leku Ocrevus.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed przyjęciem leku Ocrevus pacjent powinien omówić z lekarzem, jeśli ma miejsce którakolwiek z poniższych sytuacji. Lekarz może zdecydować o opóźnieniu leczenia lekiem Ocrevus lub może uznać, że pacjent nie może otrzymać leku Ocrevus, jeśli:
- u pacjenta występuje **zakażenie**. Lekarz odczeka aż do ustąpienia zakażenia przed podaniem pacjentowi leku Ocrevus.
- pacjent kiedykolwiek chorował na **wirusowe zapalenie wątroby typu B** lub jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B. Jest to ważne, ponieważ leki takie jak lek Ocrevus mogą spowodować ponowne uaktywnienie się wirusa zapalenia wątroby typu B. Przed leczeniem lekiem Ocrevus lekarz sprawdzi, czy pacjent podlega ryzyku zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Pacjenci, którzy chorowali na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub są nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B będą mieli wykonane badanie krwi i będą monitorowani przez lekarza pod kątem objawów zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu B.
- pacjent choruje na **nowotwór złośliwy** lub jeśli chorował na nowotwór złośliwy w przeszłości. Lekarz może zdecydować o opóźnieniu leczenia lekiem Ocrevus.

Wpływ na układ immunologiczny:

- **Choroby, które wpływają na układ odpornościowy:** jeśli pacjent cierpi na inną chorobę, która wpływa na układ odpornościowy, jest możliwe, że pacjent nie będzie mógł przyjmować leku Ocrevus.
- **Leki, które wpływają na układ odpornościowy:** jeśli pacjent kiedykolwiek przyjmował, obecnie przyjmuje lub planuje przyjmować leki, które wpływają na działanie układu odpornościowego – takie jak chemioterapia, leki prowadzące do obniżenia odporności lub inne leki stosowane w leczeniu stwardnienia rozsianego, lekarz prowadzący może zdecydować o opóźnieniu leczenia lekiem Ocrevus lub może poprosić pacjenta o zaprzestanie przyjmowania tych leków przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ocrevus. Więcej informacji, patrz punkt „Lek Ocrevus a inne leki".

Reakcje związane z wlewem

- Reakcje związane z wlewem są najczęstszym działaniem niepożądanym leczenia lekiem Ocrevus.
- **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek reakcje związane z wlewem** (wykaz reakcji związanych z wlewem, patrz punkt 4). Reakcje związane z wlewem mogą wystąpić podczas podania lub do 24 godzin po jego zakończeniu.
- Aby zmniejszyć ryzyko reakcji związanych z wlewem lekarz prowadzący poda pacjentowi inne leki przed każdym podaniem wlewu leku Ocrevus (patrz punkt 3), a pacjent będzie ściśle monitorowany podczas podania wlewu i przez co najmniej jedną godzinę od zakończenia wlewu.

Zakażenia

- Jeśli pacjent uważa, że występuje u niego zakażenie, powinien porozmawiać z lekarzem przed przyjęciem leku Ocrevus. Lekarz odczeka do ustąpienia zakażenia przed podaniem leku Ocrevus pacjentowi.
- Pacjent może łatwiej zapadać na infekcje (zakażenia) pod wpływem leku Ocrevus, ponieważ komórki odpornościowe, przeciwko którym skierowany jest lek Ocrevus pomagają również w walce z zakażeniem.
- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ocrevus i przed kolejnymi wlewami lekarz może poprosić pacjenta o wykonanie badania krwi, aby sprawdzić działanie układu odpornościowego, ponieważ w przypadku ciężkich zaburzeń układu odpornościowego zakażenia mogą występować częściej.
- Jeśli pacjent przyjmuje lek Ocrevus z powodu pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego i ma trudności z przełykaniem, lek Ocrevus może zwiększać ryzyko ciężkiego zapalenia płuc.
- **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek wymienione niżej objawy zakażenia podczas lub po leczeniu lekiem Ocrevus:**
  - gorączka lub dreszcze
  - kaszel, który nie ustępuje
  - opryszczka (na przykład opryszczka warg, półpasiec lub opryszczka narządów płciowych).
- **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent uważa, że jego stwardnienie rozsiane nasila się lub jeśli pacjent zauważy u siebie jakiekolwiek nowe objawy**. Jest to ważne z powodu bardzo rzadkiego, zagrażającego życiu zakażenia mózgu zwanego „postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią" (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy,* PML), które może wywoływać objawy podobne do objawów stwardnienia rozsianego. PML może wystąpić u pacjentów przyjmujących lek Ocrevus.
- **Należy powiedzieć swojemu partnerowi lub opiekunowi** o leczeniu lekiem Ocrevus. Osoby te mogą zauważyć objawy PML, które nie będą widoczne dla pacjenta, takie jak zaburzenia

pamięci, trudności z logicznym myśleniem, trudności w chodzeniu, utrata wzroku, zmiany w sposobie mówienia, które mogą wymagać zbadania przez lekarza.

Szczepienia

- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent otrzymał w ostatnim czasie jakiekolwiek szczepienia lub może otrzymać szczepienie w najbliższej przyszłości.
- Podczas leczenia lekiem Ocrevus pacjent nie powinien otrzymywać szczepionek żywych lub żywych atenuowanych (na przykład szczepionki BCG przeciwko gruźlicy lub szczepionek przeciwko żółtej febrze).
- Lekarz prowadzący może zalecić podanie szczepionki przeciwko grypie sezonowej.
- Lekarz prowadzący sprawdzi, czy pacjent nie będzie wymagał żadnych szczepień przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ocrevus. Wszelkie szczepienia należy podawać przynajmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ocrevus.

Uszkodzenie wątroby

- Lekarz prowadzący zleci wykonanie badań krwi przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ocrevus i powtórzy je po 2 tygodniach. Następnie lekarz zleci wykonanie badań krwi, aby ponownie sprawdzić czynność wątroby w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów uszkodzenia wątroby podczas leczenia.
- **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek wymienione niżej objawy podczas lub po leczeniu lekiem Ocrevus:**
  - nowe lub nasilające się zmęczenie
  - utrata apetytu
  - nudności
  - wymioty
  - dyskomfort w jamie brzusznej
  - nietypowe ciemne zabarwienie moczu
  - zażółcenie skóry lub białek oczu (żółtaczka)

Dzieci i młodzież

Lek Ocrevus nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 10 lat, ponieważ lek nie został przebadany w tej grupie wiekowej.

Lek Ocrevus a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.
W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeśli:

- pacjent kiedykolwiek przyjmował, obecnie przyjmuje lub planuje przyjmować **leki, które wpływają na działanie układu odpornościowego** – takie jak chemioterapia, leki obniżające odporność lub inne leki stosowane w leczeniu stwardnienia rozsianego. Wpływ tych leków na układ odpornościowy podczas jednoczesnego stosowania leku Ocrevus mógłby być zbyt silny. Lekarz prowadzący może podjąć decyzję o opóźnieniu leczenia lekiem Ocrevus lub może poprosić pacjenta o odstawienie tych leków przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ocrevus.
- jeśli pacjent obecnie przyjmuje **leki przeciwnadciśnieniowe**. Jest to ważne, ponieważ lek Ocrevus może obniżać ciśnienie krwi. Lekarz prowadzący może poprosić pacjenta o zaprzestanie przyjmowania leków obniżających ciśnienie krwi na 12 godzin przed każdym wlewem leku Ocrevus.

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta (lub pacjent nie jest tego pewny), należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym przed otrzymaniem leku Ocrevus.

