

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ocrevus 300 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 300 mg окрелизумаб (ocrelizumab) в 10 ml в концентрация 30 mg/ml. Крайната концентрация на лекарствения продукт след разреждане е приблизително 1,2 mg/ml.

Окрелизумаб е хуманизирано моноклонално антитяло, получено чрез рекомбинантна ДНК технология в клетки от яйчник на китайски хамстер.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистър до слабо опалесцентен, безцветен до светлокафяв разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ocrevus е показан за лечение на възрастни пациенти с пристъпни форми на множествена склероза (ПМС), с активно заболяване, определено на базата на клинични или образно-диагностични характеристики (вж. точка 5.1).

Ocrevus е показан за лечение на възрастни пациенти с ранна първично прогресираща множествена склероза (ППМС) по отношение на продължителност на заболяването и ниво на инвалидизиране, и с образно-диагностични характеристики на възпалителна активност (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва и провежда под наблюдението на лекари специалисти с опит в лечението и диагностиката на неврологични заболявания, които имат достъп до подходящо медицинско оборудване за овладяване на тежки реакции като сериозни реакции, свързани с инфузията (РСИ).

Премедикация за реакции, свързани с инфузията

Премедикация със следните две средства трябва да се прилага преди всяка инфузия окрелизумаб с цел намаляване на честотата и тежестта на РСИ (за допълнителни стъпки за намаляване на РСИ, вижте точка 4.4):

- 100 mg метилпреднизолон (или еквивалент) интравенозно приблизително 30 минути преди всяка инфузия;
- антихистамин приблизително 30-60 минути преди всяка инфузия;

В допълнение може да се има предвид премедикация с антипиретик (напр. парацетамол) приблизително 30-60 минути преди всяка инфузия.

Дозировка

Начална доза

Началната доза 600 mg се прилага като две отделни интравенозни инфузии; първоначално като инфузия на 300 mg, последвана 2 седмици по-късно от втора инфузия на 300 mg (вж. Таблица 1).

Последващи дози

Последващите дози окрелизумаб се прилагат след това като единична интравенозна инфузия на 600 mg през 6 месеца (вж. Таблица 1). Първата последваща доза 600 mg трябва да се приложи шест месеца след първата инфузия с началната доза.

Трябва да се поддържа минимален интервал от 5 месеца между всяка доза окрелизумаб.

Коригиране на инфузията в случай на РСИ

Животозастрашаващи РСИ

Ако има признаци на животозастрашаваща или инвалидизираща РСИ по време на инфузия, като остра свръхчувствителност или остър респираторен дистрес синдром, инфузията трябва да се спре незабавно и пациентът трябва да получи подходящо лечение. Инфузията трябва да се преустанови окончателно при тези пациенти (вж. точка 4.3).

Тежки РСИ

Ако пациент получи тежка РСИ (като например диспнея) или комплекс от симптоми като зачервяване, повишена температура и болки в гърлото, инфузията трябва да се прекъсне незабавно и пациентът трябва да получи симптоматично лечение. Инфузията трябва да се поднови едва след като всички симптоми са отзвучали. Началната скорост на инфузията при подновяването трябва да бъде половината от скоростта на инфузията по времето на появата на реакцията. Не е необходима корекция на инфузията при последващите нови инфузии, освен ако пациентът не получи РСИ.

Леки до умерени РСИ

Ако пациент получи лека до умерена РСИ (напр. главоболие), скоростта на инфузия трябва да се намали до половината от скоростта при появата на събитието. Тази намалена скорост трябва да се поддържа в продължение най-малко на 30 минути. Ако се понася добре, скоростта на инфузията може след това да се повиши според началната скорост на инфузия на пациента. Не е необходима корекция на инфузията при последващите нови инфузии, освен ако пациентът не получи РСИ.

Коригиране на дозата по време на лечение

Горните примери за преустановяване на приложението и забавяне (при леки/умерени и тежки РСИ) ще доведат до промяна на скоростта на инфузия и увеличаване на общата продължителност на инфузията, но не на общата доза. Не се препоръчва намаление на дозата.

Отложени или пропуснати дози

Ако се пропусне инфузия, той трябва да се приложи възможно най-скоро; да не се изчаква до следващата планирана доза. Трябва да се поддържа интервал на лечение от 6 месеца (минимум 5 месеца) между дозите (вж. Таблица 1).

Специални популации

Възрастни над 55-годишна възраст

Въз основа на наличните ограничени данни (вж. точки 5.1 и 5.2) не е необходимо коригиране на дозата при пациенти над 55-годишна възраст. Пациентите, включени в текущите клинични изпитвания, продължават да получават 600 mg окрелизумаб през шест месеца след като навършат 55 години.

Бъбречно увреждане

Безопасността и ефикасността на окрелизумаб при пациенти с бъбречно увреждане не са формално проучвани. Пациенти с леко бъбречно увреждане са включвани в клинични изпитвания. Липсва опит при пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане. Окрелизумаб е моноклонално антитяло и се елиминира чрез катаболизъм (т.е. разграждане до пептиди и аминокиселини), и не се очаква необходимост от коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на окрелизумаб при пациенти с чернодробно увреждане не са формално проучвани. Пациенти с леко чернодробно увреждане са включвани в клинични изпитвания. Липсва опит при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане. Окрелизумаб е моноклонално антитяло и се елиминира чрез катаболизъм (вместо чрез чернодробен метаболизъм), и не се очаква необходимост от коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на окрелизумаб при деца и юноши на възраст от 0 до 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Ocrevus 300 mg концентрат за инфузионен разтвор не е предназначен за подкожно приложение и трябва да се прилага само чрез интравенозна инфузия.

Важно е да проверите етикетите на продукта, за да сте сигурни, че на пациента се прилага правилната форма (за интравенозно или подкожно приложение), както е предписано.

Пациентите могат да започнат лечение с интравенозно или подкожно приложение на окрелизумаб.

След разреждане, лечението се прилага като интравенозна инфузия през отделна инфузионна система. Инфузиите не трябва да се прилагат като интравенозна инжекция или болус.

Ако пациентите не са получили сериозна реакция, свързана с инфузията (РСИ), при нито една от предишните инфузии, за последващите дози може да се приложи по-кратка (2-часова) инфузия (вж. Таблица 1, Вариант 2).

Таблица 1 Доза и схема на приложение

		Количество окрелизумаб, което трябва да се приложи	Указания за инфузия
Начална доза (600 mg) разделена в 2 инфузии	Инфузия 1	300 mg в 250 ml	- Инфузията се започва със скорост 30 ml/час за 30 минути. - Скоростта може да се увеличи с повишения от 30 ml/час през 30 минути до максимална скорост от 180 ml/час. - Всяка инфузия трябва да се прилага за приблизително 2,5 часа.
	Инфузия 2 (2 седмици по-късно)	300 mg в 250 ml	
Последващи дози (600 mg) единична инфузия веднъж на всеки 6 месеца	Вариант 1 Инфузия с продължителност приблизително 3,5 часа	600 mg в 500 ml	- Инфузията се започва със скорост 40 ml/час за 30 минути. - Скоростта може да се увеличи с повишения от 40 ml/час през 30 минути до максимална скорост от 200 ml/час. - Всяка инфузия трябва да се прилага за приблизително 3,5 часа.
	ИЛИ		
	Вариант 2 Инфузия с продължителност приблизително 2 часа	600 mg в 500 ml	- Инфузията се започва със скорост 100 ml/час за първите 15 минути. - Скоростта се увеличава до 200 ml/час за следващите 15 минути. - Скоростта се увеличава до 250 ml/час за следващите 30 минути. - Скоростта се увеличава до

		Количество окрелизумаб, което трябва да се приложи	Указания за инфузия
			300 ml/час за оставащите 60 минути. Всяка инфузия трябва да се прилага за приблизително 2 часа.

Разтворите за интравенозна инфузия се приготвят чрез разреждане на концентрата в инфузионен сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор, до крайна концентрация на окрелизумаб от приблизително 1,2 mg/ml. За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложението вижте точка 6.6.

Пациентите трябва да се проследяват по време на инфузията и в продължение най-малко на един час след завършване на инфузията (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активна инфекция в момента (вж. точка 4.4).
- Силно имунокомпрометирани пациенти (вж. точка 4.4).
- Известни активни злокачествени заболявания (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на прилагания продукт трябва ясно да се отбелязват.

Реакции, свързани с инфузията (РСИ)

Окрелизумаб се асоциира с РСИ, които може да се дължат на освобождаване на цитокини и/или други химични медиатори.

Симптоми на РСИ може да възникнат по време на всяка инфузия окрелизумаб, но се съобщават по-често по време на първата инфузия. РСИ може да настъпят в рамките на 24 часа от инфузията (вж. точка 4.8). Тези реакции може да се проявят като сърбеж, обрив, уртикария, еритем, дразнене на гърлото, орофарингеална болка, диспнея, оток на ларинкса или фаринкса, зачервяване, хипотония, пирексия, умора, главоболие, замаяване, гадене, тахикардия и анафилаксия.

Преди инфузията

Овладяване на тежки реакции

Трябва да има на разположение подходящи средства за овладяване на тежки реакции като сериозни РСИ, реакции на свръхчувствителност и/или анафилактични реакции.

Хипотония

Хипотония може да възникне по време на инфузии като симптом на РСИ. Поради това, трябва да се има предвид спиране прилагането на антихипертензивно лечение в продължение на 12 часа преди и по време на всяка инфузия. Пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност (клас III и IV по Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association)) не са проучвани.

Премедикация

На пациентите трябва да се приложи премедикация за намаляване на честотата и тежестта на РСИ (вж. точка 4.2).

По време на инфузията

Следните мерки трябва да се предприемат при пациенти, които получат тежки белодробни симптоми, като бронхоспазм или обостряне на астма:

- инфузията трябва да се прекрати незабавно и окончателно;
- трябва да се приложи симптоматично лечение;
- пациентът трябва да се проследява до отзвучаване на белодробните симптоми, защото началното подобрение на клиничната симптоматика може да бъде последвано от влошаване.

Симптомите на свръхчувствителност може да бъдат клинично неразличими от тези на РСИ. Ако се подозира реакция на свръхчувствителност по време на инфузията, тя трябва да се спре незабавно и окончателно (вж. „Реакции на свръхчувствителност“ по-долу).

След инфузията

Пациентите трябва да се наблюдават за симптоми на РСИ в продължение най-малко на един час след завършване на инфузията.

Лекарите трябва да предупредят пациентите, че РСИ може да възникне в рамките на 24 часа след инфузията.

За указания относно коригиране на инфузията в случай на РСИ, вижте точка 4.2.

Реакции на свръхчувствителност

Може да настъпи също и реакция на свръхчувствителност (остра алергична реакция към лекарствен продукт). Остри реакции на свръхчувствителност тип 1 (IgE-медиирани) може да са клинично неразличими от симптомите на РСИ.

Реакция на свръхчувствителност може да възникне по време на всяко приложение, въпреки че обикновено не възниква по време на първото приложение. При последващите приложения, при появата на по-тежки симптоми от получените преди това или нови тежки симптоми, трябва да се мисли за евентуална реакция на свръхчувствителност. Пациенти с известна IgE медирана свръхчувствителност към окрелизумаб или някое от помощните вещества не трябва да бъдат лекувани с Ocrevus (вж. точка 4.3).

Инфекция

При пациенти с активна инфекция приложението на окрелизумаб трябва да се отложи до овладяване на инфекцията.

Препоръчва се да се провери имунния статус на пациента преди приложението, тъй като силно имунокомпрометирани пациенти (напр. с лимфопения, неутропения, хипогамаглобулинемия) не трябва да се лекуват (вж. точки 4.3 и 4.8).

Общият процент пациенти, получили сериозна инфекция (СИ), е подобен на този при контролите (вж. точка 4.8). Честотата на инфекции степен 4 (животозастрашаващи) и степен 5 (летални) е нисък във всички групи на лечение, но при ППМС е по-висок при окрелизумаб в сравнение с плацебо по отношение на животозастрашаващите (1,6% спрямо 0,4%) и леталните (0,6% спрямо 0%) инфекции. Всички животозастрашаващи инфекции са отзвучали без преустановяване на лечението с окрелизумаб.

При ППМС, пациентите със затруднение при преглъщане са с по-висок риск от аспирационна пневмония. Лечението с окрелизумаб може допълнително да повиши риска от тежка пневмония при тези пациенти. Лекарите трябва да предприемат незабавни мерки при пациенти с пневмония.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

Инфекция с вируса на John Cunningham (JCV), водеща до ПМЛ, е наблюдавана много рядко при пациенти, лекувани с анти-CD20 антитела, включително окрелизумаб, и най-често е свързана с рискови фактори (популация пациенти, напр. с лимфопения, напреднала възраст, политерапия с имunosупресори).

Лекарите трябва да бъдат бдителни за ранни признаци и симптоми на ПМЛ, които може да включват нова поява или влошаване на неврологичните признаци или симптоми, тъй като те може да бъдат подобни на МС заболяване.

При съмнение за ПМЛ, приложението на окрелизумаб трябва да се отложи. Трябва да се обмисли оценка, която включва изследване с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), за предпочитане с контраст (сравнено с ЯМР преди лечението), потвърдително изследване на гръбначно-мозъчна течност (CSF) за JCV дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК) и многократна неврологична оценка. Ако ПМЛ се потвърди, лечението трябва да се преустанови окончателно.

Реактивация на хепатит В

При пациенти, лекувани с анти-CD20 антитела, се съобщават случаи на реактивация на вируса на хепатит В (HBV), в някои случаи водещо до фулминантен хепатит, чернодробна недостатъчност и смърт.

Преди започване на лечение на всички пациенти трябва да се проведе скрининг за HBV според местните указания. Пациенти с активен HBV (т.е. активна инфекция, потвърдена от положителни резултати за HBsAg и изследване за анти-HB антитела) не трябва да се лекуват с окрелизумаб (вж. точка 4.3). Пациенти с положителна серология (т.е. отрицателни за HBsAg и положителни за HB ядрено антитяло (HBcAb +); носители на HBV (положителни за повърхностен антиген, HBsAg+) трябва да се консултират със специалист по чернодробни заболявания преди началото на лечението и трябва да се наблюдават и лекуват според местните медицински стандарти за предотвратяване на реактивация на хепатит В.

Късна неутропения

Съобщават се случаи на неутропения с късно начало най-малко 4 седмици след последната инфузия окрелизумаб (вж. точка 4.8). Въпреки че някои случаи са степен 3 или 4, по-голямата част от случаите са степен 1 или 2. При пациенти с признаци и симптоми на инфекция се препоръчва измерване на неутрофилите в кръвта.

Злокачествени заболявания

Повишен брой на злокачествени заболявания (включително рак на гърдата) се наблюдава в контролирания период на основните клинични изпитвания при пациенти, лекувани с окрелизумаб, в сравнение с контролните групи. Честотата е в рамките на очакваната основна честота в популацията с МС. След приблизително 10 години непрекъснато лечение с окрелизумаб по време на контролирания период и фазата на открито продължение (Open Label Extension, OLE) на основните клинични изпитвания честотата на злокачествените заболявания остава в рамките на фоновата честота, очаквана за популацията с МС. Пациенти с известно активно злокачествено заболяване не трябва да се лекуват с окрелизумаб (вж. точка 4.3). Трябва да се вземе предвид индивидуалното съотношение полза-риск при пациенти с известни рискови фактори за злокачествени заболявания и при пациенти, които активно са наблюдавани за рецидив на злокачествено заболяване. Пациентите трябва да се подлагат на обичайното скриниране за рак на гърдата според местните клинични ръководства.

Лечение на силно имунокомпрометирани пациенти

Силно имунокомпрометирани пациенти не трябва да се лекуват до отзвучаване на състоянието (вж. точка 4.3).

При други автоимунни заболявания употребата на окрелизумаб едновременно с имunosупресори (напр. дългосрочно приложение на кортикостероиди, небιологични и биологични болест-модифициращи антиревматоидни лекарства [БМАРЛ], микофенолат мофетил, циклофосфамид, азатиоприн) води до повишение на СИ, включително опортюнистични инфекции. Инфекциите включват, но не се ограничават до атипична пневмония и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*, варицелна пневмония, туберкулоза, хистоплазмоза. В редки случаи някои от тези инфекции са летални. Един експлораторен анализ идентифицира следните фактори, свързани с риск от СИ по-високи дози окрелизумаб от препоръчителните за МС, други съпътстващи заболявания и дългосрочна употреба на имunosупресори/кортикостероиди.

Не се препоръчва да се използват други имunosупресори едновременно с окрелизумаб с изключение на кортикостероиди за симптоматично лечение на пристъпи. Има ограничени познания относно това дали едновременната употреба на стероиди за симптоматично лечение на пристъпи е свързана с повишен риск от инфекции в клиничната практика. В основните изпитвания на окрелизумаб при МС приложението на кортикостероиди за лечение на пристъпи не е свързано с повишен риск от СИ.

Когато се започва лечение с окрелизумаб след имunosупресивна терапия или се започва имunosупресивна терапия след окрелизумаб, трябва да се вземе предвид потенциалът за припокриване на фармакодинамичните ефекти (вж. точка 5.1). Необходимо е повишено внимание, когато се предписва окрелизумаб, като се има предвид фармакодинамиката на другите болест-модифициращи терапии на МС.

Ваксинации

Безопасността на имунизация с живи или живи атенюирани ваксини след терапия с окрелизумаб не е проучвана и ваксиниране с живи атенюирани или живи ваксини не се препоръчва по време на лечение и до възстановяване на броя на В-клетките. В клиничните изпитвания медианата на времето за възстановяване на броя на В-клетките е 72 седмици (вж. точка 5.1).

В едно рандомизирано открито проучване пациентите с ПМС са били способни да изградят хуморален отговор, макар и по-слаб, към тетаничен токсин, 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина със или без бустер, хемоцианин от *Megathura crenulata* (неоантиген) и сезонни противогрипни ваксини (вж. точки 4.5 и 5.1).

Препоръчва се пациентите, лекувани с окрелизумаб, да се ваксинират с инактивирани сезонни противогрипни ваксини.

Лекарите трябва да преценят имунизационния статус на пациентите, при които се обмисля лечение с окрелизумаб. Пациентите, които се нуждаят от ваксиниране, трябва да приключат с имунизирването си най-малко 6 седмици преди започване на лечение.

Експозиция на окрелизумаб in utero и ваксинация на новородени и кърмачета с живи или живи атенюирани ваксини

Поради възможното изчерпване на В-клетки при кърмачета на майки с експозиция на окрелизумаб по време на бремеността се препоръчва ваксинацията с живи или живи атенюирани ваксини да се отложи до възстановяване на нивата на В-клетките на кърмачето. Поради това се препоръчва преди ваксинацията да се измерват нивата на CD19-положителните В-клетки при новородените и кърмачетата.

Препоръчва се при всички други ваксинации, освен тези с живи атенюирани ваксини, да се следва местния имунизационен календар, като трябва да се има предвид измерване на отговора чрез индуцираните от ваксината титри, за да се провери дали е изграден защитен имунен отговор, тъй като ефикасността на ваксинацията може да бъде намалена.

Безопасността и времето на ваксинация трябва да се обсъди с лекаря на кърмачето (вж. точка 4.6).