Ciąża

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed przyjęciem tego leku. Jest to ważne, ponieważ lek Ocrevus może przenikać przez łożysko i wpływać na dziecko.
- Nie stosować leku Ocrevus w ciąży, chyba że pacjentka omówiła to z lekarzem prowadzącym. Lekarz prowadzący rozważy korzyści ze stosowania leku Ocrevus względem ryzyka dla dziecka.
- Należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym przed zaszczepieniem dziecka.

Antykoncepcja u kobiet

Kobiety, które mogą zajść w ciążę muszą stosować antykoncepcję:
- podczas leczenia lekiem Ocrevus i
- przez 4 miesiące po ostatnim podaniu wlewu leku Ocrevus.

Karmienie piersią

Lek Ocrevus może być stosowany w okresie karmienia piersią. Należy porozmawiać z lekarzem o najlepszym sposobie karmienia dziecka, jeśli pacjentka przyjmuje lek Ocrevus.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo, czy lek Ocrevus może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania narzędzi lub maszyn.

Lekarz prowadzący poinformuje pacjenta, czy występujące u niego stwardnienie rozsiane może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub bezpiecznego obsługiwania narzędzi lub maszyn.

Lek Ocrevus zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol **sodu** (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Lek będzie przygotowywany do podania z roztworem zawierającym sód, co należy uwzględnić w odniesieniu do całkowitej dawki sodu przyjmowanej przez pacjenta na dobę ze wszystkich źródeł.

Lek Ocrevus zawiera polisorbat

Ten lek zawiera 2 mg **polisorbatu 20** w każdej fiolce, co odpowiada 0,2 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak lek Ocrevus jest podawany

Lek Ocrevus będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę, posiadających doświadczenie w tym leczeniu.
- Lek będzie podawany w postaci wlewu do żyły, czyli tak zwanego wlewu dożylnego.
- Pacjent będzie objęty ścisłą obserwacją w trakcie wlewu leku Ocrevus i przez co najmniej 1 godzinę po jego zakończeniu. Obserwacja jest prowadzona na wypadek wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z wlewem. Wlew może zostać spowolniony, przerwany lub zakończony, jeśli wystąpią jakiekolwiek działania niepożądane związane z wlewem. Będzie to zależało od nasilenia reakcji, patrz punkty 2 i 4 w celu uzyskania informacji o działaniach niepożądanych związanych z wlewem.

Leki podawane pacjentowi przed podaniem leku Ocrevus

Przed podaniem leku Ocrevus pacjent otrzyma inne leki zapobiegające lub zmniejszające nasilenie możliwych działań niepożądanych takich, jak reakcje związane z wlewem (informacje o reakcjach związanych z wlewem, patrz punkty 2 i 4).

Przed każdym wlewem pacjent otrzyma kortykosteroid i lek przeciwhistaminowy, a także może otrzymać leki obniżające gorączkę.

Ile leku Ocrevus zostanie podane i jak często lek będzie podawany

Dorośli

Pacjent będzie otrzymywać łączną dawkę 600 mg leku Ocrevus co 6 miesięcy.
- Pierwsza dawka 600 mg leku Ocrevus będzie podana w 2 oddzielnych wlewach (po 300 mg każdy), w odstępie 2 tygodni. Każdy wlew potrwa około 2 godzin i 30 minut.
- Następne dawki 600 mg leku Ocrevus będą podawane w pojedynczym wlewie. W zależności od szybkości kolejnego wlewu każdy wlew potrwa albo około 3 godzin i 30 minut albo około 2 godzin.

Dzieci i młodzież (w wieku 10 lat i starsze)

Dawka zależy od masy ciała:

Dzieci i młodzież o masie ciała poniżej 35 kg:
- Pacjent będzie otrzymywać dawkę 300 mg leku Ocrevus co 6 miesięcy.
- Pierwsza dawka 300 mg leku Ocrevus będzie podana w 2 oddzielnych wlewach (po 150 mg każdy) w odstępie 2 tygodni. Każdy wlew potrwa około 2 godzin i 30 minut.
- Następne dawki 300 mg leku Ocrevus będą podawane w pojedynczym wlewie. Każdy wlew potrwa około 2 godzin i 30 minut.
- U dzieci, u których leczenie rozpoczyna się od dawki 300 mg, a które następnie osiągają stabilną masę ciała wynoszącą 35 kg lub więcej, należy zmienić leczenie na dawkę 600 mg.

Dzieci i młodzież o masie ciała równej lub większej niż 35 kg:
- Pacjent będzie otrzymywać dawkę 600 mg leku Ocrevus co 6 miesięcy.
- Pierwsza dawka 600 mg leku Ocrevus będzie podana w 2 oddzielnych wlewach (po 300 mg każdy), w odstępie 2 tygodni. Każdy wlew potrwa około 2 godzin i 30 minut.
- Następne dawki 600 mg leku Ocrevus będą podawane w pojedynczym wlewie. Każdy wlew potrwa około 3 godzin i 30 minut.

Pominięcie wlewu leku Ocrevus

- W przypadku pominięcia wlewu leku Ocrevus należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym, aby jak najszybciej ustalić nowy termin wlewu. Nie należy czekać do czasu kolejnego planowanego wlewu.
- Aby odnieść pełną korzyść z leczenia lekiem Ocrevus ważne jest, by otrzymywać każdy wlew zgodnie z planem.

Przerwanie leczenia lekiem Ocrevus

- Ważne jest, by kontynuować leczenie tak długo, jak długo pacjent i lekarz prowadzący uznają, że leczenie pomaga pacjentowi.
- Niektóre działania niepożądane mogą mieć związek z małą liczbą komórek B. Po przerwaniu leczenia lekiem Ocrevus mogą nadal występować działania niepożądane do czasu, gdy liczba komórek B wróci do normy. Liczba komórek B stopniowo zwiększy się do prawidłowych wartości. Może to potrwać od sześciu miesięcy do dwóch i pół roku, a w rzadkich przypadkach nawet do kilku lat.
- Przed rozpoczęciem przyjmowania jakichkolwiek innych leków należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu kiedy pacjent otrzymał ostatni wlew leku Ocrevus.

W razie dalszych pytań dotyczących stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas stosowania leku Ocrevus zgłaszano następujące działania niepożądane:

<u>Ciężkie działania niepożądane:</u>

Reakcje związane z wlewem

- Reakcje związane z wlewem są najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku Ocrevus (bardzo często: mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób). W większości przypadków są one łagodne, jednak mogą wystąpić pewne ciężkie reakcje.
- **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpią wszelkie przedmiotowe lub podmiotowe objawy reakcji związanej z wlewem lub do 24 godzin po jego zakończeniu.** Objawy te mogą obejmować między innymi:
  - swędzenie skóry
  - wysypkę
  - pokrzywkę
  - zaczerwienienie skóry
  - podrażnienie lub ból gardła
  - skrócenie oddechu
  - obrzęk gardła
  - uderzenia gorąca
  - niskie ciśnienie krwi
  - gorączkę
  - uczucie zmęczenia
  - ból głowy
  - zawroty głowy
  - mdłości
  - szybkie bicie serca.
- Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z wlewem, pacjent otrzyma odpowiednie leki i może zajść konieczność spowolnienia lub przerwania wlewu. Po ustąpieniu reakcji wlew można kontynuować. Jeśli reakcja związana z wlewem zagraża życiu, lekarz na stałe przerwie leczenie lekiem Ocrevus.