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани изпитвания за взаимодействията, тъй като не се очакват взаимодействия чрез цитохром P450 ензимите, други метаболизиращи ензими или транспортери.

Ваксинации

Не е проучвана безопасността на имунизация с живи или живи атенюирани ваксини след лечение с окрелизумаб.

Налични са данни относно ефектите от тетаничен токсид, 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина, хемоцианин от *Megathura crenulata* (неоантиген) и сезонни противогрипни ваксини при пациенти, получаващи окрелизумаб (вж. точки 4.4 и 5.1).

След лечение над 2 години процентът на пациентите с положителни титри на антитела срещу *S. pneumoniae*, паротит, рубеола и варицела обикновено е сходен с този на изходно ниво.

Имуносупресори

Не се препоръчва употребата на други имуносупресивни терапии едновременно с окрелизумаб с изключение на кортикостероиди за симптоматично лечение на пристъпи (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват контрацепция, докато получават окрелизумаб и в продължение на 4 месеца след последната приложена доза окрелизумаб.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на окрелизумаб при бременни жени. Окрелизумаб е имуноглобулин G (IgG). Известно е, че IgG преминава през плацентарната бариера. Трябва да се обмисли отлагане на ваксинацията с живи или живи атенюирани ваксини при новородени и кърмачета, родени след експозиция на окрелизумаб *in utero*. Няма събрани данни по отношение на броя на В-клетките при новородени и кърмачета с експозиция на окрелизумаб, неизвестна е и възможната продължителност на изчерпване на В-клетките при новородени и кърмачета (вж. точка 4.4).

Преходно изчерпване на В-клетките в периферната кръв и лимфоцитопения се съобщават при кърмачета, родени от майки с експозиция на други анти-CD20 антитела по време на бременността. Изчерпване на В-клетките *in utero* също е установено при проучвания върху животни.

Проучванията при животни (ембриофетална токсичност) не показват тератогенни ефекти. Репродуктивна токсичност е наблюдавана в проучвания за пре- и постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Окрелизумаб трябва да се избягва по време на бременност, освен ако потенциалната полза за майката не надхвърля потенциалния риск за плода.

Кърмене

Известно е, че човешките IgG се екскретират в кърмата през първите няколко дни след раждането (периода на коластра), които намаляват до ниски концентрации скоро след това.

В проспективно, многоцентрово, отворено проучване MN42989 (SOPRANINO) 13 кърмачки са получавали окрелизумаб при медиана от 2,0 месеца след раждането (граница 0,5-5,0 месеца). Открити са ниски концентрации на окрелизумаб в кърмата в продължение на 60 дни след първата инфузия на майката след раждането (медиана на относителната доза при кърмачето 0,27% [граница 0,0-1,8 %]), което показва преминаване на минимално количество окрелизумаб в кърмата. На 30-ия ден след първата инфузия на майката след раждането окрелизумаб е неоткриваем във всички налични серумни проби от кърмачета (n=9), а нивата на В-клетките на кърмачетата са в границите на нормата във всички налични кръвни проби (n=10). Не са наблюдавани ефекти на окрелизумаб върху здравето, растежа и развитието при кърмачета за период на проследяване от 44,6 седмици (граница 8,6-62,7 седмици).

Въпреки че няма клинични данни за кърмачета, потенциално изложени на окрелизумаб чрез кърмата, получаващи живи или живи атенюирани ваксини, не се очакват рискове поради нормалните нива на В-клетките и неоткриваемите серумни нива на окрелизумаб, наблюдавани при тези кърмачета.

В отделно проспективно клинично проучване са наблюдавани ниски концентрации на окрелизумаб в кърмата (медиана на относителната доза при кърмачето 0,1% [граница 0,07-0,7%]) за 90 дни след първата инфузия на майката след раждането при 29 кърмачки, които са получавали окрелизумаб при медиана от 4,3 месеца след раждането (граница 0,1-36 месеца). Проследяването на 21 кърмачета, които са кърмени в продължение на поне 2 седмици, показва нормален растеж и развитие до 1 година.

Окрелизумаб може да се използва по време на кърмене, като се започне няколко дни след раждането.

Фертилитет

Предклиничните данни не показват особени рискове за хората въз основа на изпитвания за фертилитета при мъжки и женски дългопашати макаци.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ocrevus не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

В контролирания период на основните клинични изпитвания най-важните и често съобщавани нежелани реакции са РСИ (съответно 34,3 % и 40,1 % при ПМС и ППМС) и инфекции (съответно 58,5 % и 72,2 % при ПМС и ППМС) (вж. точка 4.4).

В контролирания период на основните клинични изпитвания са включени общо 2 376 пациенти. От тези пациенти 1 852 са включени във фазата OLE. Всички пациенти са преминали на лечение с окрелизумаб по време на фазата OLE. 1 155 пациенти са завършили фазата OLE, което представлява приблизително 10 години непрекъснато лечение с окрелизумаб (15 515 пациентогодини експозиция) през контролирания период и фазата OLE. Общият профил на безопасност, наблюдаван по време на контролирания период и фазата OLE, остава в съответствие с този, наблюдаван по време на контролирания период.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени в контролирания период на основните клинични изпитвания и получени от спонтанни съобщения, са изброени по-долу в Таблица 2. Нежеланите реакции са изброени по системно-органен клас по MedDRA и категории по честота. Честотата е определена като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всеки системно-органен клас, нежеланите лекарствени реакции са представени по реда на намаляваща честота.

Таблица 2 Нежелани реакции

MedDRA Системо-органен клас (СОК)	Много чести	Чести	Неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища, назофарингит, грип	Синузит, бронхит, орален херпес, гастроентерит, инфекция на дихателните пътища, вирусна инфекция, херпес зостер, конюнктивит, целулит	
Нарушения на кръвта и лимфната система		Неутропения	Неутропения с късно начало ²
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица, катар	
Изследвания	Понижен имуноглобулин М в кръвта	Понижен имуноглобулин G в кръвта	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Реакции, свързани с инфузията ¹		

¹ Вижте „Описание на избрани нежелани реакции“

² Наблюдавана в постмаркетинговите условия.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции, свързани с инфузията

В клиничните изпитвания при ПМС и ППМС симптомите, свързани с РСИ, включват, но не се ограничават до: сърбеж, обрив, уртикария, еритем, зачервяване, хипотония, пирексия, умора, главоболие, замаяване, дразнене на гърлото, орофарингеална болка, диспнея, оток на ларинкса или на фаринкса, гадене, тахикардия. В контролираните клинични изпитвания няма летални РСИ. В допълнение, симптомите на РСИ в постмаркетинговите условия включват анафилаксия.

В активно-контролираните (ПМС) клинични изпитвания РСИ е най-честата нежелана реакция в групата за лечение с окрелизумаб, с обща честота 34,3 % в сравнение с честота 9,9 % в групата на лечение с интерферон бета-1а (плацебо инфузия). Честотата на РСИ е най-висока по време на Доза 1, инфузия 1 (27,5 %) и намалява с времето до < 10 % при Доза 4. Повечето РСИ в двете групи на лечение са леки до умерени. 21,7 % и 10,1% от пациентите, лекувани с окрелизумаб, са получили съответно леки и умерени РСИ. 2,4 % са получили тежки РСИ и 0,1 % са получили животозастрашаващи РСИ.

В плацебо-контролираното (ППМС) клинично изпитване РСИ е най-честата нежелана реакция в групата за лечение с окрелизумаб, с обща честота 40,1% в сравнение с честота от 25,5% в групата с плацебо. Честотата на РСИ е най-висока по време на Доза 1, инфузия 1 (27,4%) и намалява с последващите дози до < 10% при Доза 4. По-голям процент пациенти във всяка група получават РСИ при първата инфузия на всяка доза в сравнение с втората инфузия на тази доза. Повечето РСИ са леки до умерени. 26,7% и 11,9% от пациентите, лекувани с окрелизумаб, са получили съответно леки и умерени РСИ, 1,4% са получили тежки РСИ. Не са наблюдавани животозастрашаващи РСИ. Вижте точка 4.4.

По време на контролирания период и фазата OLE на клиничните изпитвания при ПМС и ППМС пациентите са получили приблизително 20 дози окрелизумаб. Честотата на РСИ намалява до < 4 % към Доза 4 от фазата OLE при пациентите с ПМС и до < 5 % към Доза 5 от фазата OLE при пациентите с ППМС. При следващите дози, прилагани по време на фазата OLE, честотата на РСИ остава ниска. По-голямата част от РСИ са леки по време на фазата OLE.

Алтернативна по-кратка инфузия за последващи дози

В проучване MA30143 (подпроучване за по-кратка инфузия), предназначено за охарактеризиране на профила на безопасност на по-кратка (2-часова) инфузия окрелизумаб при пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза (ПМС), честотата, силата и видът симптоми на РСИ съответстват на тези при инфузии, приложени за 3,5 часа (вж. точка 5.1). Общият брой необходими интервенции и в двете инфузионни групи е нисък; въпреки това повече интервенции (забавяне или временно прекъсване) са необходими за овладяване на РСИ в групата с по-кратка инфузия (2 часа) в сравнение с групата с инфузия за 3,5 часа (съответно 8,7 % спрямо 4,8 %).

Инфекция

В активно-контролираните изпитвания при ПМС, инфекции възникват при 58,5 % от пациентите, получаващи окрелизумаб, спрямо 52,5 % от пациентите, получаващи интерферон бета 1a. СИ възникват при 1,3 % от пациентите, получаващи окрелизумаб, спрямо 2,9 % от пациентите, получаващи интерферон бета-1a. В плацебо-контролираното изпитване при ППМС, инфекции възникват при 72,2 % от пациентите, получаващи окрелизумаб, спрямо 69,9 % от пациентите, получаващи плацебо. СИ възникват при 6,2 % от пациентите, получаващи окрелизумаб, спрямо 6,7 % от пациентите, получаващи плацебо.

Всички пациенти преминават към окрелизумаб по време на фазата OLE в проучванията при ПМС и ППМС. По време на фазата OLE при пациенти с ПМС и ППМС общият риск от СИ не се увеличава в сравнение с този, наблюдаван по време на контролирания период. Както е наблюдавано по време на контролирания период, честотата на СИ при пациентите с ППМС остава по-висока от тази, наблюдавана при пациентите с ПМС.

В съответствие с предишния анализ на рисковите фактори за СИ при автоимунни заболявания, различни от МС (вж. точка 4.4), е извършен многовариантен анализ на рисковите фактори за СИ на приблизително 10-годишните данни от кумулативната експозиция от контролирания период и фазата OLE на основните клинични изпитвания. Рисковите фактори за СИ при пациенти с ПМС включват наличие на най-малко 1 съпътстващо заболяване, скорошен клиничен рецидив и скор по Разширена скала за оценка на инвалидния статус (Expanded Disability Status Scale, EDSS) $\geq 6,0$. Рисковите фактори за СИ при пациенти с ППМС включват индекс на телесна маса над 25 kg/m^2 , наличие на най-малко 2 съпътстващи заболявания, EDSS $\geq 6,0$ и IgM < долна граница на нормата (ДГН). Съпътстващите заболявания включват, но не се ограничават до сърдечносъдови, бъбречни заболявания и заболявания на пикочните пътища, предишни инфекции и депресия.

Инфекции на дихателните пътища

Процентът на инфекции на дихателните пътища е по-висок при пациентите, лекувани с окрелизумаб, в сравнение с интерферон бета-1а и плацебо.

В клиничните изпитвания при ПМС 39,9 % от пациентите, лекувани с окрелизумаб, и 33,2 % от пациентите, лекувани с интерферон бета-1а, са получили инфекция на горните дихателни пътища и 7,5 % от пациентите, лекувани с окрелизумаб, и 5,2 % от пациентите, лекувани с интерферон бета-1а, са получили инфекция на долните дихателни пътища.

В клиничното изпитване при ППМС 48,8 % от пациентите, лекувани с окрелизумаб, и 42,7 % от пациентите, получавали плацебо, са получили инфекция на горните дихателни пътища, а 9,9% от пациентите, лекувани с окрелизумаб, и 9,2 % от пациентите, получавали плацебо, са получили инфекция на долните дихателни пътища.

Инфекциите на дихателните пътища, съобщавани при пациентите, лекувани с окрелизумаб, са предимно леки до умерени (80 – 90 %).

Херпес

В активно-контролирани (ПМС) клинични изпитвания херпесни инфекции се съобщават по-често при лекувани с окрелизумаб пациенти, отколкото при пациенти, лекувани с интерферон-бета-1а, включително херпес зостер (2,1 % спрямо 1,0 %), херпес симплекс (0,7 % спрямо 0,1 %), орален херпес (3,0 % спрямо 2,2 %), генитален херпес (0,1 % до 0 %) и инфекция с херпес вирус (0,1 % спрямо 0 %). Всички инфекции са леки до умерени по тежест, с изключение на едно събитие степен 3, като пациентите се възстановяват с лечение със стандартни терапии.

В плацебо-контролираното (ППМС) клинично изпитване по-висок процент пациенти с орален херпес (2,7 % спрямо 0,8 %) са наблюдавани в рамките на лечение с окрелизумаб.

Лабораторни отклонения

Имуноглобулини

Лечението с окрелизумаб е довело до понижение на общите имуноглобулини по време на контролирания период на основните клинични изпитвания, главно поради намаление на IgM.

Данните от клинични изпитвания от контролирания период и фазата OLE на основните клинични изпитвания показват връзка между понижените нива на IgG (в по-малка степен на IgM или IgA) и повишен риск от СИ. При 2,1 % от пациентите с ПМС се наблюдава СИ в период с IgG < ДГН, а 2,3 % от пациентите с ППМС имат СИ в период с IgG < ДГН. Разликата в честотата на СИ между пациентите с IgG < ДГН в сравнение с пациентите с IgG ≥ ДГН не се увеличава с течение на времето. Видът, тежестта, латентността, продължителността и изходът от СИ, наблюдавани по време на епизоди с имуноглобулини под ДГН, съответстват на СИ, наблюдавани като цяло, при пациенти, лекувани с окрелизумаб по време на контролирания период и фазата OLE. През 10-те години на непрекъснато лечение с окрелизумаб средните нива на IgG при пациентите с ПМС и ППМС остават над ДГН.

Лимфоцити

При ПМС е наблюдавано понижение на лимфоцитите < ДГН при 20,7 % от пациентите, лекувани с окрелизумаб, в сравнение с 32,6% от пациентите, лекувани с интерферон бета-1а. При ППМС, понижение на лимфоцитите < ДГН е наблюдавано при 26,3% от пациентите, лекувани с окрелизумаб, спрямо 11,7 % от пациентите, лекувани с плацебо.

Повечето от тези понижения, съобщени при пациентите, лекувани с окрелизумаб, са с тежест степен 1 ($< \text{ДГН} - 800 \text{ клетки/mm}^3$) и 2 (между 500 и 800 клетки/mm³). Приблизително 1% от пациентите в групата с окрелизумаб имат лимфопения степен 3 (между 200 и 500 клетки/mm³). При нито един от пациентите не се съобщава лимфопения степен 4 ($< 200 \text{ клетки/mm}^3$).

Повишена честота на СИ е наблюдавана по време на епизоди на потвърдено намаляване на общия брой на лимфоцитите при пациенти, лекувани с окрелизумаб. Броят на СИ е твърде нисък, за да се направят категорични заключения.

Неутрофили

В активно-контролирания (ПМС) период на лечение е наблюдавано понижение на неутрофилите $< \text{ДГН}$ при 14,7% от пациентите, лекувани с окрелизумаб, в сравнение с 40,9% от пациентите, лекувани с интерферон бета-1а. В плацебо-контролираното (ППМС) клинично изпитване процентът на пациенти, лекувани с окрелизумаб, с намален брой неутрофили е по-висок (12,9%) отколкото при пациентите с плацебо (10,0%); сред тях по-висок процент пациенти (4,3%) в групата с окрелизумаб имат неутропения степен 2 или по-голяма спрямо 1,3% в групата с плацебо; приблизително 1% от пациентите в групата с окрелизумаб имат неутропения степен 4 спрямо 0% в групата с плацебо.

В повечето случаи понижението на неутрофилите е преходно (наблюдавано само веднъж за даден пациент, лекуван с окрелизумаб) и е с тежест степен 1 (между $< \text{ДГН}$ и 1 500 клетки/mm³) и 2 (между 1 000 и 1 500 клетки/mm³). Като цяло, приблизително 1% от пациентите в групата с окрелизумаб са получили неутропения степен 3 или 4. При един пациент с неутропения степен 3 (между 500 и 1 000 клетки/mm³) и един пациент с неутропения степен 4 ($< 500 \text{ клетки/mm}^3$) се е наложило специфично лечение с гранулоцит-колониостимулиращ фактор, като те са останали на лечение с окрелизумаб след епизода. Неутропения може да възникне няколко месеца след приложението на окрелизумаб (вж. точка 4.4).

Други

Един пациент, получил 2 000 mg окрелизумаб, е починал от синдром на системен възпалителен отговор (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) с неизвестна етиология, след изследване с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) 12 седмици след последната инфузия. Възможно е анафилактична реакция към контрастното средство при ЯМР, съдържащо гадолиний, да е допринесла за развитието на SIRS.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Има ограничен опит от клинични изпитвания с дози, по-високи от разрешената доза окрелизумаб. Най-високата изследвана досега доза при пациенти с МС е 2 000 mg, прилагана като две интравенозни инфузии от 1 000 mg на интервал от 2 седмици (изпитване фаза II за установяване на доза при ППМС) и 1200 mg, приложени като подкожна инжекция (фаза Ib проучване за определяне на дозата). Нежеланите реакции съответстват на профила на безопасност основните клинични изпитвания.

Няма специфичен антидот в случай на предозиране. Инфузията трябва да се прекъсне незабавно и пациентът да се наблюдава за РСИ (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, моноклонални антитела, АТС код: L04AG08.

Механизъм на действие

Окрелизумаб е рекомбинантно хуманизирано моноклонално антитяло, което селективно таргетира CD20-експресиращите В-клетки.

CD20 е клетъчен повърхностен антиген, който се намира върху пре-В-клетките, зрелите В-клетки и паметовите В-клетки, но не се експресира върху лимфоидни стволови клетки и плазмоцити.

Точните механизми, чрез които се осъществяват терапевтичните клинични ефекти на окрелизумаб при МС, не са напълно изяснени, но се приема, че включват имуномодулация посредством намаление на броя и функцията на CD20-експресиращите В-клетки. След свързване с клетъчната повърхност окрелизумаб селективно изчерпва CD20-експресиращите В-клетки посредством антитяло-зависима клетъчна фагоцитоза (ADCP), антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност (ADCC), комплемент-зависима цитотоксичност (CDC) и апоптоза. Капацитетът за възстановяване на В-клетките и съществуващият преди това хуморален имунитет се запазват. Освен това, вроденият имунитет и общият брой Т-клетки не се засягат.

Фармакодинамични ефекти

Лечението с окрелизумаб води до бързо изчерпване на CD19+ В-клетките в кръвта към 14-тия ден след лечение (първа времева точка на оценка) като очакван фармакологичен ефект. Това се поддържа през целия период на лечение. За преброяване на В-клетки се използва CD19, защото наличието на окрелизумаб възпрепятства разпознаването на CD20 от теста.