Zakażenia

- Pacjent może być bardziej podatny na zakażenia pod wpływem leku Ocrevus. U pacjentów leczonych lekiem Ocrevus z powodu stwardnienia rozsianego obserwowano następujące zakażenia:
  - **Bardzo często** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
    - ból gardła i wodnista wydzielina z nosa (zakażenie górnych dróg oddechowych)
    - COVID-19
    - grypa
  - **Często** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)
    - zakażenie zatok
    - zapalenie oskrzeli
    - zakażenie wirusem opryszczki (opryszczka warg lub półpasiec)
    - zakażenie żołądka lub jelit
    - zakażenie układu oddechowego
    - zakażenie płuc (zapalenie płuc) wywołane wirusem COVID-19
    - zakażenie wirusowe
    - zakażenie skóry (zapalenie tkanki łącznej)

  Niektóre z nich mogą być ciężkie.

- **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent zauważy którykolwiek z niżej wymienionych objawów zakażenia:**

  - gorączkę lub dreszcze
  - kaszel, który nie przemija
  - opryszczkę (na przykład opryszczkę warg, półpasiec, opryszczkę narządów płciowych)

Inne działania niepożądane:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- zmniejszenie liczby pewnych białek we krwi (immunoglobulin), które pomagają chronić organizm przed zakażeniem

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)
- wydzielina z oka, której towarzyszy swędzenie, zaczerwienienie i opuchnięcie (zapalenie spojówek)
- kaszel
- nagromadzenie gęstego śluzu w nosie, gardle lub klatce piersiowej
- mała liczba niektórych krwinek białych (neutropenia)

Częstość nieznana (nie wiadomo, jak często te działania niepożądane występują)
- zmniejszenie liczby białych krwinek, które może występować z opóźnieniem
- uszkodzenie wątroby, które może powodować takie objawy jak: nowe lub nasilające się zmęczenie, utrata apetytu, nudności, wymioty, dyskomfort w jamie brzusznej, nietypowe ciemne zabarwienie moczu lub zażółcenie skóry lub białek oczu (żółtaczka)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ocrevus

Lek Ocrevus będzie przechowywany przez fachowy personel medyczny w szpitalu lub przychodni w następujących warunkach:
- Ten lek musi być przechowywany w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Ten lek nie może być stosowany po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Ten lek musi być przechowywany w lodówce (2 °C - 8 °C). Nie można go zamrażać. Fiolki muszą być przechowywane w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Lek Ocrevus musi być rozcieńczony przed podaniem pacjentowi. Rozcieńczenie zostanie wykonane przez osobę z fachowego personelu medycznego. Zalecane jest zużycie leku natychmiast po rozcieńczeniu. Jeśli lek nie zostanie natychmiast zużyty, za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem odpowiada fachowy personel medyczny. Zazwyczaj przechowywać nie należy dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2 °C - 8 °C, a następnie 8 godzin w temperaturze pokojowej.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ocrevus

- Substancją czynną jest okrelizumab. Każda fiolka zawiera 300 mg okrelizumabu w 10 ml w stężeniu 30 mg/ml.
- Pozostałe składniki to: sodu octan trójwodny (patrz punkt 2 „Lek Ocrevus zawiera sód”), lodowaty kwas octowy, trehaloza dwuwodna, polisorbat 20 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Ocrevus i co zawiera opakowanie

- Lek Ocrevus jest przeźroczystym lub lekko opalizującym roztworem, bezbarwnym do jasnobrązowego.
- Jest on dostępny w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.
- Ten lek jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 lub 2 fiolki (fiolki zawierające 10 ml koncentratu). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

Wytwórca

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Należy zapoznać się z treścią ChPL w celu uzyskania dodatkowych informacji.

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa oraz numer serii podanego produktu powinny być wyraźnie zapisane w dokumentacji pacjenta.

Dawkowanie

- Dawka początkowa

U pacjentów dorosłych początkowa dawka 600 mg jest podawana w dwóch oddzielnych wlewach dożylnych; najpierw podaje się wlew 300 mg, a następnie 2 tygodnie później podaje się drugi wlew 300 mg (patrz Tabela 3).

U dzieci i młodzieży (w wieku 10 lat i starszych) początkową dawkę należy podawać w zależności od masy ciała pacjenta (patrz Tabela 4):
- Dzieci i młodzież o masie ciała poniżej 35 kg: Początkową dawkę 300 mg podaje się w dwóch oddzielnych wlewach dożylnych: najpierw wlew 150 mg, a następnie 2 tygodnie później drugi wlew 150 mg.
- Dzieci i młodzież o masie ciała 35 kg lub większej: początkową dawkę 600 mg podaje się w dwóch oddzielnych wlewach dożylnych: najpierw wlew 300 mg, a następnie 2 tygodnie później drugi wlew 300 mg.

- Kolejne dawki

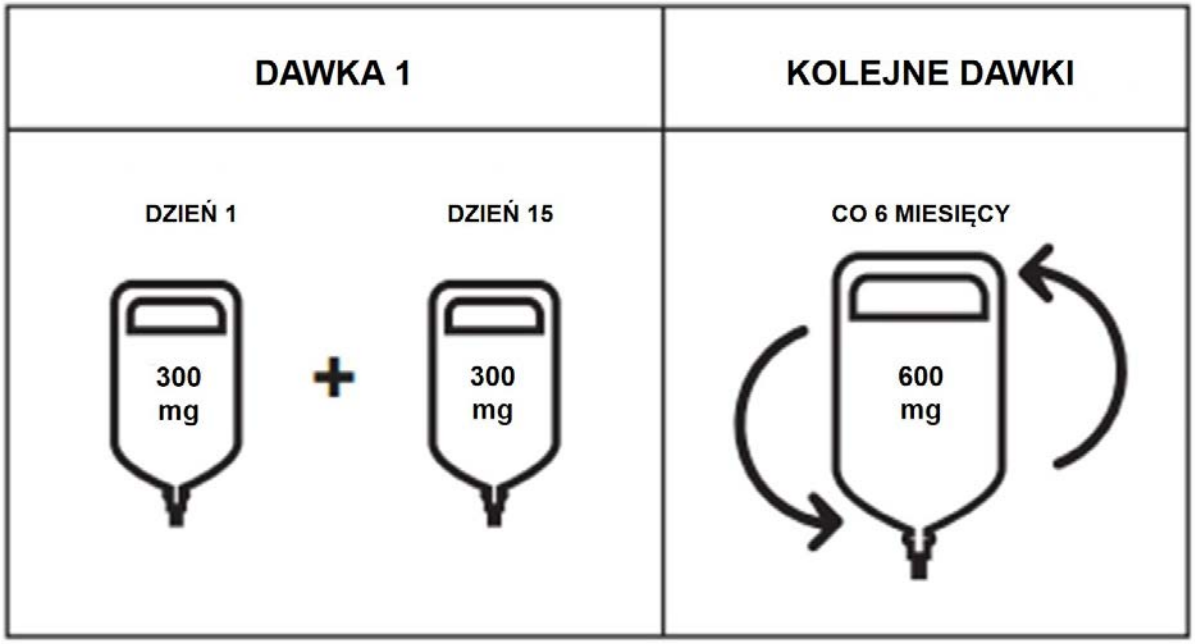
U pacjentów dorosłych kolejne dawki okrelizumabu są następnie podawane w pojedynczym wlewie dożylnym 600 mg co 6 miesięcy (patrz Tabela 3).

U dzieci i młodzieży (w wieku 10 lat i starszych) kolejne dawki okrelizumabu podaje się jako pojedynczy wlew dożylny co 6 miesięcy w zależności od masy ciała pacjenta (patrz Tabela 4):
- Dzieci i młodzież o masie ciała poniżej 35 kg: 300 mg.
- Dzieci i młodzież o masie ciała 35 kg lub większej: 600 mg.