В изпитванията фаза III, между всяка доза окрелизумаб до 5% от пациентите показват възстановяване на В-клетките (> ДГН или изходните стойности) най-малко в една времева точка. Степента и продължителността на изчерпване на В-клетките са сходни в клиничните изпитвания при ППМС и ПМС.

Най-продължителното време на проследяване след последната инфузия (изпитване фаза II WA21493, N = 51) показва, че медианата на времето до възстановяване на В-клетките (връщане към изходните стойности/ДГН, което настъпи първо) е 72 седмици (граница 27 – 175 седмици). При 90% от всички пациенти В-клетките се възстановяват до ДГН или изходните стойности приблизително две и половина години след последната инфузия.

Клинична ефикасност и безопасност

Пристъпни форми на множествена склероза (ПМС)

Ефикасността и безопасността на окрелизумаб са оценени в две рандомизирани, двойнослепи, двойномаскирани, контролирани с активен сравнителен продукт клинични изпитвания (WA21092 и WA21093) с идентичен дизайн при пациенти с пристъпни форми на МС (в съответствие с критериите на McDonald 2010) и данни за активност на заболяването (определена на базата на клинични или образни характеристики) през предходните две години. Дизайнът на изпитването и изходните характеристики на проучваната популация са обобщени в Таблица 3.

Демографските и изходните характеристики са добре балансирани в двете групи на лечение. На пациентите, получаващи окрелизумаб (Група А), са прилагани 600 mg през 6 месеца (Доза 1

като 2 x 300 mg интравенозни инфузии, приложени през 2 седмици, а последващите дози са прилагани като единична интравенозна инфузия 600 mg). На пациентите в Група В е прилаган интерферон бета-1а 44 mcg чрез подкожна инжекция 3 пъти на седмица.

Таблица 3 Дизайн на изпитването, демографски и изходни характеристики

	Изпитване 1		Изпитване 2	
Име на изпитването	WA21092 (OPERA I) (n = 821)		WA21093 (OPERA II) (n = 835)	
Дизайн на изпитването				
Проучвана популация	Пациенти с пристъпни форми на МС			
Анамнеза на заболяването при скриниране	Най-малко два пристъпа в рамките на предшестващите две години или един пристъп в рамките на предшестващата година; EDSS* между 0 и 5,5 включително			
Продължителност на изпитването	2 години			
Групи на лечение	Група А: окрелизумаб 600 mg Група В: интерферон бета-1a 44 mcg s.c. (IFN)			
Изходни характеристики	Окрелизумаб 600 mg (n = 410)	IFN 44 mcg (n = 411)	Окрелизумаб 600 mg (n = 417)	IFN 44 mcg (n = 418)
Средна възраст (години)	37,1	36,9	37,2	37,4
Възрастови граници (години) при включване	18 - 56	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Разпределение по пол (% мъже/% жени)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Средна/медиана на продължителност на заболяването от диагностицирането (години)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Пациенти, нелекувани с БМТ (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Среден брой пристъпи през последната година	1,31	1,33	1,32	1,34
Процент пациенти с Gd-усилващи се T1 лезии	42,5	38,1	39,0	41,4
Среден EDSS скор*	2,82	2,71	2,73	2,79

* Разширена скала за статуса на инвалидизиране (Expanded Disability Status Scale)

** Пациенти, които не са подлагани на терапия за модифициране на заболяването 2 години преди рандомизирането.

Основните клинични резултати и резултатите от ЯМР за ефикасност са представени в Таблица 4 и Фигура 1.

Резултатите от тези изпитвания показват, че окрелизумаб значимо потиска пристъпите, субклиничната активност на заболяването, измерена чрез ЯМР, и прогресията на заболяването в сравнение с интерферон бета-1а 44 mcg подкожно.

Таблица 4 Основни клинични и ЯМР крайни точки от изпитвания WA21092 и WA21093 (ПМС)

Крайни точки	Изпитване 1: WA21092 (OPERA I)		Изпитване 2: WA21093 (OPERA II)	
	Окрелизумаб 600 mg (n = 410)	IFN 44 mcg (n = 411)	Окрелизумаб 600 mg (n = 417)	IFN 44 mcg (n = 418)
Клинични крайни точки				
Честота на пристъпите на годишна база (Annualised Relapse Rate, ARR) (първична крайна точка) Относително намаление	0,156	0,292	0,155	0,290
	46% (p < 0,0001)		47% (p < 0,0001)	
Процент пациенти с потвърдена прогресия на инвалидността на 12-та седмица ³ Намаление на риска (Сборен анализ ¹) Намаление на риска (Отделни изпитвания ²)	9,8% Окрелизумаб спрямо 15,2% IFN			
	40% (p = 0,0006) ⁷			
	43% (p = 0,0139) ⁷		37% (p = 0,0169) ⁷	
Процент пациенти с потвърдена прогресия на инвалидността на 24-та седмица (CDP) ³ Намаление на риска (Сборен анализ ¹) Намаление на риска (Отделни изпитвания ²)	7,6% Окрелизумаб спрямо 12,0 % IFN			
	40% (p = 0,0025) ⁷			
	43% (p = 0,0278) ⁷		37% (p = 0,0370) ⁷	
Процент пациенти с най-малко 12 седмици на потвърдено подобрене на инвалидността ⁴ Относително повишение (Сборен анализ ¹) Относително повишение (Отделни изпитвания ²)	20,7% Окрелизумаб спрямо 15,6% IFN			
	33% (p = 0,0194)			
	61% (p = 0,0106)		14% (p = 0,4019)	
Процент пациенти без пристъп след 96 седмици ²	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
	(p < 0,0001)		(p < 0,0001)	
Процент пациенти без данни за активност на заболяването (No Evidence of Disease Activity, NEDA) ⁵ Относително повишение ²	48%	29%	48%	25%
	64% (p < 0,0001)		89% (p < 0,0001)	
ЯМР крайни точки				
Среден брой Gd-усилващи се T1 лезии на ЯМР Относително намаление	0,016	0,286	0,021	0,416
	94% (p < 0,0001)		95% (p < 0,0001)	
Среден брой нови и/или увеличаващи се T2 хиперинтензни лезии на ЯМР Относително намаление	0,323	1,413	0,325	1,904
	77% (p < 0,0001)		83% (p < 0,0001)	
Процентна промяна в мозъчния обем от Седмица 24 до Седмица 96 Относително намаление на загубата на мозъчен обем	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
	22,8% (p = 0,0042) ⁶		14,9% (p = 0,0900)	

¹ Сборни проспективни данни от изпитване 1 и 2

² Непотвърдителен анализ на р-стойности; не е част от предварително определената йерархия на тестване

³ CDP е определена като повишение $\geq 1,0$ точка от изходния скор по Разширена скала за статуса на инвалидизиране (EDSS) при пациенти с изходен скор 5,5 или по-нисък или $\geq 0,5$, когато изходният скор е $> 5,5$, изчисления по Kaplan-Meier на Седмица 96

⁴ Определено като понижение $\geq 1,0$ точка от изходния EDSS скор при пациенти с изходен EDSS скор ≥ 2 и $\leq 5,5$ или $\geq 0,5$, когато изходният скор е $> 5,5$. Пациенти с изходен скор < 2 не са включвани в анализа.

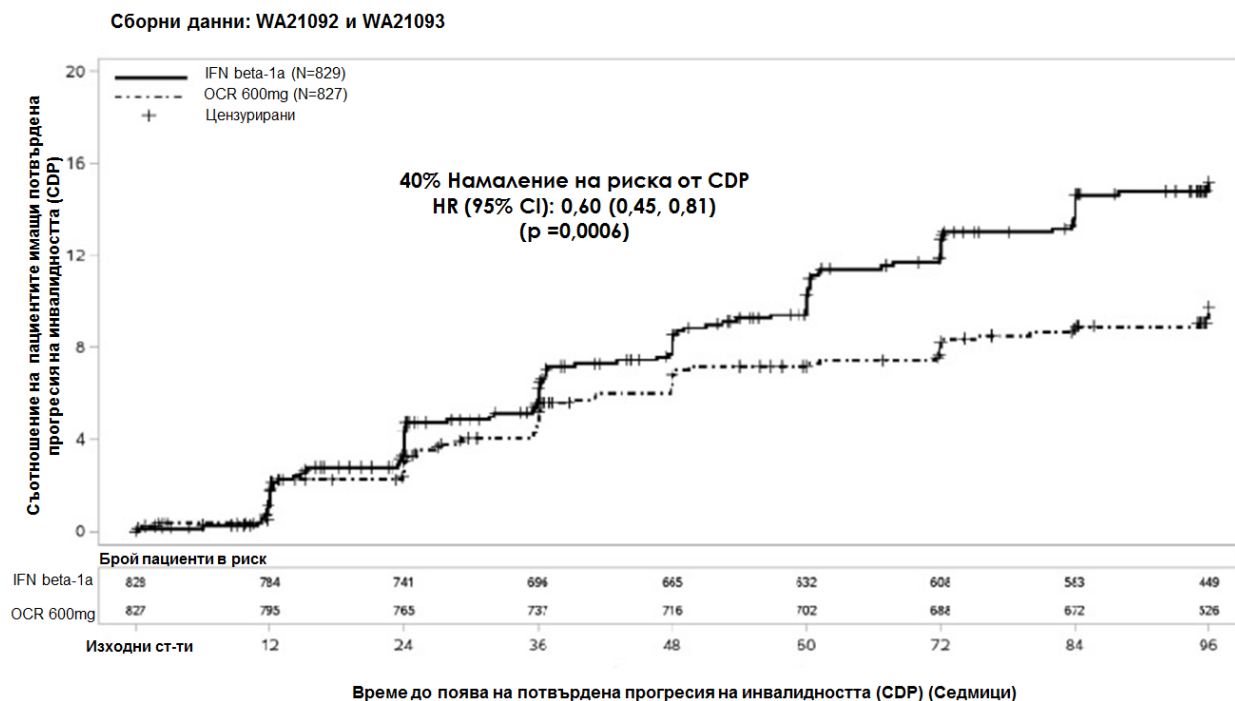
⁵ NEDA, определена като липса на определените по протокол пристъпи, 12-седмична потвърдена прогресия на инвалидността (Confirmed Disability Progression, CDP) и каквато и да е ЯМР активност (Gd-усилващи се T1 лезии или нови или увеличаващи се T2 лезии) по време на цялото 96-седмично лечение. Експлораторният резултат се основава на пълната ITT популация.

⁶ Непотвърдителни р-стойности; йерархичната процедура на тестване е прекратена преди достигането на крайната точка.

⁷ Log-rank тест

⁸ Потвърдени пристъпи (придружени от клинично значима промяна в EDSS)

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за време до поява на потвърдена прогресия на инвалидността, поддържана за най-малко 12 седмици, като началното събитие на неврологично влошаване е настъпило по време на двойнослепия период на лечение (сборна WA21092 и WA21093 ITT популация)*



*Предварително определен сборен анализ на WA21092 и WA21093

Резултатите от предварително определените сборни анализи на времето до CDP, поддържани в продължение на най-малко 12 седмици (40% намаление на риска за окрелизумаб в сравнение с интерферон бета-1a ($p = 0,0006$), съответстват във висока степен на резултатите, поддържани за най-малко 24 седмици (40% намаление на риска за окрелизумаб в сравнение с интерферон бета-1a, $p = 0,0025$).

Изпитванията включват пациенти с активно заболяване. Те включват както нелекувани дотогава пациенти с активно заболяване, така и лекувани преди това пациенти с недостатъчен отговор, определено на базата на клинични или образни характеристики. Анализ на популации пациенти с различаваща се активност на заболяването на изходно ниво, включително активно и високоактивно заболяване, показват, че ефикасността на окрелизумаб по отношение на ARR и 12-седмичната CDP съответства на ефикасността в общата популация.

Първично прогресираща множествена склероза (ППМС)

Ефикасността и безопасността на окрелизумаб са оценени също в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване при пациенти с първично прогресираща МС (изпитване WA25046), които са в началото на своето заболяване според главните критерии за включване, т.е. възраст 18-55 години включително; EDSS при скриниране от 3,0 до 6,5 точки; продължителност на заболяването от появата на симптомите на МС по-малко от 10 години при пациенти с EDSS при скриниране $\leq 5,0$ или по-малко от 15 години при пациенти с EDSS при скриниране $> 5,0$. По отношение на активността на заболяването, характеристиките на възпалителна активност, дори при прогресираща МС, могат да бъдат свързани с образната диагностика (т.е. Gd-усилващи се T1 лезии и/или активни [нови или нарастващи] T2 лезии). Трябва да се използват данни от ЯМР за потвърждение на

възпалителната активност при всички пациенти. Пациенти над 55-годишна възраст не са проучвани. Дизайнът на изпитването и изходните характеристики на проучваната популация са представени в Таблица 5.

Демографските и изходните характеристики са добре балансирани в двете групи на лечение. ЯМР на черепа показва образно-диагностични признаци на възпалителна активност чрез Gd-усилващи се T1 лезии или чрез T2 лезии.

По време на изпитването фаза III при ППМС пациентите получават доза 600 mg окрелизумаб през 6 месеца като две инфузии по 300 mg, прилагани през две седмици, през целия период на лечение. Инфузиите на 600 mg при ПМС и инфузиите на 2 x 300 mg при ППМС показват стабилни ФК/ФД профили. Профилите на РСИ на инфузия са също подобни, независимо дали дозата от 600 mg се прилага като единична инфузия на 600 mg или като две инфузии на 300 mg през две седмици (вж. точки 4.8 и 5.2), но поради повечето инфузии като цяло по схемата 2 x 300 mg общият брой на РСИ е по-голям. Поради това, след Доза 1 се препоръчва окрелизумаб да се прилага чрез единична инфузия на 600 mg (вж. точка 4.2), за да се намали общият брой на инфузиите (с едновременна експозиция профилактично на метилпреднизолон и антихистамин) и реакциите, свързани с инфузията.

Таблица 5 Дизайн на изпитването, демографски и изходни характеристики за изпитване WA25046.

Име на изпитването	Изпитване WA25046 ORATORIO (n = 732)	
Дизайн на изпитването		
Проучвана популация	Пациенти с първично прогресираща форма на МС	
Продължителност на изпитването	В зависимост от събитията (Най-малко 120 седмици и 253 събития на потвърдена прогресия на инвалидността) (Медиана на време на проследяване: Окрелизумаб 3,0 години, Плацебо 2,8 години)	
Анамнеза на заболяването при скрининга	Възраст 18-55 години, EDSS от 3,0 до 6,5	
Групи на лечение	Група А: Ocrevus 600 mg Група В: Плацебо, при рандомизиране 2:1	
Изходни характеристики	Окрелизумаб 600 mg (n = 488)	Плацебо (n = 244)
Средна възраст (години)	44,7	44,4
Възрастови граници (години) при включване	20 - 56	18 - 56
Разпределение по пол (% мъже/% жени)	51,4/48,6	49,2/50,8
Средна/ медиана на продължителност на заболяването от диагностицирането на ППМС (години)	2,9/1,6	2,8/1,3
Среден EDSS скор	4,7	4,7

Основните клинични резултати и резултатите от ЯМР за ефикасност са представени в Таблица 6 и Фигура 2.

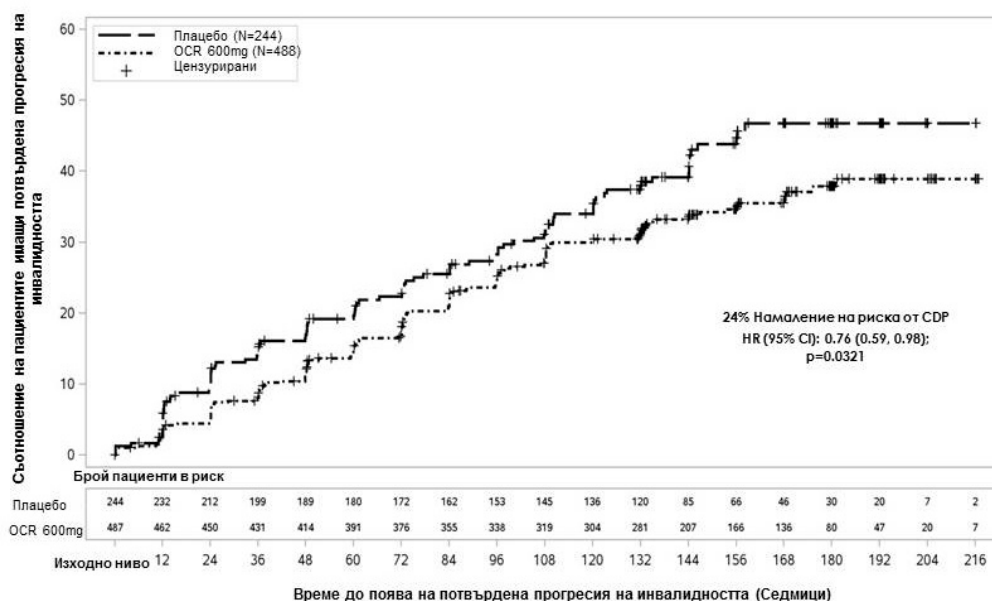
Резултатите от това изпитване показват, че окрелизумаб значитимо забавя прогресията на заболяването и намалява влошаването на скоростта на ходене в сравнение с плацебо.

Таблица 6 Основни клинични и ЯМР крайни точки от изпитване WA25046 (ППМС)

	Изпитване 3	
Крайни точки	WA25046 (Oratorio)	
	Окрелизумаб 600 mg (n = 488)	Плацебо (n = 244)
Клинични крайни точки		
Първична крайна точка за ефикасност Процент пациенти с 12-седмична потвърдена прогресия на инвалидност ¹ (първична крайна точка) Намаление на риска	30,2%	34,0%
	24% (p = 0,0321)	
Процент пациенти с 24-седмична потвърдена прогресия на инвалидност ¹ Намаление на риска	28,3%	32,7%
	25% (p = 0,0365)	
Процентна промяна в изминаване на разстоянието от 25 фута за зададено време (Timed 25-Foot Walk) от изходно ниво до Седмица 120 Относително намаление на скоростта на прогресия на времето на ходене	38,9	55,1
	29,4% (p = 0,0404)	
Крайни точки, свързани с ЯМР		
Процентна промяна в обема на T2 хиперинтензните лезии от изходно ниво до Седмица 120	-3,4	7,4
	(p < 0,0001)	
Процентна промяна в мозъчния обем от Седмица 24 до Седмица 120 Относително намаление на степента на загуба на мозъчен обем	-0,902	-1,093
	17,5% (p = 0,0206)	

¹ Определено като понижение $\geq 1,0$ точка от изходния EDSS скор при пациенти с изходен EDSS скор 5,5 или по-нисък или $\geq 0,5$, когато изходният скор е $> 5,5$, изчисления по Kaplan-Meier на Седмица 120.

Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier за време до поява на потвърдена прогресия на инвалидността, поддържана за най-малко 12 седмици, като началното събитие на неврологично влошаване е настъпило по време на двойнослепия период на лечение (WA25046 ITT популация)*



* Всички пациенти в този анализ са проследявани най-малко 120 седмици. Първичният анализ се основава на всички натрупани събития.