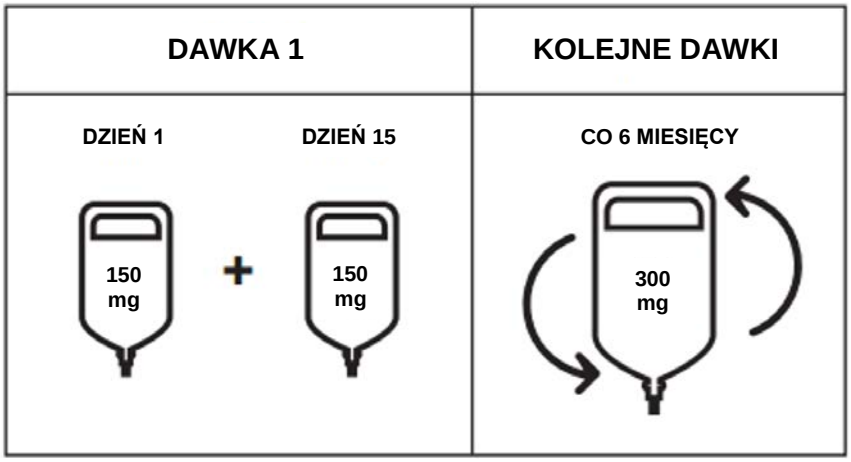
U dzieci i młodzieży, u których leczenie rozpoczyna się od dawki 300 mg, a którzy następnie osiągają stabilną masę ciała wynoszącą 35 kg lub więcej, należy zmienić leczenie na dawkę 600 mg.

Pierwszą kolejną dawkę należy podać po sześciu miesiącach od podania pierwszego wlewu dawki początkowej. Pomiędzy kolejnymi dawkami okrelizumabu należy zachować odstęp minimum 5 miesięcy.

<u>Rycina 1</u> Dawkowanie i schemat podawania produktu leczniczego Ocrevus u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała 35 kg i większej



<u>Rycina 2</u> Dawkowanie i schemat podawania produktu leczniczego Ocrevus u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 35 kg



<u>Postępowanie z reakcjami związanymi z wlewem przed podaniem</u>

- Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez doświadczoną osobę z fachowego personelu medycznego, posiadającą dostęp do odpowiednich środków medycznych niezbędnych w leczeniu ciężkich reakcji, takich jak ciężkie reakcje związane z wlewem, reakcje nadwrażliwości i (lub) reakcje anafilaktyczne.

- Premedykacja zapobiegająca reakcjom związanym z wlewem

  Przed każdym podaniem wlewu okrelizumabu konieczne jest zastosowanie następujących dwóch schematów premedykacji, aby zmniejszyć częstotliwość i nasilenie reakcji związanych z wlewem (Tabela 1):
  - metyloprednizolon (lub jego odpowiednik) dożylnie;
  - lek antyhistaminowy;

Dodatkowo można również rozważyć premedykację lekiem przeciwgorączkowym (np. paracetamolem) przed każdym podaniem wlewu.

- Podczas podania wlewu może wystąpić niedociśnienie, jako objaw reakcji związanej z podaniem wlewu. Dlatego należy rozważyć wstrzymanie stosowania leków przeciwnadciśnieniowych na 12 godzin przed i przez cały czas podawania każdego wlewu okrelizumabu. Pacjenci z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie (klasy III i IV według New York Heart Association) nie brali udziału w badaniach.

Tabela 1 Premedykacja przed podaniem wlewu dożylnego produktu leczniczego Ocrevus

Premedykacja	Czas
Metyloprednizolon dożylnie (lub jego odpowiednik)	około 30 minut przed wlewem dożylnym produktu leczniczego Ocrevus
Przeciwhistaminowa (np. difenhydramina)	około 30–60 minut przed wlewem dożylnym produktu leczniczego Ocrevus
Można rozważyć premedykację przeciwgorączkową (np. acetaminofenu/paracetamolu)	około 30–60 minut przed wlewem dożylnym produktu leczniczego Ocrevus

Instrukcja rozcieńczania

- Produkt powinien być przygotowywany przez osobę z fachowego personelu medycznego w sposób zapewniający aseptyczność. Nie wstrząsać fiolką. Do przygotowania rozcieńczonego roztworu do wlewu należy użyć jałowej igły i strzykawki.
- Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.
- Koncentrat może zawierać drobne półprzeźroczyste i (lub) odbijające światło cząstki nasilające opalizację roztworu. Nie należy używać koncentratu, jeśli jest on przebarwiony lub jeśli koncentrat zawiera cząstki stałe.
- Produkt leczniczy wymaga rozcieńczenia przed podaniem. Roztwory przeznaczone do podania dożylnego przygotowuje się przez rozcieńczenie produktu leczniczego w worku infuzyjnym zawierającym roztwór chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) według Tabeli 2.
- Wyrzucić niewykorzystaną część produktu leczniczego, która pozostała w fiolce.
- Rozcieńczony roztwór do infuzji należy podać za pomocą zestawu do infuzji wyposażonego w filtr przepływowy o średnicy porów 0,2 lub 0,22 μm.
- Przed rozpoczęciem wlewu dożylnego zawartość worka infuzyjnego musi osiągnąć temperaturę pokojową, aby uniknąć reakcji związanej z wlewem z powodu podania roztworu o niskiej temperaturze.

Tabela 2 Rozcieńczenie produktu leczniczego Ocrevus

Dawka produktu leczniczego Ocrevus	Objętość produktu leczniczego Ocrevus	Objętość 0,9% roztworu chlorku sodu	Stężenie końcowe
150 mg	5 ml	250 ml	0,6 mg/ml
300 mg	10 ml	250 ml	1,2 mg/ml
600 mg	20 ml	500 ml	1,2 mg/ml

Sposób podawania

- Po rozcieńczeniu produkt jest podawany we wlewie dożylnym przez oddzielną linię infuzyjną.
- Wlewy nie powinny być podawane w postaci wstrzyknięcia dożylnego lub bolusu.

Tabela 3: Dawkowanie i schemat podawania u dorosłych pacjentów

		Ilość okrelizumabu, którą należy podać	**Instrukcje dotyczące podania wlewu**
Dawka początkowa (600 mg) podzielona na 2 wlewy	Wlew 1	300 mg w 250 ml	• Rozpocząć wlew z szybkością 30 ml/godzinę przez 30 minut • Szybkość może być zwiększana o 30 ml/godzinę co 30 minut do osiągnięcia wartości maksymalnej 180 ml/godzinę • Każdy wlew powinien być podawany przez około 2,5 godziny.
	Wlew 2 (2 tygodnie później)	300 mg w 250 ml	
Kolejne dawki (600 mg) pojedynczy wlew raz na 6 miesięcy	Opcja 1 Wlew trwający około 3,5 godziny	600 mg w 500 ml	• Rozpocząć wlew z szybkością 40 ml/godzinę przez 30 minut • Szybkość może być zwiększana o 40 ml/godzinę co 30 minut do osiągnięcia wartości maksymalnej 200 ml/godzinę • Każdy wlew powinien być podawany przez około 3,5 godziny.
	LUB		
	Opcja 2 Wlew trwający około 2 godzin	600 mg w 500 ml	• Rozpocząć wlew z szybkością 100 ml/godzinę przez pierwsze 15 minut • Zwiększyć szybkość wlewu do 200 ml/godzinę podczas kolejnych 15 minut • Zwiększyć szybkość wlewu do 250 ml/godzinę podczas kolejnych 30 minut • Zwiększyć szybkość wlewu do 300 ml/godzinę podczas pozostałych 60 minut • Każdy wlew powinien być podawany przez około 2 godziny.