Предварително определен анализ по подгрупи на първичната крайна точка, без сила за доказване на статистическа значимост, показва, че пациентите, които са по-млади или които имат Gd-усилващи се T1 лезии на изходно ниво, получават повече полза от лечението отколкото пациентите, които са по-възрастни или нямат Gd-усилващи се T1 лезии (≤ 45 години: HR 0,64 [0,45, 0,92], > 45 години: HR 0,88 [0,62, 1,26], с Gd-усилващи се T1 лезии на изходно ниво: HR 0,65 [0,40-1,06], без Gd-усилващи се T1 лезии на изходно ниво: HR 0,84 [0,62-1,13]).

Освен това, *post hoc* анализите показват, че по-младите пациенти с Gd-усилващи се T1 лезии на изходно ниво получават по-добър ефект от лечението (≤ 45 години: HR 0,52 [0,27-1,00]; ≤ 46 години [медиана на възрастта в изпитването WA25046]; HR 0,48 [0,25-0,92]; < 51 години: HR 0,53 [0,31-0,89]).

Проведени са *post hoc* анализи в удължения контролиран период (Extended Controlled Period, ECP), който включва двойносляпо лечение и приблизително 9 допълнителни месеца контролирано проследяване преди продължаване в откритото продължение (Open-Label Extension, OLE) или до оттегляне от лечение в проучването. Процентът пациенти с 24-седмична потвърдена прогресия на инвалидност (Confirmed Disability Progression, CDP) със скор EDSS $\geq 7,0$ (24-седмична CDP със скор EDSS $\geq 7,0$, време до инвалиден стол) е 9,1% в групата с плацебо спрямо 4,8% в групата с окрелизумаб на седмица 144; резултатът е 47% намаление на риска за времето до инвалиден стол (HR 0,53, [0,31, 0,92]) по време на ECP. Тъй като тези резултати по същество са експлораторни и включват данни след разслепяването, те трябва да се интерпретират внимателно.

Подпроучване с по-кратка инфузия

Безопасността на по-кратката (2-часова) инфузия окрелизумаб е оценена в проспективно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, контролирано подпроучване, което представлява паралелно рамо на проучване MA30143 (Ensemble) при пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза (ПРМС), които не са получавали друго болест-модифициращо лечение. Първата доза е приложена като две инфузии от 300 mg (общо 600 mg) през 14 дни. Пациентите

са рандомизирани от втората доза нататък (Доза 2 до 6) в съотношение 1:1 в групата с конвенционална инфузия окрелизумаб за приблизително 3,5 часа на всеки 24 седмици или в групата с по-кратка инфузия окрелизумаб за приблизително 2 часа на всеки 24 седмици. Рандомизирането е стратифицирано по регион и по доза, на която пациентите са били първоначално рандомизирани.

Първичната крайна точка е делът пациенти с РСИ, възникващи по време или в рамките на 24 часа след първата рандомизирана инфузия. Първичният анализ е направен след като са рандомизирани 580 пациенти. Делът пациенти с РСИ, възникващи по време или в рамките на 24 часа след първата рандомизирана инфузия, е 24,6% в рамото с по-кратка инфузия спрямо 23,1% в рамото с конвенционална инфузия. Стратифицираната разлика в групите е сходна. Като цяло, при всички рандомизирани дози, повечето РСИ са леки до умерени и само две РСИ са тежки по интензитет, с по една тежка РСИ във всяка група. Няма животозастрашаващи, летални или сериозни РСИ.

Имуногенност

Пациентите в клиничните изпитвания при МС (WA21092, WA21093 и WA25046) са изследвани в множество времеви точки (на изходно ниво и през 6 месеца след лечението през цялата продължителност на клиничното изпитване) за антилекарствени антитела (АЛА). От 1 311 пациенти, лекувани с окрелизумаб, 12 (~1%) са положителни за АЛА, появяващи се в хода на лечението, от които 2 пациенти са положителни за неутрализиращи антитела. Ефектът на АЛА, появяващи се в хода на лечението, върху безопасността и ефикасността не може да се оцени поради ниската честота на АЛА, свързани с окрелизумаб.

Имунизации

В едно рандомизирано открито проучване при пациенти с ПМС (N = 102) процентът на пациентите с положителен отговор към ваксина срещу тетанус 8 седмици след ваксинирането е 23,9% в групата с окрелизумаб в сравнение с 54,5% в контролната група (без болест-модифицираща терапия, с изключение на интерферон-бета). Средното геометрично на титрите на специфичните антитела срещу тетаничен токсин след 8 седмици е съответно 3,74 и 9,81 IU/ml. Положителен отговор към ≥ 5 серотипа в 23-PPV 4 седмици след ваксинирането е 71,6% в групата с окрелизумаб и 100% в контролната група. При пациентите, лекувани с окрелизумаб, бустер ваксина (13-PCV), приложена 4 седмици след 23-PPV, не повишава изразено отговора към 12 серотипа, общи и за 23-PPV. Процентът на пациентите със серопротективни титри срещу пет грипни щама варира от 20,0 - 60,0% и 16,7 - 43,8% преди ваксинацията и от 55,6 - 80,0% и 75,0 - 97,0% 4 седмици след ваксинацията съответно при пациентите, лекувани с окрелизумаб, и в контролната група. Вижте точки 4.4 и 4.5.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарства отлага задължението за предоставяне на резултатите от изпитванията с Oscevus в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечението на множествена склероза. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на окрелизумаб в изпитванията при МС се описва чрез двукомпартиментен модел със зависим от времето клирънс и с ФК показатели, типични за IgG1 моноклонално антитяло.

Общата експозиция (AUC за 24-седмичния интервал на прилагане) е идентична в изпитванията при ППМС с 2 x 300 mg и при ПМС с 1 x 600 mg, както се очаква при прилагането на идентична доза. Площта под кривата (AUC_T) след 4-та доза 600 mg окрелизумаб е 3 510 µg/ml•ден, а средната максимална концентрация (C_{max}) е 212 µg/ml при ПМС (600 mg инфузия) и 141 µg/ml при ППМС (300 mg инфузии).

Абсорбция

Окрелизумаб се прилага като интравенозна инфузия.

Разпределение

Според популационните фармакокинетични изчисления централният обем на разпределение е 2,78 l. Периферният обем и интеркомпартиментният клирънс се изчисляват на 2,68 l и 0,294 l/ден.

Биотрансформация

Метаболизмът на окрелизумаб не е проучван директно, тъй като антителата се елиминират главно чрез катаболизъм (т.е. разграждане до пептиди и аминокиселини).

Елиминиране

Постоянният клирънс се изчислява на 0,17 l/ден, а началният зависим от времето клирънс на 0,0489 l/ден, който намалява при полуживот 33 седмици. Терминалният елиминационен полуживот на окрелизумаб е 26 дни.

Фармакокинетика при специални популации

Педиатрична популация

Не са провеждани изпитвания за изследване на фармакокинетиката на окрелизумаб при деца и юноши на възраст по-малко от 18 години.

Старческа възраст

Няма специални ФК изпитвания на окрелизумаб при пациенти ≥ 55 години, поради ограничения клиничен опит (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Не е провеждано формално фармакокинетично изпитване. Пациенти с леко бъбречно увреждане са включвани в клиничните изпитвания и не е наблюдавана промяна във фармакокинетиката на окрелизумаб при тези пациенти. Няма ФК информация при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не е провеждано формално фармакокинетично изпитване. Пациенти с леко чернодробно увреждане са включвани в клиничните изпитвания и не е наблюдавана промяна във фармакокинетиката при тези пациенти. Няма ФК информация при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и ембрио-фетално развитие. Не са провеждани изпитвания за канцерогенност или мутагенност с окрелизумаб.

В две изпитвания за пре- и постнаталното развитие при дългоопашати макаци приложението на окрелизумаб от 20-ти гестационен ден най-малко до раждането е свързано с гломерулопатия, образуване на лимфоидни фоликули в костния мозък, лимфоплазмоцитно бъбречно възпаление и намалено тегло на тестисите при потомството. Майчините дози, прилагани в тези изпитвания, водят до максимални средни серумни концентрации (C_{max}), които са 4,5 до 21 пъти над очакваните в клинични условия.

Отбелязани са пет случая на смъртност при новородени – един се отдава на слабост поради преждевременно раждане, придружена от опортюнистична бактериална инфекция, един вследствие на инфекциозен менингоенцефалит, засягащ малкия мозък на новородено от майка с активна бактериална инфекция (мастит), а три с доказателства за жълтеница и чернодробно увреждане с подозирана вирусна етиология, вероятно полиомавирус. Възможно е ходът на тези пет потвърдени или подозирани инфекции да е повлиян от В-клетъчно изчерпване. Установено е, че новороденото потомство на животни с експозиция на окрелизумаб има изчерпани В-клетъчни популации по време на постнаталната фаза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев ацетат трихидрат (Е 262)
Ледена оцетна киселина
Трехалоза дихидрат
Полисорбат 20 (Е 432)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

2 години

Разреден инфузионен разтвор

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба в продължение на 24 часа на 2°C – 8°C и след това в продължение на 8 часа на стайна температура.

От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията на съхранение са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа на 2°C – 8°C и след това 8 часа на стайна температура освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Ако интравенозната инфузия не може да се завърши в същия ден, останалият разтвор трябва да се изхвърли.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.
За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 ml концентрат във флакон (безцветно стъкло тип I).
Опаковка от 1 или 2 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за разреждане

Продуктът трябва да се приготви от медицински специалист при използване на асептична техника. Да не се разклаща флаконът. За приготвянето на разределения инфузионен разтвор трябва да се използват стерилна игла и спринцовка.

Продуктът е предназначен само за еднократна употреба.

Не използвайте концентрата, ако цветът му е променен или ако концентратът съдържа чужди видими частици (вж. точка 3).

Лекарственият продукт трябва да се разреди преди приложение. Разтворите за интравенозно приложение се приготвят чрез разреждане на концентрата в инфузионен сак, съдържащ изотоничен инфузионен разтвор натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) (300 mg/250 ml или 600 mg/500 ml), до крайна концентрация на окрелизумаб приблизително 1,2 mg/ml.

Не са наблюдавани несъвместимости между този лекарствен продукт и сакове от поливинилхлорид (PVC) или полиолефин (PO) и системи за интравенозно приложение.

Разределеният инфузионен разтвор трябва да се прилага с инфузионна система с вграден филтър 0,2 или 0,22 микрона.

Преди началото на интравенозната инфузия съдържанието на инфузионния сак трябва да е достигнало стайна температура.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1231/001

EU/1/17/1231/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 8 януари 2018 г.

Дата на последно подновяване: 21 септември 2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ocrevus 920 mg инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 920 mg окрелизумаб (ocrelizumab) в 23 ml (40 mg/ml).

Окрелизумаб е хуманизирано моноклонално антитяло, получено чрез рекомбинантна ДНК технология в клетки от яйчник на китайски хамстер.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър до слабо опалесцентен, безцветен до светлокафяв разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ocrevus е показан за лечение на възрастни пациенти с пристъпни форми на множествена склероза (ПМС), с активно заболяване, определено на базата на клинични или образно-диагностични характеристики (вж. точка 5.1).

Ocrevus е показан за лечение на възрастни пациенти с ранна първично прогресираща множествена склероза (ППМС) по отношение на продължителност на заболяването и ниво на инвалидизиране, и с образно-диагностични характеристики на възпалителна активност (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва и провежда под наблюдението на лекари специалисти с опит в лечението и диагностиката на неврологични заболявания. Първото приложение трябва да бъде под клинично наблюдение с достъп до подходящо медицинско оборудване за овладяване на тежки реакции като тежки реакции на инжектиране, реакции на свръхчувствителност и/или анафилактични реакции (вж. точка 4.4).

Премедикация за реакции, свързани с инжекцията

Премедикация със следните две средства трябва да се прилага преди всяка инжекция окрелизумаб с цел намаляване на риска от локални или системни реакции, свързани с инжекцията (РС с инжекцията):

- 20 mg дексаметазон, перорално (или еквивалент)
- Антихистамин, перорално (напр. деслоратадин или еквивалент)

В допълнение може да се има предвид премедикация с антипиретик (напр. парацетамол) малко преди всяко приложение.

Дозировка

Препоръчителната доза е 920 mg приложена на всеки 6 месеца. Не е необходимо разделяне на началната доза или следващите дози на отделни приеми. Трябва да се поддържа минимален интервал от 5 месеца между всяка доза окрелизумаб.

Инжектиране или спиране на лечението в случай на РС с инжекцията

Животозастрашаващи РС с инжекцията

Ако има признаци на животозастрашаваща РС с инжекцията, инжекцията трябва да се спре незабавно и пациентът трябва да получи подходящо лечение. Лечението трябва да се преустанови окончателно при тези пациенти (вж. точка 4.3).

Тежки РС с инжекцията

Ако пациент получи тежка РС с инжекцията, инжекцията трябва да се прекъсне незабавно и пациентът трябва да получи симптоматично лечение. Инжектирането трябва да се довърши едва след като всички симптоми отзвучат (вж. точка 4.4).

Отложени или пропуснати дози

Ако се пропусне инжекция, тя трябва да се приложи възможно най-скоро; да не се изчаква до следващата планирана доза. Трябва да се поддържа интервал на лечение от 6 месеца (минимум 5 месеца) между дозите.

Специални популации

Възрастни над 55-годишна възраст

Въз основа на наличните ограничени данни за окрелизумаб, приложен интравенозно, (вж. точки 5.1 и 5.2), не е необходимо коригиране на дозата при пациенти над 55-годишна възраст. Пациентите, включени в текущите клинични изпитвания, продължават да получават 600 mg окрелизумаб, интравенозно, през шест месеца след като навършат 55 години. Употребата на окрелизумаб за подкожно приложение не е проучвана при пациенти на възраст над 65 години.

Бъбречно увреждане

Безопасността и ефикасността на окрелизумаб при пациенти с бъбречно увреждане не са официално проучвани. Пациенти с леко бъбречно увреждане са включвани в клинични изпитвания. Липсва опит при пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане. Окрелизумаб е моноклонално антитяло и се елиминира чрез катаболизъм (т.е. разграждане до пептиди и аминокиселини), и не се очаква необходимост от коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на окрелизумаб при пациенти с чернодробно увреждане не са формално проучвани. Пациенти с леко чернодробно увреждане са включвани в клинични изпитвания. Липсва опит при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане. Окрелизумаб е моноклонално антитяло и се елиминира чрез катаболизъм (вместо чрез чернодробен метаболизъм), и не се очаква необходимост от коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на окрелизумаб при деца и юноши на възраст от 0 до 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Ocrevus 920 mg инжекционен разтвор не е предназначен за интравенозно приложение и винаги трябва да се прилага като подкожна инжекция от медицински специалист.

Важно е да проверите етикетите на продуктите, за да сте сигурни, че правилната лекарствена форма (за интравенозно или подкожно приложение) се прилага на пациента чрез правилния път на въвеждане, както е предписано.

Пациентите могат да започнат лечение с интравенозен или подкожен окрелизумаб, а пациентите, получаващи в момента интравенозен окрелизумаб, могат да продължат лечението с интравенозен окрелизумаб или да преминат към Ocrevus 920 mg инжекционен разтвор.

Дозата 920 mg трябва да се приложи като подкожна инжекция в корема за приблизително 10 минути. Препоръчва се използването на комплект за подкожна инфузия (напр. с крилца/тип „Бътърфлай“). Какъвто и остатъчен обем да е останал задържан в комплекта за подкожна инфузия, той не трябва да се прилага на пациента.

Мястото на инжектиране трябва да бъде коремът, на разстояние не по-малко от 5 см около пъпа. Инжекциите никога не трябва да се прилагат в области, където кожата е зачервена, натъртена, чувствителна или твърда, или в области, където има бенки или белези.

Ocrevus инжекционен разтвор винаги трябва да се прилага от медицински специалист. За първоначалната доза се препоръчва наблюдение след инжектиране с достъп до подходящо медицинско оборудване за овладяване на тежки реакции като РИ, в продължение на поне един час след инжектирането. За следващите дози, необходимостта от мониториране след инжектиране е по преценка на лекуващия лекар (вж. точка 4.4).

За инструкции относно употребата и работата с лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активна инфекция в момента (вж. точка 4.4).
- Силно имунокомпрометирани пациенти (вж. точка 4.4).
- Известни активни злокачествени заболявания (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на прилагания продукт трябва ясно да се отбелязват.

Реакции, свързани с инжекцията (РС с инжекцията)

Лечението с окрелизумаб за подкожно приложение е свързано с РС с инжекцията, които може да са свързани с освобождаване на цитокини и/или други химични медиатори. Лекарите трябва да предупреждават пациентите, че РС с инжекцията могат да възникнат по време на или в рамките на 24 часа след приложението. Симптомите на РС с инжекцията се съобщават по-често

при първата инжекция. РС с инжекцията могат да бъдат локални или системни. Честите симптоми на локални РС с инжекцията на мястото на инжектиране включват еритема, болка, подуване и сърбеж. Честите симптоми на системни РС с инжекцията включват главоболие и гадене (вж. точка 4.8).

Малко преди инжектирането пациентите трябва да получат премедикация, за да се намали рискът от РС с инжекцията (вж. точка 4.2). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани най-малко един час след приложението на началната доза на лекарствения продукт за някакви симптоми на тежка РС с инжекцията. При приложението на началната доза от лекарствения продукт трябва да има на разположение подходящо медицинско оборудване за овладяване на тежки РС с инжекцията, реакции на свръхчувствителност и/или анафилактични реакции. За следващите дози, необходимостта от мониторинг след инжектиране е по преценка на лекуващия лекар. Ако възникнат РС с инжекцията, те могат да се овладяват чрез симптоматично лечение.

Ако има признаци на животозастрашаваща РС с инжекцията, инжекцията трябва да се спре незабавно и пациентът да получи подходящо лечение. Лечението с окрелизумаб трябва да се преустанови окончателно при тези пациенти. Ако пациент получи тежка РС с инжекцията, инжекцията трябва да се прекъсне незабавно и пациентът трябва да получи симптоматично лечение. Инжектирането трябва да бъде довършено едва след като всички симптоми отзвучат.

Интравенозният окрелизумаб е свързан с реакции, свързани с инфузията, които също могат да бъдат свързани с освобождаване на цитокини и/или други химични медиатори. РСИ могат да се проявят като пруритус, обрив, уртикария, еритема, дразнене на гърлото, орофарингеална болка, диспнея, фарингеален или ларингеален оток, зачервяване, хипотония, пирексия, умора, главоболие, замаяност, гадене, тахикардия и анафилаксия. Сериозни РСИ, някои изискващи хоспитализация, са съобщавани при употребата на интравенозен окрелизумаб.

Свръхчувствителността може да бъде клинично неразличима от РС с инжекцията или РСИ по отношение на симптомите. Ако се подозира реакция на свръхчувствителност, инжектирането трябва да се спре незабавно и окончателно (вж. т. „Реакции на свръхчувствителност“ по-долу).

Реакции на свръхчувствителност

Може да настъпи също и реакция на свръхчувствителност (остра алергична реакция към лекарствения продукт). Остри реакции на свръхчувствителност тип 1 (IgE-медирирани) може да са клинично неразличими от симптомите на РС с инжекцията.

Реакция на свръхчувствителност може да възникне по време на всяко приложение, въпреки че обикновено не възниква по време на първото приложение. При последващите приложения, при появата на по-тежки симптоми от получените преди това или нови тежки симптоми, трябва да се мисли за евентуална реакция на свръхчувствителност. Пациенти с известна IgE медирирана свръхчувствителност към окрелизумаб или някое от помощните вещества не трябва да бъдат лекувани с Ocrevus (вж. точка 4.3).

Инфекция

При пациенти с активна инфекция приложението на окрелизумаб трябва да се отложи до овладяване на инфекцията.

Препоръчва се да се провери имунния статус на пациента преди приложението, тъй като силно имунокомпрометирани пациенти (напр. с лимфопения, неутропения, хипогамаглобулинемия) не трябва да се лекуват (вж. точки 4.3 и 4.8).

Общият процент пациенти, получили сериозна инфекция (СИ), е подобен на този при контролите (вж. точка 4.8) в проучвания с окрелизумаб за интравенозно приложение. Честотата на инфекции степен 4 (животозастрашаващи) и степен 5 (летални) е нисък във всички групи на лечение, но при ППМС е по-висок при окрелизумаб за интравенозно приложение в сравнение с

плацебо по отношение на животозастрашаващите (1,6% спрямо 0,4%) и леталните (0,6% спрямо 0%) инфекции. Всички животозастрашаващи инфекции са отзвучали без преустановяване на лечението с окрелизумаб.

При ППМС, пациентите със затруднение при преглъщане са с по-висок риск от аспирационна пневмония. Лечението с окрелизумаб може допълнително да повиши риска от тежка пневмония при тези пациенти. Лекарите трябва да предприемат незабавни мерки при пациенти с пневмония.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

Инфекция с вируса на John Cunningham (JCV), водеща до ПМЛ, е наблюдавана много рядко при пациенти, лекувани с анти-CD20 антитела, включително окрелизумаб, и най-често е свързана с рискови фактори (популация пациенти, напр. с лимфопения, напреднала възраст, политерапия с имunosупресори).

Лекарите трябва да бъдат бдителни за ранни признаци и симптоми на ПМЛ, които може да включват нова поява или влошаване на неврологичните признаци или симптоми, тъй като те може да бъдат подобни на МС заболяване.

При съмнение за ПМЛ, приложението на окрелизумаб трябва да се отложи. Трябва да се обмисли оценка, която включва изследване с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), за предпочитане с контраст (сравнено с ЯМР преди лечението), потвърдително изследване на гръбначно-мозъчна течност (CSF) за JCV дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК) и многократна неврологична оценка. Ако ПМЛ се потвърди, лечението трябва да се преустанови окончателно.

Реактивация на хепатит В

При пациенти, лекувани с анти-CD20 антитела, се съобщават случаи на реактивация на вируса на хепатит В (HBV), в някои случаи водещо до фулминантен хепатит, чернодробна недостатъчност и смърт.

Преди започване на лечение на всички пациенти трябва да се проведе скрининг за HBV според местните указания. Пациенти с активен HBV (т.е. активна инфекция, потвърдена от положителни резултати за HBsAg и изследване за анти-HB антитела) не трябва да се лекуват с окрелизумаб (вж. точка 4.3). Пациенти с положителна серология (т.е. отрицателни за HBsAg и положителни за HB ядрено антитяло (HBcAb +); носители на HBV (положителни за повърхностен антиген, HBsAg+) трябва да се консултират със специалист по чернодробни заболявания преди началото на лечението и трябва да се наблюдават и лекуват според местните медицински стандарти за предотвратяване на реактивация на хепатит В.

Късна неутропения

Съобщават се случаи на неутропения с късно начало най-малко 4 седмици след последната инфузия окрелизумаб (вж. точка 4.8). Въпреки че някои случаи са степен 3 или 4, по-голямата част от случаите са степен 1 или 2. При пациенти с признаци и симптоми на инфекция се препоръчва измерване на неутрофилите в кръвта.

Злокачествени заболявания

Повишен брой на злокачествени заболявания (включително рак на гърдата) се наблюдава в контролирания период на основните клинични изпитвания при пациенти, лекувани с окрелизумаб за интравенозно приложение, в сравнение с контролните групи. Честотата е в рамките на очакваната основна честота в популацията с МС. След приблизително 10 години непрекъснато лечение с окрелизумаб по време на контролирания период и фазата на открито продължение (Open Label Extension, OLE) на основните клинични изпитвания честотата на

злокачествените заболявания остава в рамките на фоновата честота, очаквана за популацията с МС. Пациенти с известно активно злокачествено заболяване не трябва да се лекуват с окрелизумаб (вж. точка 4.3). Трябва да се вземе предвид индивидуалното съотношение полза-риск при пациенти с известни рискови фактори за злокачествени заболявания и при пациенти, които активно са наблюдавани за рецидив на злокачествено заболяване. Пациентите трябва да се подлагат на обичайното скриниране за рак на гърдата според местните клинични ръководства.

Лечение на силно имунокомпрометирани пациенти

Силно имунокомпрометирани пациенти не трябва да се лекуват до отзвучаване на състоянието (вж. точка 4.3).

При други автоимунни заболявания употребата на окрелизумаб едновременно с имunosупресори (напр. дългосрочно приложение на кортикостероиди, небиологични и биологични болест-модифициращи антиревматоидни лекарства [БМАРЛ], микофенолат мофетил, циклофосфамид, азатиоприн) води до повишение на СИ, включително опортюнистични инфекции. Инфекциите включват, но не се ограничават до атипична пневмония и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*, варицелна пневмония, туберкулоза, хистоплазмоза. В редки случаи някои от тези инфекции са летални. Един експлораторен анализ идентифицира следните фактори, свързани с риск от СИ: по-високи дози окрелизумаб от препоръчителните за МС, други съпътстващи заболявания и дългосрочна употреба на имunosупресори/кортикостероиди.

Не се препоръчва да се използват други имunosупресори едновременно с окрелизумаб с изключение на кортикостероиди за симптоматично лечение на пристъпи. Има ограничени познания относно това дали едновременната употреба на стероиди за симптоматично лечение на пристъпи е свързана с повишен риск от инфекции в клиничната практика. В основните изпитвания на окрелизумаб за интравенозно приложение при МС приложението на кортикостероиди за лечение на пристъпи не е свързано с повишен риск от СИ.

Когато се започва лечение с окрелизумаб след имunosупресивна терапия или се започва имunosупресивна терапия след окрелизумаб, трябва да се вземе предвид потенциалът за припокриване на фармакодинамичните ефекти (вж. точка 5.1). Необходимо е повишено внимание, когато се предписва окрелизумаб, като се има предвид фармакодинамиката на другите болест-модифициращи терапии на МС.

Ваксинации

Безопасността на имунизация с живи или живи атенюирани ваксини след терапия с окрелизумаб не е проучвана и ваксиниране с живи атенюирани или живи ваксини не се препоръчва по време на лечение и до възстановяване на броя на В-клетките. В клиничните изпитвания медианата на времето за възстановяване на броя на В-клетките е 72 седмици (вж. точка 5.1).

В едно рандомизирано открито проучване пациентите с ПМС лекувани с окрелизумаб за интравенозно приложение са били способни да изградят хуморален отговор, макар и по-слаб, към тетаничен токсин, 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина със или без бустер, хемоцианин от *Megathura crenulata* (неоантиген) и сезонни противогрипни ваксини (вж. точки 4.5 и 5.1).

Препоръчва се пациентите, лекувани с окрелизумаб, да се ваксинират с инактивирани сезонни противогрипни ваксини.

Лекарите трябва да преценят имунизационния статус на пациентите, при които се обмисля лечение с окрелизумаб. Пациентите, които се нуждаят от ваксиниране, трябва да приключат с имунизацията си най-малко 6 седмици преди започване на лечение с ocrelizumab.

Експозиция на окрелизумаб in utero и ваксинация на новородени и кърмачета с живи или живи атенюирани ваксини

Поради възможното изчерпване на В-клетки при кърмачета на майки с експозиция на окрелизумаб по време на бремеността се препоръчва ваксинацията с живи или живи атенюирани ваксини да се отложи до възстановяване на нивата на В-клетките на кърмачето. Поради това се препоръчва преди ваксинацията да се измерват нивата на CD19-положителните В-клетки при новородените и кърмачетата.

Препоръчва се при всички други ваксинации, освен тези с живи атенюирани ваксини, да се следва местния имунизационен календар, като трябва да се има предвид измерване на отговора чрез индуцираните от ваксината титри, за да се провери дали е изграден защитен имунен отговор, тъй като ефикасността на ваксинацията може да бъде намалена.

Безопасността и времето на ваксинация трябва да се обсъди с лекаря на кърмачето (вж. точка 4.6).

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани изпитвания за взаимодействията, тъй като не се очакват взаимодействия чрез цитохром P450 ензимите, други метаболизиращи ензими или транспортери.

Ваксинации

Не е проучвана безопасността на имунизация с живи или живи атенюирани ваксини след лечение с окрелизумаб.

Налични са данни относно ефектите от тетаничен токсид, 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина, хемоцианин от *Megathura crenulata* (неоантиген) и сезонни противогрипни ваксини при пациенти, получаващи окрелизумаб за интравенозно приложение (вж. точки 4.4 и 5.1).

След лечение над 2 години с интравенозен ocrelizumab, процентът на пациентите с положителни титри на антитела срещу *S. pneumoniae*, паротит, рубеола и варицела обикновено е сходен с този на изходно ниво.

Имуносупресори

Не се препоръчва употребата на други имуносупресивни терапии едновременно с окрелизумаб с изключение на кортикостероиди за симптоматично лечение на пристъпи (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват контрацепция, докато получават окрелизумаб и в продължение на 4 месеца след последната приложена доза окрелизумаб.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на окрелизумаб при бременни жени. Окрелизумаб е имуноглобулин G (IgG). Известно е, че IgG преминава през плацентарната бариера. Трябва да се обмисли отлагане на ваксинацията с живи или живи атенюирани ваксини при новородени и кърмачета, родени след експозиция на окрелизумаб *in utero*. Няма събрани данни по отношение на броя на В-клетките при новородени и кърмачета с експозиция на окрелизумаб, неизвестна е и възможната продължителност на изчерпване на В-клетките при новородени и кърмачета (вж. точка 4.4).

Преходно изчерпване на В-клетките в периферната кръв и лимфоцитопения се съобщават при кърмачета, родени от майки с експозиция на други анти-CD20 антители по време на бременността. Изчерпването на В-клетките *in utero* също е открито при проучвания върху животни.

Проучванията при животни (ембриофетална токсичност) не показват тератогенни ефекти. Репродуктивна токсичност е наблюдавана в проучвания за пре- и постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Окрелизумаб трябва да се избягва по време на бременност, освен ако потенциалната полза за майката не надхвърля потенциалния риск за плода.

Кърмене

Известно е, че човешките IgG се екскретират в кърмата през първите няколко дни след раждането (периода на коластра), които намаляват до ниски концентрации скоро след това.

В проспективно, многоцентрово, отворено проучване MN42989 (SOPRANINO) 13 кърмачки са получавали окрелизумаб при медиана от 2,0 месеца след раждането (граници 0,5-5,0 месеца). Открити са ниски концентрации на окрелизумаб в кърмата в продължение на 60 дни след първата инфузия на майката след раждането (медиана за относителната доза при кърмачето 0,27% [граници 0,0-1,8 %]), което показва преминаване на минимално количество окрелизумаб в кърмата. На 30-ия ден след първата инфузия на майката след раждането окрелизумаб е неоткриваем във всички налични серумни проби от кърмачета (n=9), а нивата на В-клетките на кърмачетата са в границите на нормата във всички налични кръвни проби (n=10). Не са наблюдавани ефекти на окрелизумаб върху здравето, растежа и развитието при кърмачета за период на проследяване от 44,6 седмици (граници 8,6-62,7 седмици).

Въпреки че няма клинични данни за кърмачета, потенциално изложени на окрелизумаб чрез кърмата, получаващи живи или живи атенюирани ваксини, не се очакват рискове поради нормалните нива на В-клетките и неоткриваемите серумни нива на окрелизумаб, наблюдавани при тези кърмачета.

В отделно проспективно клинично проучване са наблюдавани ниски концентрации на окрелизумаб в кърмата (медиана на относителната доза при кърмачето 0,1% [граници 0,07-0,7%]) за 90 дни след първата инфузия на майката след раждането при 29 кърмачки, които са получавали окрелизумаб при медиана от 4,3 месеца след раждането (граници 0,1-36 месеца). Проследяването на 21 кърмачета, които са кърмени в продължение на поне 2 седмици, показва нормален растеж и развитие до 1 година.

Окрелизумаб може да се използва по време на кърмене, като се започне няколко дни след раждането.

Фертилитет

Предклиничните данни не показват особени рискове за хората въз основа на изпитвания за фертилитета при мъжки и женски дългопашати макаци с експозиция на ocrelizumab.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Осревус не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

В контролирания период на основните клинични изпитвания най-важните и често съобщавани нежелани реакции са РСИ (съответно 34,3 % и 40,1 % при ПМС и ППМС) и инфекции (съответно 58,5 % и 72,2 % при ПМС и ППМС) (вж. точка 4.4).

В контролирания период на основните клинични изпитвания са включени общо 2 376 пациенти. От тези пациенти 1 852 са включени във фазата OLE. Всички пациенти са преминали на лечение с окрелизумаб по време на фазата OLE. 1 155 пациенти са завършили фазата OLE, което представлява приблизително 10 години непрекъснато лечение с окрелизумаб (15 515 пациентогодини експозиция) през контролирания период и фазата OLE. Общият профил на безопасност, наблюдаван по време на контролирания период и фазата OLE, остава в съответствие с този, наблюдаван по време на контролирания период.

Профилът на безопасност на Осревус инжекционен разтвор е в съответствие с известния профил на безопасност на интравенозния окрелизумаб по-долу в Таблица 1, с изключение на много честата нежелана реакция РС с инжекцията.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени в контролирания период на основните клинични изпитвания и получени от спонтанни съобщения, са изброени по-долу в Таблица 2. Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас по MedDRA и категории по честота. Честотата е определена като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всеки системо-органен клас, нежеланите лекарствени реакции са представени по реда на намаляваща честота.

Таблица 1: Нежелани реакции

MedDRA Системо-органен клас (СОК)	Много чести	Чести	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища, назофарингит, грип	Синузит, бронхит, орален херпес, гастроентерит, инфекция на дихателните пътища, вирусна инфекция, херпес зостер, конюнктивит, целулит	
Нарушения на кръвта и лимфната система		Неутропения	Неутропения с късно начало ²

MedDRA Системо-органен клас (СОК)	Много чести	Чести	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица, катар	
Изследвания	Понижен имуноглобулин М в кръвта	Понижен имуноглобулин G в кръвта	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Реакции, свързани с инфузията ¹ , реакции, свързани с инжекцията ^{2,3}		

¹ Наблюдавана само в сборните данни за интравенозен ocrelizumab

² Наблюдавана в проучване извън в сборните данни за интравенозен ocrelizumab (свързани с подкожно приложение).

³ Наблюдавани в постмаркетингови условия.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции, свързани с инжекцията

Въз основа на наблюдаваните симптоми РС с инжекцията се категоризират на системни и локални.

В OCARINA II, 118 пациенти (нелекувани с окрелизумаб) са получили първата инжекция от продукта. Най-честите симптоми, съобщавани при системни РС, свързани с инжекцията и локални РС с инжекцията включват: главоболие (2,5 %), гадене (1,7 %), еритема на мястото на инжектиране (29,7 %), болка на мястото на инжектиране (14,4 %), подуване на мястото на инжектиране (8,5 %) и пруритус на мястото на инжектиране (6,8 %). РС с инжекцията се появяват при 48,3 % от тези пациенти след първата инжекция. От 118 пациенти, 11,0 % и 45,8 % от пациентите са имали съответно поне едно събитие на системна РС с инжекцията и локална РС с инжекцията. Сред пациентите с РС с инжекцията по-голямата част от пациентите (82,5 %) са имали РС с инжекцията в рамките на 24 часа след края на инжектирането, за разлика от по време на инжектирането. Всички РС с инжекцията не са сериозни и са с лека (71,9 %) или умерена (28,1 %) тежест. Средната продължителност на РС с инжекцията е 3 дни за системни РС с инжекцията и 4 дни за локални РС с инжекцията. Всички пациенти са се възстановили от РС с инжекцията, от които 26,3 % се нуждаят от симптоматично лечение.

В OCARINA I, 125 пациенти са получили една или повече подкожни инжекции окрелизумаб 1200 mg. От 125 пациенти, които са получили първата инжекция, 16,0 % от пациентите са имали поне едно събитие на системна РС с инжекцията и 64,0 % от пациентите са имали поне едно събитие на локална РС с инжекцията. От 104 пациенти, които са получили втората инжекция, честотата на системната РС с инжекцията и локалната РС с инжекцията намалява съответно до 7,7 % и 37,5 %. Всички РС с инжекцията не са сериозни и всички, с изключение на една РС с инжекцията, са с лека или умерена тежест за първата инжекция. Всички РС с инжекцията не са сериозни и с лека или умерена тежест при втората инжекция. 21,2 % и 17,9 % от пациентите с РС с инжекцията се нуждаят от симптоматично лечение, съответно след първата и втората инжекция.

Интравенозният окрелизумаб е свързан с реакции, свързани с инфузията (РСИ), които също могат да бъдат свързани с освобождаване на цитокини и/или други химични медиатори. РСИ могат да се проявят като пруритус, обрив, уртикария, еритема, дразнене на гърлото, орофарингеална болка, диспнея, фарингеален или ларингеален оток, зачервяване, хипотония, пирексия, умора, главоболие, замаяност, гадене, тахикардия и анафилаксия. Сериозни РСИ, някои изискващи хоспитализация, са съобщавани при употребата на окрелизумаб за интравенозно приложение.

Инфекция

В активно-контролираните изпитвания при ПМС, инфекции възникват при 58,5 % от пациентите, получаващи окрелизумаб за интравенозно приложение, спрямо 52,5 % от пациентите, получаващи интерферон бета 1а. СИ възникват при 1,3 % от пациентите, получаващи окрелизумаб за интравенозно приложение, спрямо 2,9 % от пациентите, получаващи интерферон бета-1а. В плацебо-контролираното изпитване при ППМС, инфекции възникват при 72,2 % от пациентите, получаващи окрелизумаб за интравенозно приложение, спрямо 69,9 % от пациентите, получаващи плацебо. СИ възникват при 6,2 % от пациентите, получаващи окрелизумаб за интравенозно приложение, спрямо 6,7 % от пациентите, получаващи плацебо.

Всички пациенти преминават към окрелизумаб за интравенозно приложение по време на фазата OLE в основните проучванията с интравенозен окрелизумаб, както при ПМС, така и ППМС. По време на фазата OLE при пациенти с ПМС и ППМС общият риск от СИ не се увеличава в сравнение с този, наблюдаван по време на контролирания период. Както е наблюдавано по време на контролирания период, честотата на СИ при пациентите с ППМС остава по-висока от тази, наблюдавана при пациентите с ПМС.