Tabela 4 Dawkowanie i schemat podawania u dzieci i młodzieży (w wieku 10 lat i starszych)

	Wlew	**Ilość okrelizumabu, którą należy podać**	**Instrukcje dotyczące wlewu**
Masa ciała < 35 kg			
Dawka początkowa	Wlew 1	150 mg w 250 ml	• Rozpocząć podanie wlewu z szybkością 30 ml/godzinę

	Wlew	Ilość okrelizumabu, którą należy podać	Instrukcje dotyczące wlewu
podzielona na 2 wlewy	Wlew 2 (2 tygodnie później)	150 mg w 250 ml	• Następnie szybkość można zwiększać o 30 ml/godzinę co kolejne 30 minut do osiągnięcia wartości maksymalnej 180 ml/godzinę • Każdy wlew powinien być podawany przez około 2,5 godziny
Kolejne dawki	Pojedynczy wlew raz na 6 miesięcy	300 mg w 250 ml	
Masa ciała ≥ 35 kg			
Dawka początkowa podzielona na 2 wlewy	Wlew 1	300 mg w 250 ml	• Rozpocząć podanie wlewu z szybkością 30 ml/godzinę • Następnie szybkość można zwiększać o 30 ml/godzinę co kolejne 30 minut do osiągnięcia wartości maksymalnej 180 ml/godzinę • Każdy wlew powinien być podawany przez około 2,5 godziny
	Wlew 2 (2 tygodnie później)	300 mg w 250 ml	
Kolejne dawki	Pojedynczy wlew raz na 6 miesięcy	600 mg w 500 ml	• Rozpocząć podanie wlewu z szybkością 40 ml/godzinę • Następnie szybkość można zwiększać o 40 ml/godzinę co kolejne 30 minut do osiągnięcia wartości maksymalnej 200 ml/godzinę • Każdy wlew powinien być podawany przez około 3,5 godziny

Postępowanie z reakcjami związanymi z wlewem podczas i po podaniu

Pacjentów należy monitorować podczas wlewu oraz przez co najmniej jedną godzinę po zakończeniu podawania.

Podczas podania wlewu

- Dostosowanie podania wlewu w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem

W przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem podczas któregokolwiek podania wlewu, patrz zasady modyfikacji wlewu podane niżej.

Zagrażające życiu reakcje związane z wlewem

Jeżeli w czasie podania wlewu wystąpią objawy świadczące o reakcji związanej z wlewem stanowiącej zagrożenie życia lub powodującej niesprawność, takie jak ostra nadwrażliwość lub zespół ostrej niewydolności oddechowej, wlew należy natychmiast przerwać, a pacjentowi należy zapewnić odpowiednie leczenie. Podawanie wlewu u tych pacjentów należy zakończyć i nie należy go wznawiać.

Ciężkie reakcje związane z wlewem

Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja związana z wlewem (np. duszność) lub zespół następujących objawów: uderzenia gorąca, gorączka i ból gardła, należy natychmiast przerwać wlew oraz zastosować leczenie objawowe. Wlew należy wznowić dopiero po ustąpieniu wszystkich objawów. Wlew należy wznowić z szybkością równą połowie szybkości w chwili wystąpienia reakcji. Dostosowywanie wlewu nie jest konieczne w przypadku kolejnych nowych podań wlewu, o ile u pacjenta nie wystąpi reakcja związana z wlewem.

Reakcje związane z wlewem o nasileniu łagodnym do umiarkowanego

Jeżeli u pacjenta wystąpi łagodna lub umiarkowana reakcja związana z wlewem (np. bóle głowy), szybkość wlewu należy zmniejszyć do połowy szybkości wlewu w chwili wystąpienia zdarzenia. Zmniejszona szybkość powinna zostać utrzymana przez przynajmniej 30 minut. W przypadku tolerancji, szybkość wlewu można następnie zwiększyć zgodnie z początkową prędkością wlewu stosowaną u pacjenta. Dostosowywanie wlewu nie jest wymagane w przypadku kolejnych nowych podań, o ile u pacjenta nie wystąpi reakcja związana z wlewem.

- U pacjentów, u których wystąpią ciężkie objawy ze strony płuc, takie jak skurcz oskrzeli lub zaostrzenie astmy, należy natychmiast i na stałe zaprzestać wlewu. Po wdrożeniu leczenia objawowego należy monitorować stan pacjenta aż do ustąpienia objawów ze strony układu oddechowego, ponieważ po początkowej poprawie klinicznej może nastąpić pogorszenie.

- Objawy reakcji nadwrażliwości mogą być klinicznie niemożliwe do odróżnienia od objawów reakcji związanej z wlewem. Jeżeli zachodzi podejrzenie wystąpienia reakcji nadwrażliwości podczas wlewu, należy natychmiast i na stałe przerwać wlew.

Po podaniu wlewu

- Pacjenci powinni pozostawać pod obserwacją przez przynajmniej jedną godzinę po zakończeniu wlewu w celu wykrycia objawów reakcji związanej z wlewem.
- Lekarze powinni zwrócić uwagę pacjentów na fakt, że reakcja związana z wlewem może wystąpić w ciągu 24 godzin od zakończenia wlewu.

Okres trwałości

Nieotwarta fiolka

2 lata

Rozcieńczony roztwór do wlewu dożylnego

- Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2-8 °C, a następnie przez 8 godzin w temperaturze pokojowej.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji należy natychmiast zużyć. Jeśli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty za czas i warunki przechowywania produktu przed jego użyciem odpowiada użytkownik i zazwyczaj nie powinien być przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2-8 °C, a następnie 8 godzin w temperaturze pokojowej, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych, zwalidowanych warunkach aseptycznych.
- W przypadku, gdy wlew dożylny nie może być ukończony tego samego dnia, pozostałość roztworu należy wyrzucić.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Ocrevus 920 mg roztwór do wstrzykiwań
okrelizumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ocrevus i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Ocrevus
3. Jak lek Ocrevus jest podawany
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ocrevus
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ocrevus i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Ocrevus

Lek Ocrevus zawiera substancję czynną „okrelizumab”. Jest to rodzaj białka zwanego „przeciwciałem monoklonalnym”. Przeciwciała działają poprzez przyłączanie się do konkretnych celów terapeutycznych w organizmie pacjenta.

W jakim celu stosuje się lek Ocrevus

Lek Ocrevus jest stosowany w celu leczenia osób dorosłych z:
- rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS)
- wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS)

Czym jest stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane dotyka ośrodkowy układ nerwowy, zwłaszcza komórki nerwowe w mózgu i rdzeniu kręgowym. W stwardnieniu rozsianym układ immunologiczny (układ odpornościowy organizmu) działa nieprawidłowo i atakuje warstwę ochronną (zwaną „osłonką mielinową”) otaczającą komórki nerwowe oraz powoduje stan zapalny. Rozpad osłonki mielinowej uniemożliwia prawidłowe funkcjonowanie komórek nerwowych.

Objawy stwardnienia rozsianego zależą od tego, która część ośrodkowego układu nerwowego jest dotknięta chorobą i mogą obejmować trudności z chodzeniem i utrzymaniem równowagi, osłabienie, drętwienie, podwójne i nieostre widzenie, słabą koordynację i problemy z pęcherzem.

- **W rzutowych postaciach stwardnienia rozsianego** u pacjenta występują wielokrotne napady objawów (rzuty choroby). Objawy mogą wystąpić nagle, rozwinąć się w ciągu kilku godzin lub narastać powoli w ciągu kilku dni. Pomiędzy rzutami objawy te zanikają lub łagodnieją, ale szkodliwy wpływ choroby może narastać i prowadzić do trwałej niesprawności.

- **W pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego** objawy na ogół nasilają się w sposób ciągły od początku choroby.