В съответствие с предишния анализ на рисковите фактори за СИ при автоимунни заболявания, различни от МС (вж. точка 4.4), е извършен многовариантен анализ на рисковите фактори за СИ на приблизително 10-годишните данни от кумулативната експозиция от контролирания период и фазата OLE на основните клинични изпитвания. Рисковите фактори за СИ при пациенти с ПМС включват наличие на най-малко 1 съпътстващо заболяване, скорошен клиничен рецидив и скор по Разширената скала за статус на инвалидност (Expanded Disability Status Scale, EDSS) $\geq 6,0$. Рисковите фактори за СИ при пациенти с ППМС включват индекс на телесна маса над 25 kg/m², наличие на най-малко 2 съпътстващи заболявания, EDSS $\geq 6,0$ и IgM < ДГН. Съпътстващите заболявания включват, но не се ограничават до сърдечносъдови, бъбречни заболявания и заболявания на пикочните пътища, предишни инфекции и депресия.

Инфекции на дихателните пътища

Процентът на инфекции на дихателните пътища е по-висок при пациентите, лекувани с окрелизумаб за интравенозно приложение, в сравнение с интерферон бета-1а и плацебо.

В клиничните изпитвания при ПМС 39,9 % от пациентите, лекувани с окрелизумаб за интравенозно приложение, и 33,2% от пациентите, лекувани с интерферон бета-1а, са получили инфекция на горните дихателни пътища и 7,5 % от пациентите, лекувани с окрелизумаб за интравенозно приложение, и 5,2 % от пациентите, лекувани с интерферон бета-1а, са получили инфекция на долните дихателните пътища.

В клиничното изпитване при ППМС 48,8 % от пациентите, лекувани с окрелизумаб за интравенозно приложение, и 42,7 % от пациентите, получаващи плацебо, са получили инфекция на горните дихателни пътища, а 9,9 % от пациентите, лекувани с окрелизумаб за интравенозно приложение, и 9,2 % от пациентите, получаващи плацебо, са получили инфекция на долните дихателните пътища.

Инфекциите на дихателните пътища, съобщавани при пациентите, лекувани с окрелизумаб за интравенозно приложение, са предимно леки до умерени (80 – 90 %).

Херпес

В активно-контролирани (ПМС) клинични изпитвания херпесни инфекции се съобщават по-често при лекувани с окрелизумаб за интравенозно приложение пациенти, отколкото при пациенти, лекувани с интерферон-бета-1а, включително херпес зостер (2,1 % спрямо 1,0 %), херпес симплекс (0,7 % спрямо 0,1 %), орален херпес (3,0 % спрямо 2,2 %), генитален херпес (0,1 % до 0 %) и инфекция с херпес вирус (0,1 % спрямо 0 %). Всички инфекции са леки до умерени по тежест, с изключение на едно събитие степен 3, като пациентите се възстановяват с лечение със стандартни терапии.

В плацебо-контролираното (ППМС) клинично изпитване по-висок процент пациенти с орален херпес (2,7 % спрямо 0,8 %) са наблюдавани в рамките на лечение с окрелизумаб за интравенозно приложение.

Лабораторни отклонения

Имуноглобулини

Лечението с окрелизумаб е довело до понижение на общите имуноглобулини по време на контролирания период на основните клинични изпитвания с окрелизумаб за интравенозно приложение, главно поради намаление на IgM.

Данните от клинични изпитвания от контролирания период и фазата OLE на основните клинични изпитвания показват връзка между понижените нива на IgG (в по-малка степен на IgM или IgA) и повишен риск от сериозни инфекции. При 2,1 % от пациентите с ПМС се наблюдава СИ в период с $\text{IgG} < \text{ДГН}$, а 2,3 % от пациентите с ППМС имат СИ в период с $\text{IgG} < \text{ДГН}$. Разликата в честотата на СИ между пациентите с $\text{IgG} < \text{ДГН}$ в сравнение с пациентите с $\text{IgG} \geq \text{ДГН}$ не се увеличава с течение на времето. Видът, тежестта, латентността, продължителността и изходът от СИ, наблюдавани по време на епизоди с имуноглобулини под ДГН, съответстват на СИ, наблюдавани като цяло при пациенти, лекувани с окрелизумаб по време на контролирания период и фазата OLE. През 10-те години на непрекъснато лечение с окрелизумаб средните нива на IgG при пациентите с ПМС и ППМС остават над ДГН.

Лимфоцити

При ПМС е наблюдавано понижение на лимфоцитите $< \text{ДГН}$ при 20,7% от пациентите, лекувани с окрелизумаб за интравенозно приложение, в сравнение с 32,6% от пациентите, лекувани с интерферон бета-1а. При ППМС, понижение на лимфоцитите $< \text{ДГН}$ е наблюдавано при 26,3% от пациентите, лекувани с окрелизумаб за интравенозно приложение, спрямо 11,7% от пациентите, лекувани с плацебо.

Повечето от тези понижения, съобщени при пациентите, лекувани с окрелизумаб за интравенозно приложение, са с тежест степен 1 ($< \text{ДГН} - 800 \text{ клетки/mm}^3$) и 2 (между 500 и 800 клетки/mm³). Приблизително 1% от пациентите в групата с окрелизумаб за интравенозно приложение имат лимфопения степен 3 (между 200 и 500 клетки/mm³). При нито един от пациентите не се съобщава лимфопения степен 4 ($< 200 \text{ клетки/mm}^3$).

Повишена честота на СИ е наблюдавана по време на епизоди на потвърдено намаляване на общия брой на лимфоцитите при пациенти, лекувани с окрелизумаб за интравенозно приложение. Броят на СИ е твърде нисък, за да се направят категорични заключения.

Неутрофили

В активно-контролирания (ПМС) период на лечение е наблюдавано понижение на неутрофилите $< \text{ДГН}$ при 14,7% от пациентите, лекувани с окрелизумаб за интравенозно приложение, в сравнение с 40,9% от пациентите, лекувани с интерферон бета-1а. В плацебо-контролираното (ППМС) клинично изпитване процентът на пациенти, лекувани с окрелизумаб

за интравенозно приложение, с намален брой неутрофили е по-висок (12,9%) отколкото при пациентите с плацебо (10,0%); сред тях по-висок процент пациенти (4,3%) в групата с окрелизумаб за интравенозно приложение имат неутропения степен 2 или по-голяма спрямо 1,3% в групата с плацебо; приблизително 1% от пациентите в групата с окрелизумаб за интравенозно приложение имат неутропения степен 4 спрямо 0% в групата с плацебо.

В повечето случаи понижението на неутрофилите е преходно (наблюдавано само веднъж за даден пациент, лекуван с окрелизумаб) и е с тежест степен 1 (между < ДГН и 1 500 клетки/mm³) и 2 (между 1 000 и 1 500 клетки/mm³). Като цяло, приблизително 1% от пациентите в групата с окрелизумаб за интравенозно приложение са получили неутропения степен 3 или 4. При един пациент с неутропения степен 3 (между 500 и 1 000 клетки/mm³) и един пациент с неутропения степен 4 (< 500 клетки/mm³) се е наложило специфично лечение с гранулоцит-колониостимулиращ фактор, като те са останали на лечение с окрелизумаб след епизода. Неутропения може да възникне няколко месеца след приложението на окрелизумаб (вж. точка 4.4).

Други

Един пациент, получил 2 000 mg окрелизумаб за интравенозно приложение, е починал от синдром на системен възпалителен отговор (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) с неизвестна етиология, след изследване с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) 12 седмици след последната инфузия. Възможно е анафилактична реакция към контрастното средство при ЯМР, съдържащо гадолиний, да е допринесла за развитието на SIRS.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция **чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Има ограничен опит от клинични изпитвания с дози, по-високи от разрешената доза окрелизумаб. Най-високата изследвана досега доза при пациенти с МС е 2 000 mg, прилагана като две интравенозни инфузии от 1 000 mg на интервал от 2 седмици (изпитване фаза II за установяване на доза при ППМС) и 1200 mg, приложени като подкожна инжекция (фаза Ib проучване за определяне на дозата). Нежеланите реакции съответстват на профила на безопасност основните клинични изпитвания.

Няма специфичен антидот в случай на предозиране. Инжектирането трябва да се прекъсне незабавно и пациентът да се наблюдава за РС с инжекцията (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, моноклонални антитела, АТС код: L04AG08.

Механизъм на действие

Окрелизумаб е рекомбинантно хуманизирано моноклонално антитяло, което селективно таргетира CD20-експресиращите В-клетки.

CD20 е клетъчен повърхностен антиген, който се намира върху пре-В-клетките, зрелите В-клетки и паметовите В-клетки, но не се експресираща върху лимфоидни стволови клетки и плазмоцити.

Точните механизми, чрез които се осъществяват терапевтичните клинични ефекти на окрелизумаб при МС, не са напълно изяснени, но се приема, че включват имуномодулация посредством намаление на броя и функцията на CD20-експресиращите В-клетки. След свързване с клетъчната повърхност окрелизумаб селективно изчерпва CD20-експресиращите В-клетки посредством антитяло-зависима клетъчна фагоцитоза (ADCP), антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност (ADCC), комплемент-зависима цитотоксичност (CDC) и апоптоза. Капацитетът за възстановяване на В-клетките и съществуващият преди това хуморален имунитет се запазват. Освен това, вроденият имунитет и общият брой Т-клетки не се засягат.

Окрелизумаб за подкожно приложение съдържа рекомбинантна човешка хиалуронидаза (гНuPH20), ензим, използван за подобряване на степента на дисперсия и абсорбцията на активни вещества, включени в една лекарствена форма, когато се прилагат подкожно.

Фармакодинамични ефекти

Лечението с окрелизумаб води до бързо изчерпване на CD19+ В-клетките в кръвта към 14-тия ден след лечение (първа времева точка на оценка) като очакван фармакологичен ефект. Това се поддържа през целия период на лечение с окрелизумаб за интравенозно приложение. За преброяване на В-клетки се използва CD19, защото наличието на окрелизумаб възпрепятства разпознаването на CD20 от теста.

В изпитванията фаза III, между всяка доза окрелизумаб за интравенозно приложение до 5% от пациентите показват възстановяване на В-клетките (> ДГН или изходните стойности) най-малко в една времева точка. Степента и продължителността на изчерпване на В-клетките са сходни в клиничните изпитвания при ППМС и ПМС.

Най-продължителното време на проследяване след последната интравенозна инфузия (изпитване фаза II WA21493, N = 51) показва, че медианата на времето до възстановяване на В-клетките (връщане към изходните стойности/ДГН, което настъпи първо) е 72 седмици (граница 27 – 175 седмици). При 90% от всички пациенти В-клетките се възстановяват до ДГН или изходните стойности приблизително две и половина години след последната инфузия.

Клинична ефикасност и безопасност

Лекарствена форма за подкожно приложение

OCARINA II

Проучване CN42097 (OCARINA II) е многоцентрово, рандомизирано, отворено, изпитване с паралелни рамена, проведено за оценка на фармакокинетиката, фармакодинамиката, безопасността, имуногенността, радиологичните и клиничните ефекти на окрелизумаб за подкожно приложение в сравнение с окрелизумаб за интравенозно приложение при пациенти с ПМС или ППМС. OCARINA II е предназначена да демонстрира не по-малка ефикасност на лечението с окрелизумаб за подкожно приложение спрямо окрелизумаб за интравенозно приложение въз основа на фармакокинетичната първична крайна точка, която е площ под кривата плазмена концентрация/време (AUC) до седмица 12 след инжектиране/инфузия (AUC_{w1-12}).

Общо 236 пациенти с ПМС или ППМС (213 пациенти с ПМС, 23 пациенти с ППМС) са рандомизирани в съотношение 1:1 към рамо с подкожно или рамо с интравенозно приложение. По време на контролирания период (ден 0 до седмица 24) пациентите получават или една подкожна инжекция с 920 mg в Ден 1 на проучването, или две интравенозни инфузии с 300 mg в Ден 1 и 14 от проучването. След контролирания период всички пациенти са имали възможност да получават допълнително подкожни инжекции с 920 mg окрелизумаб на седмици

24 и 48 (доза 2 и 3, съответно). Пациентите са изключени, ако са имали предишно лечение с анти-CD20 антитела през последните 24 месеца, включително окрелизумаб.

Пациентите са на възраст 18-65 години с EDSS между 0 до 6,5 при скрининга. Демографските данни са сходни и изходните характеристики са добре балансирани в двете групи на лечение. Средната възраст е 39,9 години в рамото на подкожно приложение и 40,0 години в рамото на интравенозно приложение. 34,7% от пациентите са мъже в рамото с подкожно приложение и 40,7% от пациентите са мъже в рамото с интравенозно приложение. Средната продължителност/медианата на продължителността от диагностицирането на МС е 5,70/3,10 години в рамото с подкожно приложение и 4,78/2,35 години в рамото с интравенозно приложение.

Демонстрирана е не по-малка ефикасност на експозицията на окрелизумаб след приложение на 920 mg подкожно окрелизумаб в сравнение с 600 mg интравенозен окрелизумаб въз основа на фармакокинетичната първична крайна точка, AUC до седмица 12 (AUC_{w1-12}) след инжектиране (вж. точка 5.2).

Лекарствена форма за интравенозно приложение

Пристъпни форми на множествена склероза (ПМС)

Ефикасността и безопасността на окрелизумаб са оценени в две рандомизирани, двойнослепи, двойномаскирани, контролирани с активен сравнителен продукт клинични изпитвания (WA21092 и WA21093) с идентичен дизайн при пациенти с пристъпни форми на МС (в съответствие с критериите на McDonald 2010) и данни за активност на заболяването (определена на базата на клинични или образни характеристики) през предходните две години. Дизайнът на изпитването и изходните характеристики на проучваната популация са обобщени в Таблица 2.

Демографските и изходните характеристики са добре балансирани в двете групи на лечение. На пациентите, получаващи окрелизумаб (Група А), са прилагани 600 mg през 6 месеца (Доза 1 като 2 x 300 mg интравенозни инфузии, приложени през 2 седмици, а последващите дози са прилагани като единична интравенозна инфузия 600 mg). На пациентите в Група В е прилаган интерферон бета-1a 44 mcg чрез подкожна инжекция 3 пъти на седмица.

Таблица 2: Дизайн на изпитването, демографски и изходни характеристики

	Изпитване 1		Изпитване 2	
Име на изпитването	WA21092 (OPERA I) (n = 821)		WA21093 (OPERA II) (n = 835)	
Дизайн на изпитването				
Проучвана популация	Пациенти с пристъпни форми на МС			
Анамнеза на заболяването при скриниране	Най-малко два пристъпа в рамките на предшестващите две години или един пристъп в рамките на предшестващата година; EDSS* между 0 и 5,5 включително			
Продължителност на изпитването	2 години			
Групи на лечение	Група А: окрелизумаб 600 mg Група В: интерферон бета-1a 44 mcg s.c. (IFN)			
Изходни характеристики	Окрелизумаб 600 mg (n = 410)	IFN 44 mcg (n = 411)	Окрелизумаб 600 mg (n = 417)	IFN 44 mcg (n = 418)

	Изпитване 1		Изпитване 2	
Име на изпитването	WA21092 (OPERA I) (n = 821)		WA21093 (OPERA II) (n = 835)	
Средна възраст (години)	37,1	36,9	37,2	37,4
Възрастови граници (години) при включване	18 - 56	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Разпределение по пол (% мъже/% жени)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Средна/медиана на продължителност на заболяването от диагностицирането (години)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Пациенти, нелекувани с БМТ (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Среден брой пристъпи през последната година	1,31	1,33	1,32	1,34
Процент пациенти с Gd- усилващи се T1 лезии	42,5	38,1	39,0	41,4
Среден EDSS скор*	2,82	2,71	2,73	2,79

* Разширена скала за статуса на инвалидизиране (Expanded Disability Status Scale)

** Пациенти, които не са подлагани на терапия за модифициране на заболяването 2 години преди рандомизирането.

Основните клинични резултати и резултатите от ЯМР за ефикасност са представени в Таблица 3 и Фигура 1.

Резултатите от тези изпитвания показват, че окрелизумаб значимо потиска пристъпите, субклиничната активност на заболяването, измерена чрез ЯМР, и прогресията на заболяването в сравнение с интерферон бета-1a 44 mcg подкожно.

Таблица 3: Основни клинични и ЯМР крайни точки от изпитвания WA21092 и WA21093 (ПМС)

Крайни точки	Изпитване 1: WA21092 (OPERA I)		Изпитване 2: WA21093 (OPERA II)	
	Окрелизумаб 600 mg (n = 410)	IFN 44 mcg (n = 411)	Ocrelizumab 600 mg (n=417)	Окрелизумаб 600 mg (n = 418)
Клинични крайни точки				
Честота на пристъпите на годишна база (Annualised Relapse Относително намаление	0,156	0,292	0,155	0,156
	46% (p < 0,0001)		47% (p < 0,0001)	
Процент пациенти с потвърдена прогресия на инвалидността на 12-та седмица ³ Намаление на риска (Сборен анализ ¹) Намаление на риска (Отделни изпитвания ²)	9,8% Окрелизумаб спрямо 15,2% IFN			
	40% (p = 0,0006) ⁷			
	43% (p = 0,0139) ⁷		37% (p = 0,0169) ⁷	
Процент пациенти с потвърдена прогресия на инвалидността на 24-та седмица (CDP) ³ Намаление на риска (Сборен анализ ¹) Намаление на риска (Отделни изпитвания ²)	7,6% Окрелизумаб спрямо 12,0 % IFN			
	40% (p = 0,0025) ⁷			
	43% (p = 0,0278) ⁷		37% (p = 0,0370) ⁷	
Процент пациенти с най-малко 12 седмици на потвърдено подобрене на инвалидността ⁴ Относително повишение (Сборен анализ ¹) Относително повишение (Отделни изпитвания ²)	20,7% Окрелизумаб спрямо 15,6% IFN			
	33% (p = 0,0194)			
	61% (p = 0,0106)		14% (p = 0,4019)	
Процент пациенти без пристъп след 96 седмици ²	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
	(p < 0,0001)		(p < 0,0001)	
Процент пациенти без данни за активност на заболяването (No Evidence of Disease Activity, NEDA) ⁵ Относително повишение ²	48%	29%	48%	25%
	64% (p < 0,0001)		89% (p < 0,0001)	
ЯМР крайни точки				
Среден брой Gd-усилващи се T1 лезии на ЯМР Относително намаление	0,016	0,286	0,021	0,416
	94% (p < 0,0001)		95% (p < 0,0001)	
Среден брой нови и/или увеличаващи се T2 хиперинтензни Относително намаление	0,323	1,413	0,325	1,904
	77% (p < 0,0001)		83% (p < 0,0001)	
Процентна промяна в мозъчния обем от Седмица 24 до Седмица 96 Относително намаление на загубата на мозъчен обем	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
	22,8% (p = 0,0042) ⁶		14,9% (p = 0,0900)	

¹ Сборни проспективни данни от Проучване 1 и 2

² Непотвърдителен анализ на р-стойности; не е част от предварително определената йерархия на тестване

³ CDP е определена като повишение $\geq 1,0$ точка от изходния скор по Разширена скала за статуса на инвалидизиране (EDSS) при пациенти с изходен скор 5,5 или по-нисък или $\geq 0,5$, когато изходният скор е $> 5,5$, изчисления по Kaplan-Meier на Седмица 96

⁴ Определено като понижение $\geq 1,0$ точка от изходния EDSS скор при пациенти с изходен EDSS скор ≥ 2 и $\leq 5,5$ или $\geq 0,5$, когато изходният скор е $> 5,5$. Пациенти с изходен скор < 2 не са включвани в анализа.