Jak działa lek Ocrevus

Lek Ocrevus wiąże się ze specyficznymi komórkami B, które są rodzajem krwinek białych wchodzących w skład układu odpornościowego i odgrywają pewną rolę w stwardnieniu rozsianym. Lek Ocrevus jest ukierunkowany na wiązanie i usuwanie tych specyficznych komórek B. Zmniejsza to stan zapalny i atakowanie osłonki mielinowej, zmniejsza ryzyko wystąpienia rzutu i spowalnia postęp choroby.

- **W rzutowych postaciach stwardnienia rozsianego (RMS)**, lek Ocrevus pomaga znacznie zmniejszyć liczbę napadów (rzutów) i istotnie spowolnić progresję choroby. Lek Ocrevus również istotnie zwiększa szanse na osiągnięcie braku aktywności choroby (w zakresie zmian w mózgu, rzutów i nasilenia niesprawności).

- **W pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (PPMS)**, lek Ocrevus pomaga spowolnić postęp choroby i zmniejszyć pogorszenie prędkości chodu.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Ocrevus

Kiedy nie przyjmować leku Ocrevus:

- jeśli pacjent ma uczulenie na okrelizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta obecnie występuje zakażenie.
- jeśli pacjent został poinformowany, że występują u niego ciężkie zaburzenia układu odpornościowego.
- jeśli pacjent ma nowotwór złośliwy.

W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem przed przyjęciem leku Ocrevus.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed przyjęciem leku Ocrevus pacjent powinien omówić z lekarzem, jeśli ma miejsce którakolwiek z poniższych sytuacji. Lekarz może zdecydować o opóźnieniu leczenia lekiem Ocrevus lub może uznać, że pacjent nie może otrzymać leku Ocrevus, jeśli:
- u pacjenta występuje **zakażenie**. Lekarz odczeka aż do ustąpienia zakażenia przed podaniem pacjentowi leku Ocrevus.
- pacjent kiedykolwiek chorował na **wirusowe zapalenie wątroby typu B** lub jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B. Jest to ważne, ponieważ leki takie jak lek Ocrevus mogą spowodować ponowne uaktywnienie się wirusa zapalenia wątroby typu B. Przed leczeniem lekiem Ocrevus lekarz sprawdzi, czy pacjent podlega ryzyku zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Pacjenci, którzy chorowali na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub są nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B będą mieli wykonane badanie krwi i będą monitorowani przez lekarza pod kątem objawów zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu B.
- pacjent choruje na **nowotwór złośliwy** lub jeśli chorował na nowotwór złośliwy w przeszłości. Lekarz może zdecydować o opóźnieniu leczenia lekiem Ocrevus.

Wpływ na układ immunologiczny:

- **Choroby, które wpływają na układ odpornościowy:** jeśli pacjent cierpi na inną chorobę, która wpływa na układ odpornościowy, jest możliwe, że pacjent nie będzie mógł przyjmować leku Ocrevus.

- **Leki, które wpływają na układ odpornościowy:** jeśli pacjent kiedykolwiek przyjmował, obecnie przyjmuje lub planuje przyjmować leki, które wpływają na działanie układu odpornościowego – takie jak chemioterapia, leki prowadzące do obniżenia odporności lub inne leki stosowane w leczeniu stwardnienia rozsianego, lekarz prowadzący może zdecydować o opóźnieniu leczenia lekiem Ocrevus lub może poprosić pacjenta o zaprzestanie przyjmowania tych leków przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ocrevus. Więcej informacji, patrz punkt „Lek Ocrevus a inne leki".

Reakcje na wstrzyknięcie

- Reakcje na wstrzyknięcie są najczęstszym działaniem niepożądanym leczenia lekiem Ocrevus podawanym w postaci wstrzyknięcia pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).
- **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek reakcje na wstrzyknięcie** (wykaz reakcji na wstrzyknięcie, patrz punkt 4). Reakcje na wstrzyknięcie mogą wystąpić podczas wstrzyknięcia lub do 24 godzin po jego zakończeniu.
- Aby zmniejszyć ryzyko reakcji na wstrzyknięcie lekarz prowadzący poda pacjentowi inne leki przed każdym wstrzyknięciem leku Ocrevus (patrz punkt 3), a pacjent będzie obserwowany podczas wstrzyknięcia i przez co najmniej jedną godzinę od zakończenia wstrzyknięcia po pierwszym podaniu leku.

Zakażenia

- Jeśli pacjent uważa, że występuje u niego zakażenie, powinien porozmawiać z lekarzem przed przyjęciem leku Ocrevus. Lekarz odczeka do ustąpienia zakażenia przed podaniem leku Ocrevus pacjentowi.
- Pacjent może łatwiej zapadać na infekcje (zakażenia) pod wpływem leku Ocrevus, ponieważ komórki odpornościowe, przeciwko którym skierowany jest lek Ocrevus pomagają również w walce z zakażeniem.
- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ocrevus i przed kolejnymi wstrzyknięciami lekarz może poprosić pacjenta o wykonanie badania krwi, aby sprawdzić działanie układu odpornościowego, ponieważ w przypadku ciężkich zaburzeń układu odpornościowego zakażenia mogą występować częściej.
- Jeśli pacjent przyjmuje lek Ocrevus z powodu pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego i ma trudności z przełykaniem, lek Ocrevus może zwiększać ryzyko ciężkiego zapalenia płuc.
- **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek wymienione niżej objawy zakażenia podczas lub po leczeniu lekiem Ocrevus:**
  - gorączka lub dreszcze
  - kaszel, który nie ustępuje
  - opryszczka (na przykład opryszczka warg, półpasiec lub opryszczka narządów płciowych).
- **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent uważa, że jego stwardnienie rozsiane nasila się lub jeśli pacjent zauważy u siebie jakiekolwiek nowe objawy**. Jest to ważne z powodu bardzo rzadkiego, zagrażającego życiu zakażenia mózgu zwanego „postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią" (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy,* PML), które może wywoływać objawy podobne do objawów stwardnienia rozsianego. PML może wystąpić u pacjentów przyjmujących lek Ocrevus.
- **Należy powiedzieć swojemu partnerowi lub opiekunowi** o leczeniu lekiem Ocrevus. Osoby te mogą zauważyć objawy PML, które nie będą widoczne dla pacjenta, takie jak zaburzenia pamięci, trudności z logicznym myśleniem, trudności w chodzeniu, utrata wzroku, zmiany w sposobie mówienia, które mogą wymagać zbadania przez lekarza.

Szczepienia

- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent otrzymał w ostatnim czasie jakiekolwiek szczepienia lub może otrzymać szczepienie w najbliższej przyszłości.
- Podczas leczenia lekiem Ocrevus pacjent nie powinien otrzymywać szczepionek żywych lub żywych atenuowanych (na przykład szczepionki BCG przeciwko gruźlicy lub szczepionek przeciwko żółtej febrze).
- Lekarz prowadzący może zalecić podanie szczepionki przeciwko grypie sezonowej.
- Lekarz prowadzący sprawdzi, czy pacjent nie będzie wymagał żadnych szczepień przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ocrevus. Wszelkie szczepienia należy podawać przynajmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ocrevus.

Uszkodzenie wątroby

- Lekarz prowadzący zaleci wykonanie badań krwi przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ocrevus oraz zaleci wykonanie badań krwi, aby ponownie sprawdzić czynność wątroby w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów uszkodzenia wątroby podczas leczenia.
- **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek wymienione niżej objawy podczas lub po leczeniu lekiem Ocrevus:**
  - nowe lub nasilające się zmęczenie
  - utrata apetytu
  - nudności
  - wymioty
  - dyskomfort w jamie brzusznej
  - nietypowe ciemne zabarwienie moczu
  - zażółcenie skóry lub białek oczu (żółtaczka)

Dzieci i młodzież

Lek Ocrevus podawany podskórnie nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ lek nie został jeszcze przebadany w tej grupie wiekowej.