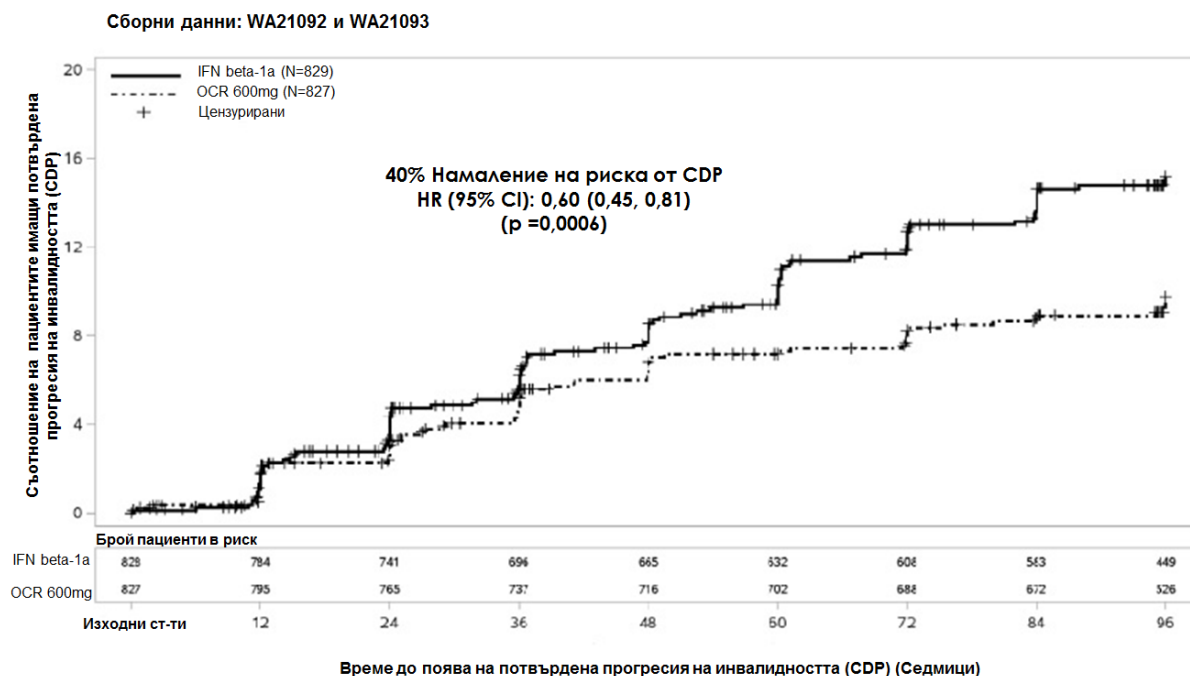
⁵ NEDA, определена като липса на определените по протокол пристъпи, 12-седмична потвърдена прогресия на инвалидността (Confirmed Disability Progression, CDP) и каквато и да е ЯМР активност (Gd-усилващи се T1 лезии или нови или увеличаващи се T2 лезии) по време на цялото 96-седмично лечение. Експлораторният резултат се основава на пълната ИТТ популация.

⁶ Непотвърдителни р-стойности; йерархичната процедура на тестване е прекратена преди достигането на крайната точка.

⁷ Log-rank тест

⁸ Потвърдени пристъпи (придружени от клинично значима промяна в EDSS)

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за време до поява на потвърдена прогресия на инвалидността, поддържана за най-малко 12 седмици, като началното събитие на неврологично влошаване е настъпило по време на двойнослепия период на лечение (сборна WA21092 и WA21093 ITT популация)*



*Предварително определен сборен анализ на WA21092 и WA21093

Резултатите от предварително определените сборни анализи на времето до CDP, поддържани в продължение на най-малко 12 седмици (40% намаление на риска за окрелизумаб в сравнение с интерферон бета-1а ($p = 0,0006$), съответстват във висока степен на резултатите, поддържани за най-малко 24 седмици (40% намаление на риска за окрелизумаб в сравнение с интерферон бета-1а, $p = 0,0025$).

Изпитванията включват пациенти с активно заболяване. Те включват както нелекувани дотогава пациенти с активно заболяване, така и лекувани преди това пациенти с недостатъчен отговор, определено на базата на клинични или образни характеристики. Анализ на популации пациенти с различаваща се активност на заболяването на изходно ниво, включително активно и високоактивно заболяване, показват, че ефикасността на окрелизумаб по отношение на ARR и 12-седмичната CDP съответства на ефикасността в общата популация.

Първично прогресираща множествена склероза (ППМС)

Ефикасността и безопасността на окрелизумаб също са оценени в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване при пациенти с първично прогресираща МС (проучване WA25046), които са били в ранен стадий на заболяването според основните критерии за включване, т.е.: на възраст 18- 55 години, включително; EDSS при скрининг от 3,0 до 6,5 точки; продължителност на заболяването от началото на симптомите на МС по-малко от 10 години при пациенти с EDSS при скрининг $\leq 5,0$ или по-малко от 15 години при пациенти с EDSS при скрининг $> 5,0$. По отношение на активността на заболяването характеристиките, характерни за възпалителна активност, дори при прогресираща МС, могат да бъдат свързани с изображения (т.е. T1 Gd-усилващи лезии и/или активни [нови или увеличаващи се] T2 лезии). Доказателствата за ЯМР трябва да се използват за потвърждаване на възпалителната активност

при всички пациенти. Пациенти на възраст над 55 години не са изследвани. Дизайнът на изследването и основните характеристики на изследваната популация са представени в Таблица 4.

Демографските и изходните характеристики са добре балансирани в двете групи на лечение. ЯМР на черепа показва образни характеристики, характерни за възпалителна активност чрез T1 Gd усилващи лезии или T2 лезии.

По време на проучването фаза III ППМС, пациентите получават 600 mg окрелизумаб на всеки 6 месеца като две инфузии от 300 mg, приложени през две седмици през целия период на лечение. Инфузиите от 600 mg при ПМС и инфузиите на 2 x 300 mg при ППМС показват стабилни ФК/ФД профили. Профилите на РСИ на инфузия също са подобни, независимо дали дозата от 600 mg е приложена като единична инфузия от 600 mg или като две инфузии от 300 mg, през две седмици (вижте точки 4.8 и 5.2), но поради повечето инфузии като цяло по схемата 2 x 300 mg общият брой на РСИ е по-голям. Поради това, след Доза 1 се препоръчва окрелизумаб да се прилага чрез единична инфузия на 600 mg (вж. точка 4.2), за да се намали общият брой на инфузиите (с едновременно експозиция на профилактичен метилпреднизолон и антихистамин) и реакциите, свързани с инфузията.

Таблица 4: Дизайн на изпитването, демографски и изходни характеристики за изпитване WA25046.

Име на изпитването	Изпитване WA25046 ORATORIO (n = 732)	
Дизайн на изпитването		
Проучвана популация	Пациенти с първично прогресираща форма на МС	
Продължителност на изпитването	В зависимост от събитията (Най-малко 120 седмици и 253 събития на потвърдена прогресия на инвалидността) (Медиана на време на проследяване: Окрелизумаб 3,0 години, Плацебо 2,8 години)	
Анамнеза на заболяването при скрининга	Възраст 18-55 години, EDSS от 3,0 до 6,5	
Групи на лечение	Група А: Ocrevus 600 mg Група В: Плацебо, при рандомизиране 2:1	
Изходни характеристики	Окрелизумаб 600 mg (n = 488)	Плацебо (n = 244)
Средна възраст (години)	44,7	44,4
Възрастови граници (години) при включване	20 - 56	18 - 56
Разпределение по пол (% мъже/% жени)	51,4/48,6	49,2/50,8
Средна/ медиана на продължителност на заболяването от диагностицирането на ППМС (години)	2,9/1,6	2,8/1,3
Среден EDSS скор	4,7	4,7

Основните клинични резултати и резултатите от ЯМР за ефикасност са представени в Таблица 5 и Фигура 2.

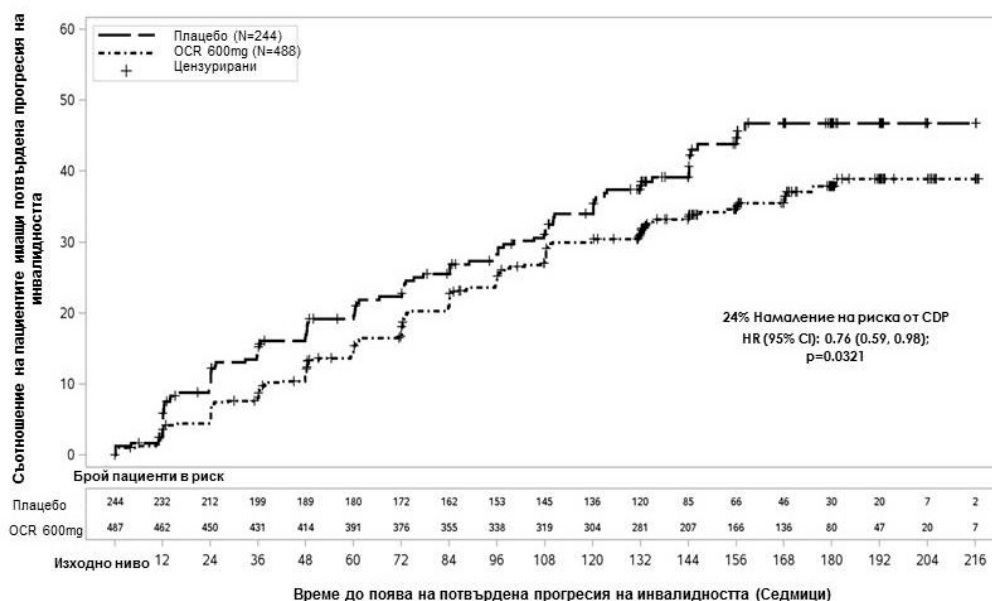
Резултатите от това изпитване показват, че окрелизумаб значимо забавя прогресията на заболяването и намалява влошаването на скоростта на ходене в сравнение с плацебо.

Таблица 5: Основни клинични и ЯМР крайни точки от изпитване WA25046 (ППМС)

	Изпитване 3	
Крайни точки	WA25046 (Oratorio)	
	Окрелизумаб 600 mg (n = 488)	Placebo (n=244)
Клинични крайни точки		
Първична крайна точка за ефикасност Процент пациенти с 12-седмична потвърдена прогресия на инвалидност ¹ (първична крайна точка) Намаление на риска	30,2%	34,0%
	24% (p = 0,0321)	
Процент пациенти с 24-седмична потвърдена прогресия на инвалидност ¹ Намаление на риска	28,3%	32,7%
	25% (p = 0,0365)	
Процентна промяна в изминаване на разстоянието от 25 фута за зададено време (Timed 25-Foot Walk) от изходно ниво до Седмица 120 Относително намаление на скоростта на прогресия на времето на ходене	38,9	55,1
	29,4% (p = 0,0404)	
Крайни точки, свързани с ЯМР		
Процентна промяна в обема на T2 хиперинтензните лезии от изходно ниво до Седмица 120	-3,4	7,4
	(p < 0,0001)	
Процентна промяна в мозъчния обем от Седмица 24 до Седмица 120 Относително намаление на степента на загуба на мозъчен обем	-0,902	-1,093
	17,5% (p = 0,0206)	

¹ Определено като понижение $\geq 1,0$ точка от изходния EDSS скор при пациенти с изходен EDSS скор 5,5 или по-нисък или $\geq 0,5$, когато изходният скор е $> 5,5$, изчисления по Kaplan-Meier на Седмица 120.

Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier за време до поява на потвърдена прогресия на инвалидността, поддържана за най-малко 12 седмици, като началното събитие на неврологично влошаване е настъпило по време на двойнослепия период на лечение (WA25046 ITT популация)*



* Всички пациенти в този анализ са проследявани най-малко 120 седмици. Първичният анализ се основава на всички натрупани събития.

Предварително определен анализ по подгрупи на първичната крайна точка, без сила за доказване на статистическа значимост, показва, че пациентите, които са по-млади или които имат Gd-усилващи се T1 лезии на изходно ниво, получават повече полза от лечението отколкото пациентите, които са по-възрастни или нямат Gd-усилващи се T1 лезии (≤ 45 години: HR 0,64 [0,45, 0,92], > 45 години: HR 0,88 [0,62, 1,26], с Gd-усилващи се T1 лезии на изходно ниво: HR 0,65 [0,40-1,06], без Gd-усилващи се T1 лезии на изходно ниво: HR 0,84 [0,62-1,13]).

Освен това, *post hoc* анализите показват, че по-младите пациенти с Gd-усилващи се T1 лезии на изходно ниво получават по-добър ефект от лечението (≤ 45 години: HR 0,52 [0,27-1,00]; ≤ 46 години [медиана на възрастта в изпитването WA25046]; HR 0,48 [0,25-0,92]; < 51 години: HR 0,53 [0,31-0,89]).

Проведени са *post hoc* анализи в удължения контролиран период (Extended Controlled Period, ECP), който включва двойносляпо лечение и приблизително 9 допълнителни месеца контролирано проследяване преди продължаване в откритото продължение (Open-Label Extension, OLE) или до оттегляне от лечение в проучването. Процентът пациенти с 24-седмична потвърдена прогресия на инвалидност (Confirmed Disability Progression, CDP) със скор EDSS $\geq 7,0$ (24-седмична CDP със скор EDSS $\geq 7,0$, време до инвалиден стол) е 9,1% в групата с плацебо спрямо 4,8% в групата с окрелизумаб на седмица 144; резултатът е 47% намаление на риска за времето до инвалиден стол (HR 0,53, [0,31, 0,92]) по време на ECP. Тъй като тези резултати по същество са експлораторни и включват данни след разслепяването, те трябва да се интерпретират внимателно.

Имуногенност

Подкожна форма

В проучванията OCARINA I и OCARINA II нито един пациент не е имал образували се по време на лечението антилекарствени антитела (АЛА) срещу окрелизумаб. Пациентите в OCARINA II са тествани на изходното ниво и на всеки 6 месеца след лечението за

продължителността на изпитването за АЛА. Следователно преходно наличните АЛА може да не бъдат открити между оценените времеви точки.

Честотата на възникващите по време на лечението антитела срещу rHuPH20 (хиалуронидаза) при пациенти, лекувани с окрелизумаб за подкожно приложение в OCARINA I, е 2,3% (3/132). Нито един пациент от OCARINA II не е имал анти-rHuPH20 антитела, възникнали по време на лечението.

Интравенозна форма

Пациентите в клиничните изпитвания при МС (WA21092, WA21093 и WA25046) са изследвани в множество времеви точки (на изходно ниво и през 6 месеца след лечението през цялата продължителност на клиничното изпитване) за антилекарствени антитела (АЛА). От 1 311 пациенти, лекувани с окрелизумаб, 12 (~1%) са положителни за АЛА, появяващи се в хода на лечението, от които 2 пациенти са положителни за неутрализиращи антитела. Ефектът на АЛА, появяващи се в хода на лечението, върху безопасността и ефикасността не може да се оцени поради ниската честота на АЛА, свързани с окрелизумаб.

Имунизации

В едно рандомизирано открито проучване при пациенти с ПМС (N = 102) процентът на пациентите с положителен отговор към ваксина срещу тетанус 8 седмици след ваксинирането е 23,9% в групата с окрелизумаб за интравенозно приложение в сравнение с 54,5% в контролната група (без болест-модифицираща терапия, с изключение на интерферон-бета). Средното геометрично на титрите на специфичните антитела срещу тетаничен токсин след 8 седмици е съответно 3,74 и 9,81 IU/ml. Положителен отговор към ≥ 5 серотипа в 23-PPV 4 седмици след ваксинирането е 71,6% в групата с окрелизумаб за интравенозно приложение и 100% в контролната група. При пациентите, лекувани с окрелизумаб, бустер ваксина (13-PCV), приложена 4 седмици след 23-PPV, не повишава изразено отговора към 12 серотипа, общи и за 23-PPV. Процентът на пациентите със серопротективни титри срещу пет грипни щама варира от 20,0 - 60,0% и 16,7 - 43,8% преди ваксинацията и от 55,6 - 80,0% и 75,0 - 97,0% 4 седмици след ваксинацията съответно при пациентите, лекувани с окрелизумаб за интравенозно приложение, и в контролната група. Вижте точки 4.4 и 4.5.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарства отлага задължението за предоставяне на резултатите от изпитванията с Ocrevus в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечението на множествена склероза. Вижте точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на окрелизумаб в изпитванията при МС се описва чрез двукомпартиментен модел със зависимост от времето клирънс и с ФК показатели, типични за IgG1 моноклонално антитяло.

След подкожно приложение на 920 mg окрелизумаб прогнозната средна експозиция (AUC за 24-седмичен интервал на прилагане) е 3730 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{ден}$. Демонстрирано е, чрез фармакокинетичната първична крайна точка в OCARINA II, AUC_{w1-12} , че след подкожно приложение на 920 mg окрелизумаб не е по-малко ефикасен от 600 mg окрелизумаб, приложен интравенозно. Средното геометрично съотношение на AUC_{w1-12} е 1,29 (90% CI: 1,23–1,35).

Абсорбция

Изчислената бионаличност след подкожно приложение на 920 mg окрелизумаб е 81%. Средната C_{max} е 132 $\mu\text{g/ml}$ и t_{max} се достига след приблизително 4 дни (диапазон 2-13 дни).

Разпределение

Според популационните фармакокинетични изчисления централният обем на разпределение е 2,78 l. Периферният обем и интеркомпартиментният клирънс се изчисляват на 2,68 l и 0,294 l/ден.

Биотрансформация

Метаболизмът на окрелизумаб не е проучван директно, тъй като антителата се елиминират главно чрез катаболизъм (т.е. разграждане до пептиди и аминокиселини).

Елиминиране

Постоянният клирънс се изчислява на 0,17 l/ден, а началният зависим от времето клирънс на 0,0489 l/ден, който намалява при полуживот 33 седмици. Терминалният елиминационен полуживот на окрелизумаб е 26 дни.

Специални популации

Педиатрична популация

Не са провеждани изпитвания за изследване на фармакокинетиката на окрелизумаб при деца и юноши на възраст по-малко от 18 години.

Старческа възраст

Няма специални ФК изпитвания на окрелизумаб при пациенти ≥ 55 години, поради ограничения клиничен опит (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Не е провеждано формално фармакокинетично изпитване. Пациенти с леко бъбречно увреждане са включвани в клиничните изпитвания и не е наблюдавана промяна във фармакокинетиката на окрелизумаб при тези пациенти. Няма ФК информация при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не е провеждано формално фармакокинетично изпитване. Пациенти с леко чернодробно увреждане са включвани в клиничните изпитвания и не е наблюдавана промяна във фармакокинетиката при тези пациенти. Няма ФК информация при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората въз основа на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и ембрио-фетално развитие. Не са провеждани проучвания нито за канцерогенност, нито за мутагенност с окрелизумаб.