Lek Ocrevus a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.
W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeśli:

- pacjent kiedykolwiek przyjmował, obecnie przyjmuje lub planuje przyjmować **leki, które wpływają na działanie układu odpornościowego** – takie jak chemioterapia, leki obniżające odporność lub inne leki stosowane w leczeniu stwardnienia rozsianego. Wpływ tych leków na układ odpornościowy podczas jednoczesnego stosowania leku Ocrevus mógłby być zbyt silny. Lekarz prowadzący może podjąć decyzję o opóźnieniu leczenia lekiem Ocrevus lub może poprosić pacjenta o odstawienie tych leków przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ocrevus.

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta (lub pacjent nie jest tego pewny), należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym przed otrzymaniem leku Ocrevus.

Ciąża

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed przyjęciem tego leku. Jest to ważne, ponieważ lek Ocrevus może przenikać przez łożysko i wpływać na dziecko.
- Nie stosować leku Ocrevus w ciąży, chyba że pacjentka omówiła to z lekarzem prowadzącym. Lekarz prowadzący rozważy korzyści ze stosowania leku Ocrevus względem ryzyka dla dziecka.
- Należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym przed zaszczepieniem dziecka.

Antykoncepcja u kobiet

Kobiety, które mogą zajść w ciążę muszą stosować antykoncepcję:
- podczas leczenia lekiem Ocrevus i
- przez 4 miesiące po ostatnim podaniu dawki leku Ocrevus.

Karmienie piersią

Lek Ocrevus może być stosowany w okresie karmienia piersią. Należy porozmawiać z lekarzem o najlepszym sposobie karmienia dziecka, jeśli pacjentka przyjmuje lek Ocrevus.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo, czy lek Ocrevus może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania narzędzi lub maszyn.

Lekarz prowadzący poinformuje pacjenta, czy występujące u niego stwardnienie rozsiane może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub bezpiecznego obsługiwania narzędzi lub maszyn.

Lek Ocrevus zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol **sodu** (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek Ocrevus zawiera polisorbat

Ten lek zawiera 13,8 mg **polisorbatu 20** w każdej fiolce, co odpowiada 0,6 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak lek Ocrevus jest podawany

Leki podawane pacjentowi przed podaniem leku Ocrevus

Przed podaniem leku Ocrevus pacjent otrzyma inne leki zapobiegające lub zmniejszające nasilenie możliwych działań niepożądanych takich, jak reakcje na wstrzyknięcie (informacje o reakcjach na wstrzyknięcie, patrz punkty 2 i 4).
Przed każdym wstrzyknięciem pacjent otrzyma kortykosteroid i lek przeciwhistaminowy, a także może otrzymać leki obniżające gorączkę.

Ile leku Ocrevus zostanie podane i jak często lek będzie podawany

Pacjent będzie otrzymywać łączną dawkę 920 mg leku Ocrevus co 6 miesięcy.

Jak lek Ocrevus jest podawany

- Lek Ocrevus będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę. Lek zostanie podany we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).
- Wstrzyknięcia będą wykonywane w brzuch i będą trwały około 10 minut.
- Lekarz lub pielęgniarka dopilnują, by każde wstrzyknięcie było podane w brzuch w miejsce, w którym skóra nie jest zaczerwieniona, zasiniaczona, tkliwa, stwardniała, ani w obszary pokryte znamionami lub bliznami.
- Pacjent będzie obserwowany podczas podawania leku Ocrevus i przez co najmniej jedną godzinę po zakończeniu pierwszego wstrzyknięcia. Ta obserwacja jest prowadzona na wypadek, gdyby wystąpiły jakiekolwiek działania niepożądane takie, jak reakcje na wstrzyknięcie.

Wstrzyknięcie może zostać czasowo wstrzymane lub trwale zakończone, jeśli u pacjenta wystąpi reakcja na wstrzyknięcie, w zależności od stopnia jej ciężkości (informacje o reakcjach na wstrzyknięcie, patrz punkty 2 i 4).

Pominięcie wstrzyknięcia leku Ocrevus

- W przypadku pominięcia wstrzyknięcia leku Ocrevus należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym, aby jak najszybciej ustalić nowy termin wstrzyknięcia. Nie należy czekać do czasu kolejnego planowanego wstrzyknięcia.
- Aby odnieść pełną korzyść z leczenia lekiem Ocrevus ważne jest, by otrzymywać każde wstrzyknięcie zgodnie z planem.

Przerwanie leczenia lekiem Ocrevus

- Ważne jest, by kontynuować leczenie tak długo, jak długo pacjent i lekarz prowadzący uznają, że leczenie pomaga pacjentowi.
- Niektóre działania niepożądane mogą mieć związek z małą liczbą komórek B. Po przerwaniu leczenia lekiem Ocrevus mogą nadal występować działania niepożądane do czasu, gdy liczba komórek B wróci do normy. Liczba komórek B stopniowo zwiększy się do prawidłowych wartości. Może to potrwać od sześciu miesięcy do dwóch i pół roku, a w rzadkich przypadkach nawet do kilku lat.
- Przed rozpoczęciem przyjmowania jakichkolwiek innych leków należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu kiedy pacjent otrzymał ostatnią dawkę leku Ocrevus.

W razie dalszych pytań dotyczących stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas stosowania leku Ocrevus zgłaszano następujące działania niepożądane:

<u>Ciężkie działania niepożądane:</u>

Reakcje na wstrzyknięcie

- Reakcje na wstrzyknięcie są najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku Ocrevus podawanego we wstrzyknięciu podskórnym (bardzo często: mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób). W większości przypadków są one łagodne lub umiarkowane, jednak w leczeniu lekiem Ocrevus podawanym we wlewie do żyły (wlew dożylny) zdarzały się ciężkie reakcje.
- **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpią wszelkie przedmiotowe lub podmiotowe objawy reakcji na wstrzyknięcie podczas wstrzyknięcia lub do 24 godzin po jego zakończeniu.** Objawy te mogą obejmować między innymi:
  - swędzenie skóry
  - wysypkę
  - pokrzywkę
  - zaczerwienienie skóry
  - ból lub opuchnięcie w miejscu wstrzyknięcia
  - podrażnienie lub ból gardła
  - skrócenie oddechu
  - obrzęk gardła
  - uderzenia gorąca
  - niskie ciśnienie krwi
  - gorączkę
  - uczucie zmęczenia

- ból głowy
- zawroty głowy
- mdłości
- szybkie bicie serca.

- Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja na wstrzyknięcie, pacjent może otrzymać odpowiednie leki i może zajść konieczność przerwania wstrzyknięcia. Jeśli reakcja na wstrzyknięcie zagraża życiu, lekarz na stałe przerwie leczenie lekiem Ocrevus.

Zakażenia

- Pacjent może być bardziej podatny na zakażenia pod wpływem leku Ocrevus. U pacjentów leczonych lekiem Ocrevus z powodu stwardnienia rozsianego obserwowano następujące zakażenia:
  - **Bardzo często** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
    - ból gardła i wodnista wydzielina z nosa (zakażenie górnych dróg oddechowych)
    - COVID-19
    - grypa
  - **Często** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)
    - zakażenie zatok
    - zapalenie oskrzeli
    - zakażenie wirusem opryszczki (opryszczka warg lub półpasiec)
    - zakażenie żołądka lub jelit
    - zakażenie układu oddechowego
    - zakażenie płuc (zapalenie płuc) wywołane wirusem COVID-19
    - zakażenie wirusowe
    - zakażenie skóry (zapalenie tkanki łącznej)

  Niektóre z nich mogą być ciężkie.

- **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent zauważy którykolwiek z niżej wymienionych objawów zakażenia:**

  - gorączkę lub dreszcze
  - kaszel, który nie przemija
  - opryszczkę (na przykład opryszczkę warg, półpasiec, opryszczkę narządów płciowych)

<u>Inne działania niepożądane:</u>

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- zmniejszenie liczby pewnych białek we krwi (immunoglobulin), które pomagają chronić organizm przed zakażeniem

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)
- wydzielina z oka, której towarzyszy swędzenie, zaczerwienienie i opuchnięcie (zapalenie spojówek)
- kaszel
- nagromadzenie gęstego śluzu w nosie, gardle lub klatce piersiowej
- mała liczba niektórych krwinek białych (neutropenia)

Częstość nieznana (nie wiadomo, jak często te działania niepożądane występują)
- zmniejszenie liczby białych krwinek, które może występować z opóźnieniem
- uszkodzenie wątroby, które może powodować takie objawy jak: nowe lub nasilające się zmęczenie, utrata apetytu, nudności, wymioty, dyskomfort w jamie brzusznej, nietypowe ciemne zabarwienie moczu lub zażółcenie skóry lub białek oczu (żółtaczka)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ocrevus

Lek Ocrevus będzie przechowywany przez fachowy personel medyczny w szpitalu lub przychodni w następujących warunkach:

- Ten lek musi być przechowywany w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Ten lek nie może być stosowany po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Ten lek musi być przechowywany w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie można go zamrażać. Fiolki muszą być przechowywane w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem. Nie wstrząsać.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ocrevus

- Substancją czynną jest okrelizumab. Każda fiolka zawiera 920 mg okrelizumabu w 23 ml (40 mg/ml).
- Pozostałe składniki to: rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20), sodu octan trójwodny (patrz punkt 2 „Lek Ocrevus zawiera sód"), lodowaty kwas octowy, α,α-trehaloza dwuwodna, polisorbat 20, metionina i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Ocrevus i co zawiera opakowanie

- Lek Ocrevus jest przeźroczystym lub lekko opalizującym roztworem, bezbarwnym do jasnobrązowego.
- Jest on dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań.
- Lek Ocrevus jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 szklaną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

Wytwórca

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Należy zapoznać się z treścią ChPL w celu uzyskania dodatkowych informacji.

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa oraz numer serii podanego produktu powinny być wyraźnie zapisane w dokumentacji pacjenta.

Ważne jest, by sprawdzić etykiety produktu i upewnić się, że pacjentowi jest podawany lek w odpowiedniej postaci (dożylnej lub podskórnej) i odpowiednią drogą podania, zgodnie z zaleceniem lekarza. Przed podaniem produkt leczniczy należy uważnie obejrzeć, aby upewnić się, że nie występują w nim cząstki ani przebarwienia.

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia i powinien być przygotowywany przez osobę z fachowego personelu medycznego z zachowaniem zasad aseptyki.

Nie obserwowano niezgodności pomiędzy tym produktem leczniczym a polipropylenem (PP), poliwęglanem (PC), polietylenem (PE), polichlorkiem winylu (PVC), poliuretanem (PUR) i stalą nierdzewną.

Przygotowanie strzykawki

- Przed użyciem fiolkę należy wyjąć z lodówki i odczekać, aż roztwór osiągnie temperaturę pokojową.
- Pobrać całą zawartość produktu leczniczego Ocrevus roztwór do wstrzykiwań z fiolki, używając strzykawki i igły do pobierania (zalecany rozmiar igły 21G).
- Zdjąć igłę do pobierania i dołączyć do strzykawki zestaw do infuzji podskórnej (np. z igłą typu motylek) wyposażony w igłę do wstrzykiwań w rozmiarze 24 – 26G. Do podania leku należy użyć zestawu do infuzji podskórnej, którego objętość rezydualna NIE przekracza 0,8 ml.
- Napełnić wstępnie linię do infuzji podskórnej roztworem do wstrzykiwań, aby wyeliminować powietrze znajdujące się wewnątrz linii infuzyjnej, zatrzymując przepływ płynu tuż przed igłą.
- Upewnić się, że strzykawka zawiera dokładnie 23 ml roztworu po wstępnym napełnieniu zestawu i usunięciu wszelkiego nadmiaru roztworu ze strzykawki.
- Podać lek natychmiast, aby uniknąć zablokowania igły. Nie przechowywać przygotowanej strzykawki, która została dołączona do już wypełnionego lekiem zestawu do infuzji podskórnej.

Jeśli dawka leku nie zostanie natychmiast podana, należy zapoznać się z punktem „Przechowywanie strzykawki” niżej.

Przechowywanie strzykawki

- Jeśli dawka leku ma nie być podana natychmiast, należy przy zastosowaniu zasad aseptyki pobrać całą zawartość roztworu do wstrzykiwań Ocrevus z fiolki do strzykawki uwzględniając objętość dawki (23 ml) i objętość wstępnego wypełnienia zestawu do infuzji podskórnej. Zastąpić igłę do pobierania nakładką strzykawki. Nie przyłączać zestawu do infuzji podskórnej na czas przechowywania.
- Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 30 dni w temperaturze od 2 ºC do 8 ºC, a następnie przez 8 godzin w temperaturze ≤30 ºC w warunkach braku ochrony przed światłem.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po pobraniu go z fiolki do strzykawki. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty za czas i warunki przechowywania produktu przed jego użyciem odpowiada użytkownik i zazwyczaj czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2 °C do 8 °C, chyba że przygotowanie wykonano w kontrolowanych, zwalidowanych warunkach aseptycznych.
- Jeśli strzykawka była przechowywana w lodówce, przed podaniem należy odczekać aż strzykawka osiągnie temperaturę pokojową.

Sposób podania

Produkt leczniczy Ocrevus 920 mg roztwór do wstrzykiwań nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien zawsze być podawany jako wstrzyknięcie podskórne przez osobę z fachowego personelu medycznego.

Pacjenci mogą rozpocząć leczenie stosując okrelizumab w postaci dożylnej lub podskórnej, a pacjenci otrzymujący obecnie okrelizumab w postaci dożylnej mogą kontynuować leczenie okrelizumabem podawanym dożylnie lub zmienić leczenie na produkt leczniczy Ocrevus 920 mg roztwór do wstrzykiwań.

Przed podaniem produkt leczniczy należy wyjąć z lodówki, aby osiągnął temperaturę pokojową.

Dawkę 920 mg należy podać we wstrzyknięciu podskórnym w brzuch w ciągu około 10 minut. Zaleca się użycie zestawu do infuzji podskórnej (np. z igłą typu motylek). Nie należy podawać pacjentowi objętości rezydualnej pozostającej w zestawie do infuzji podskórnej.

Miejsce wstrzyknięcia powinno znajdować się na brzuchu, z wyjątkiem obszaru w promieniu 5 cm od pępka. Wstrzyknięć nigdy nie należy podawać w miejsca, w których skóra jest zaczerwieniona, zasiniaczona, tkliwa lub stwardniała bądź w miejsca ze znamionami lub bliznami.

Produkt leczniczy Ocrevus roztwór do wstrzykiwań powinien być zawsze podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego. W przypadku pierwszej dawki zaleca się monitorowanie pacjenta po wstrzyknięciu z dostępem do odpowiedniego wsparcia medycznego w celu leczenia ciężkich reakcji, takich jak IR, przez co najmniej jedną godzinę. W przypadku kolejnych dawek potrzeba monitorowania po wstrzyknięciu zależą od decyzji lekarza prowadzącego.