В две проучвания за пре- и постнатално развитие при дългоопашати макаци интравенозното приложение на окрелизумаб от 20-тия гестационния ден до поне раждането е свързано с гломеруллопатия, образуване на лимфоидни фоликули в костния мозък, лимфоплазмоцитно възпаление на бъбреците и намалено тегло на тестисите в потомството. Дозите на майката, прилагани в тези проучвания, са довели до максимални средни серумни концентрации (C_{max}), които са били 4,5 до 21 пъти над тези, очаквани в клиничните условия.

Отбелязани са пет случая на смъртност при новородени – един се отдава на слабост поради преждевременно раждане, придружена от опортюнистична бактериална инфекция, един вследствие на инфекциозен менингоенцефалит, засягащ малкия мозък на новородено от майка с активна бактериална инфекция (мастит), а три с доказателства за жълтеница и чернодробно увреждане с подозирана вирусна етиология, вероятно полиомавирус. Възможно е ходът на тези пет потвърдени или подозирани инфекции да е повлиян от В-клетъчно изчерпване. Установено е, че новороденото потомство на животни с експозиция на окрелизумаб има изчерпани В-клетъчни популации по време на постнаталната фаза.

Хиалуронидаза

Неклиничните данни за рекомбинантна човешка хиалуронидаза не показват наличие на особен риск въз основа на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, включително фармакологични крайни точки за безопасност.

Хиалуронидазата (гНuPH20) се намира в повечето тъкани на човешкото тяло. Подкожното приложение на окрелизумаб с хиалуронидаза се понася добре при плъхове и мини прасета при проучвания за локална поносимост.

Репродуктивни токсикологични проучвания с гНuPH20 показват наличие на токсичност при мишки, без ниво на ефект >1100 пъти по-високо от предложената клинична доза, но без доказателства за тератогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Рекомбинантна човешка хиалуронидаза (гНuPH20)
Натриев ацетат трихидрат (Е 262)
Ледена оцетна киселина
 α,α -трехалоза дихидрат
Полисорбат 20 (Е 432)
L-метионин
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Липсват проучвания за съвместимост, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

2 години

Приготвена спринцовка

- Доказана е химическа и физическа стабилност по време на употреба за 30 дни при 2 °C до 8 °C и допълнително за 8 часа незащитен от светлина при ≤ 30 °C.
- От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно след прехвърлянето му от флакона в спринцовката. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не са повече от 24 часа при 2 °C до 8 °C, освен ако подготовката не е извършена при са контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява. Да не се разклаща.

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

Ако е необходимо, неотвореният флакон може да се съхранява извън хладилник при температура $\leq 25^{\circ}\text{C}$ до 12 часа.

Флаконите могат да бъдат извадени и поставени обратно в хладилника, така че общото комбинирано време извън хладилника на неотворения флакон да не надвишава 12 часа при $\leq 25^{\circ}\text{C}$.

За условията на съхранение след приготвяне на спринцовката, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

23 ml инжекционен разтвор във флакон (безцветно стъкло тип I).

Опаковка с 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Лекарственият продукт трябва да се провери визуално, за да се гарантира, че няма частици или промяна в цвета преди приложение.

Лекарственият продукт е само за еднократна употреба и трябва да бъде приготвен от медицински специалист с помощта на асептична техника.

Не са наблюдавани несъвместимости между този лекарствен продукт и полипропилен (PP), поликарбонат (PC), полиетилен (PE), поливинилхлорид (PVC), полиуретан (PUR) и неръждаема стомана.

Подготовка на спринцовката

- Преди употреба флаконът трябва да се извади от хладилника, за да може разтворът да достигне стайна температура.
- Изтеглете цялото съдържание на инжекционния разтвор Osgrevus от флакона със спринцовка и трансферна игла (препоръчва се 21G).
- Отстранете трансферната игла и прикрепете набор за подкожна инфузия (напр. с крила/тип „Бътърфлай“), снабден с 24 – 26G игла за инжектиране. Използвайте за приложение набор за подкожна инфузия с остатъчен обем на задържане, който НЕ надвишава 0,8 ml.
- Заредете системата за подкожна инфузия с инжекционния разтвор, за да елиминирате въздуха от системата и спрете, преди течността да достигне иглата.
- Уверете се, че спринцовката съдържа точно 23 ml от разтвора, след като заредите и изхвърлите излишния обем от спринцовката.
- Приложете незабавно, за да избегнете запушване на иглата. Не съхранявайте готовата спринцовка, която е била прикрепена към вече заредения комплект за подкожна инфузия.

Ако дозата не се приложи незабавно, вижте "Съхранение на спринцовката" по-долу.

Съхранение на спринцовката

- Ако дозата не трябва да се приложи незабавно, използвайте асептична техника, за да изтеглите цялото съдържание на инжекционния разтвор Ostevus от флакона в спринцовката, като имате предвид обема на дозата (23 ml) и обема за зареждане на набора за подкожна инфузия. Сменете трансферната игла с капачка за затваряне на спринцовката. Не прикрепяйте набора за подкожна инфузия при съхранение.
- Ако спринцовката е съхранявана в хладилник, оставете спринцовката да достигне стайна температура преди приложение.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1231/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 8 януари 2018 г.
Дата на последно подновяване: 21 септември 2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
САЩ

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Whylen
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Осревус 300 mg концентрат за инфузионен разтвор
окрелизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 300 mg окрелизумаб в 10 ml (30 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев ацетат трихидрат
Ледена оцетна киселина
Трехалоза дихидрат
Полисорбат 20
Вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
300 mg/10 ml
1 флакон
2 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
За интравенозно приложение след разреждане
Да не се разклаща флаконът

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте флакона във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина

Съхранявайте флаконите във външната картонена кутия, за да се предпазят от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1231/001 опаковка с 1 флакон

EU/1/17/1231/002 опаковка с 2 флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Осcrevus 300 mg концентрат за инфузионен разтвор
окрелизумаб
i.v. след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

300 mg/10 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Осревус 920 mg инжекционен разтвор
окрелизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 920 mg окрелизумаб в 23 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Също съдържа рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20), натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина, α , α -трехалоза дихридат, полисорбат 20, L-метионин, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
920 mg/23ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за подкожно приложение.
Не разклащайте флакона.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Съхранявайте флакона във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1231/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Осcrevus 920 mg ижекциионен разтвор
окрелизумаб
Само за подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

920 mg/23 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Ocrevus 300 mg концентрат за инфузионен разтвор окрелизумаб (ocrelizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви се приложи това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ocrevus и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Ocrevus
3. Как се прилага Ocrevus
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ocrevus
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ocrevus и за какво се използва

Какво представлява Ocrevus

Ocrevus съдържа активното вещество окрелизумаб. Това е вид белтък, наречен „моноклонално антитяло“. Антителата действат като се прикръпват към специфични мишени в организма.

За какво се използва Ocrevus

Ocrevus се използва за лечение на възрастни с:

- пристъпни форми на множествена склероза (ПМС)
- ранна първично прогресираща множествена склероза (ППМС)

Какво представлява множествената склероза

Множествената склероза (МС) засяга централната нервна система, особено нервите в мозъка и гръбначния мозък. При МС Вашата имунна система (защитна система на организма) функционира неправилно и атакува защитния слой (наречен „миелинова обвивка“) на нервните влакна, предизвиквайки възпаление. Разграждането на миелиновата обвивка не позволява на нервите да работят правилно.

Симптомите на МС зависят от това коя част от централната нервна система е засегната и може да включват проблеми с ходенето и равновесието, слабост, скованост, двойно виждане и замъгляване на зрението, лоша координация и проблеми с пикочния мехур.

- **При пристъпните форми на МС** пациентът получава повтарящи се пристъпи (рецидиви). Симптомите може да се появят изведнъж, в рамките на няколко часа или бавно в продължение на няколко дни. Симптомите изчезват или се подобряват между пристъпите, но увреждането може да се натрупа и да доведе до трайна инвалидност.
- **При първично прогресиращата МС** симптомите обикновено продължават да се влошават от началото на заболяването.

Как действа Ocrevus

Ocrevus се прикрепва към специфични В-клетки, които представляват вид бели кръвни клетки, които са част от имунната система и играят роля при МС. Ocrevus се насочва и отстранява тези специфични В-клетки. Това намалява възпалението и атаките към миелиновата обвивка, намалява възможността от получаване на пристъп и забавя прогресията на заболяването.

- **При пристъпните форми на МС (ПМС)** Ocrevus помага за значимо намаляване на броя на пристъпите и за значимо забавяне на прогресията на заболяването. Ocrevus също значимо повишава вероятността при пациент да няма данни за активност на заболяването (мозъчни лезии, пристъпи и влошаване на инвалидността).
- **При първично прогресиращата МС (ППМС)** Ocrevus помага за забавяне на прогресията на заболяването и намалява влошаването в скоростта на ходене.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Ocrevus

Не трябва да Ви се прилага Ocrevus:

- ако сте алергични към окрелизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако в момента имате инфекция
- ако Ви е казано, че имате тежки проблеми с имунната система
- ако имате рак.

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен Ocrevus.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви се приложи Ocrevus, ако нещо от горните се отнася до Вас. Вашият лекар може да реши да отложи лечението с Ocrevus или може да реши, че не можете да получавате Ocrevus, ако:

- имате **инфекция**. Вашият лекар ще изчака до отзвучаването на инфекцията, преди да Ви даде Ocrevus.
- някога сте имали **хепатит В**, или сте носител на вируса на хепатит В. Това е така, защото лекарства като Ocrevus, може да предизвикат повторно активиране (реактивация) на вируса на хепатит В. Преди лечението с Ocrevus Вашият лекар ще провери дали сте изложени на риск от инфекция с хепатит В. На пациентите, които са имали хепатит В или са носители на вируса на хепатит В, ще се направи изследване на кръвта и ще се наблюдават от лекар за признаци на инфекция с хепатит В.
- имате **рак** или сте имали рак в миналото. Вашият лекар може да реши да отложи лечението Ви с Ocrevus.

Ефект върху имунната система:

- **Заболявания, които засягат имунната Ви система:** ако имате друго заболяване, което засяга имунната Ви система. Възможно е да не можете да получавате Ocrevus.
- **Лекарства, които засягат имунната Ви система:** ако някога сте приемали, приемате в момента или възнамерявате да приемате лекарства, които повлияват имунната система – като химиотерапия, имunosупресори или други лекарства, използвани за лечение на МС. Вашият лекар може да реши да отложи лечението Ви с Ocrevus или може да поиска да спрете тези лекарства преди започване на лечение с Ocrevus. Вижте по-долу в „Други лекарства и Ocrevus“ за повече информация.

Реакции, свързани с инфузията

- Реакциите, свързани с инфузията, са най-честата нежелана реакция на лечението с Ocrevus.
- **Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някаква реакция, свързана с инфузията** (вижте точка 4 за списък на реакциите, свързани с инфузията). Реакциите, свързани с инфузията може да настъпят по време на инфузията или до 24 часа след нея.
- За да се намали рискът от реакция, свързана с инфузията, Вашият лекар ще Ви дава други лекарства преди всяка инфузия Ocrevus (вижте точка 3) и Вие ще бъдете внимателно наблюдавани по време на инфузията и в продължение най-малко на един час след прилагането ѝ.

Инфекции

- Говорете с Вашия лекар, преди да Ви се приложи Ocrevus, ако мислите, че имате инфекция. Вашият лекар ще изчака, докато инфекцията отзвучи, преди да Ви приложи Ocrevus.
- При лечение с Ocrevus Вие може да получавате инфекции по-лесно. Това е така, защото имунните клетки, в които Ocrevus се прицелва също помагат и за борба с инфекциите.
- Преди да започнете лечение с Ocrevus и преди последващите инфузии Вашият лекар може да поиска да направите изследване на кръвта, за да провери имунната Ви система, защото в случай на тежки проблеми с имунната Ви система по-често може да настъпят инфекции.
- Ако се лекувате с Ocrevus за първично прогресираща мултиплена склероза и имате затруднения при преглъщане, Ocrevus може да повиши риска от тежка пневмония.
- **Уведомете веднага Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някои от тези признаци на инфекция по време на или след лечение с Ocrevus:**
 - повишена температура или студени тръпки
 - кашлица, която не преминава
 - херпес (херпес на устата, херпес зостер или генитален херпес).
- **Уведомете веднага Вашия лекар или медицинска сестра, ако мислите, че МС се влошава или ако забележите някакви нови симптоми.** Това може да се дължи на много рядка и животозастрашаваща мозъчна инфекция, наречена „прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия“ (ПМЛ), която може да предизвика симптоми, подобни на симптомите на МС. При пациенти, приемащи Ocrevus, може да настъпи ПМЛ.
- **Кажете на Вашия(ата) партньор(ка) или човека, който се грижи за Вас,** за лечението Ви с Ocrevus. Те може да забележат симптоми на ПМЛ, които Вие не забелязвате, като пропуски в паметта, нарушения на мисленето, затруднения при ходене, загуба на зрение, промени в начина на говорене, които може да се наложи Вашият лекар да изследва.

Ваксинации

- Кажете на Вашия лекар, ако наскоро Ви е прилагана каквато и да е ваксина или може да Ви се приложи ваксина в близко бъдеще.
- Докато се лекувате с Ocrevus, не трябва да Ви се прилагат живи или живи атенюирани ваксини (например БЦЖ срещу туберкулоза или ваксини срещу жълта треска).
- Вашият лекар може да препоръча да Ви се приложи сезонна противогрипна ваксина.
- Вашият лекар ще провери дали се нуждаете от някакви ваксинации преди да започнете лечение с Ocrevus. Всички ваксинации трябва да се приложат най-малко 6 седмици преди да започнете лечение с Ocrevus.

Деца и юноши

Осревус не е предназначен за употреба при деца на възраст под 18 години. Това е така, защото той още не е проучен при тази възрастова група.

Други лекарства и Осревус

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-специално кажете на Вашия лекар ако:

- някога сте приемали, приемате в момента или възнамерявате да приемате **лекарства, които повлияват имунната система** – като химиотерапия, имуносупресори или други лекарства, използвани за лечение на МС. Ефектът върху имунната система на тези лекарства заедно с Осревус би могъл да бъде твърде силен. Вашият лекар може да реши да отложи лечението Ви с Осревус или може да поиска да спрете тези лекарства преди започване на лечение с Осревус.
- приемате **лекарства за високо кръвно налягане**. Това е така, защото Осревус може да понижи кръвното налягане. Вашият лекар може да поиска да спрете приема на Вашите лекарства, понижаващи кръвното налягане за 12 часа преди всяка инфузия на Осревус.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен Осревус.

Бременност

- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, попитайте Вашия лекар за съвет, преди да приемете това лекарство. Това е така, защото Осревус може да преминава през плацентата и да засегне Вашето бебе.
- Не използвайте Осревус, ако сте бременна, освен ако не сте обсъдили това с Вашия лекар. Вашият лекар ще прецени ползата от приема на Осревус за Вас спрямо риска за Вашето бебе.
- Говорете с Вашия лекар, преди да ваксинирате бебето си.

Контрацепция за жени

Жените, които могат да забременеят трябва да използват контрацепция:

- по време на лечение с Осревус и
- в продължение на 4 месеца след последната Ви инфузия Осревус.

Кърмене

Осревус може да се използва по време на кърмене. Говорете с Вашия лекар относно най-добрия начин за хранене на Вашето бебе, ако Ви е предписан Осревус.

Шофиране и работа с машини

Не е известно дали Осревус може да повлияе способността Ви за шофиране и за работа с инструменти или с машини.

Вашият лекар ще Ви каже дали Вашата МС може да повлияе способността Ви за шофиране и за безопасна работа с инструменти или с машини.

Осревус съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol **натрий** (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се прилага Ocrevus

Ocrevus ще Ви се прилага от лекар или медицинска сестра с опит в прилагането на такова лечение.

Те ще Ви наблюдават внимателно, докато Ви се прилага това лекарство. Това се прави в случай, че получите някакви нежелани реакции. Ocrevus винаги ще Ви се прилага капково (интравенозна инфузия).

Лекарства, които ще Ви се дадат преди да Ви се приложи Ocrevus

Преди да Ви бъде приложен Ocrevus, Вие ще получите други лекарства за предотвратяване или намаляване на възможните нежелани реакции като реакции, свързани с инфузията (вижте точки 2 и 4 за информацията относно реакциите, свързани с инфузията).

Вие ще получите кортикостероид и антихистамин преди всяка инфузия и може също да получите лекарства за понижаване на повишена температура.

Какво количество и колко често ще Ви се прилага Ocrevus

Ще Ви се прилага обща доза 600 mg Ocrevus през 6 месеца.

- Първата доза 600 mg Ocrevus ще Ви бъде приложена като 2 отделни инфузии (300 mg всяка) през 2 седмици. Всяка инфузия ще продължи около 2 часа и 30 минути.
- Следващите дози 600 mg Ocrevus ще Ви бъдат приложени като единична инфузия. В зависимост от скоростта на последващите инфузии, всяка инфузия ще продължи или около 3 часа и 30 минути, или 2 часа.

Как се прилага Ocrevus

- Ocrevus ще Ви бъде приложен от лекар или медицинска сестра. Той ще Ви бъде приложен като инфузия във вена (интравенозна инфузия или i.v. инфузия).
- Вие ще бъдете наблюдавани внимателно, докато Ви се прилага Ocrevus и в продължение най-малко на 1 час след инфузията. Това е необходимо в случай, че имате някакви нежелани реакции като реакции, свързани с инфузията. Инфузията може да се забави, временно да се спре или да се спре окончателно, ако имате реакция, свързана с инфузията, в зависимост от това колко сериозна е тя (вижте точки 2 и 4 за информацията относно реакциите, свързани с инфузията).

Ако сте пропуснали инфузия Ocrevus

- Ако пропуснете инфузия Ocrevus, говорете с Вашия лекар, за да бъде организирано възможно най-скоро прилагането ѝ. Не чакайте до следващата планирана инфузия.
- За да получите пълна полза от Ocrevus, важно е да получавате навреме инфузията.

Ако сте спрели лечението с Ocrevus

- Важно е да продължите лечението си дотогава, докато Вие и Вашият лекар считате, че то Ви помага.
- Някои нежелани реакции може да са свързани с нисък брой на В-клетките. След като спрете лечението с Ocrevus Вие пак може да получавате нежелани реакции, докато броят на В-клетките Ви не се нормализира. Броят на В-клетките кръвта Ви постепенно ще се повишава до нормалните нива. За това може да е нужно от шест месеца до две и половина години, или до няколко години в редки случаи.
- Преди да започнете да приемате други лекарства, кажете на Вашия лекар кога е била последната Ви инфузия Ocrevus.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Следните нежелани ефекти се съобщават при Ocrevus:

Сериозни нежелани реакции:

Реакции, свързани с инфузията

- Реакциите, свързани с инфузията, са най-честата нежелана реакция при лечение с Ocrevus (много чести: може да засегнат над 1 на 10 души). В повечето случаи те са леки, но може да възникнат някои сериозни реакции.
- **Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някакви признаци или симптоми на реакция, свързана с инфузията, по време на инфузията или до 24 часа след нея.** Симптомите може да включват, но не се ограничават до:
 - сърбеж по кожата
 - обрив
 - уртикария
 - зачервяване на кожата
 - дразнене на гърлото или болка
 - задух
 - подуване на гърлото
 - зачервяване
 - ниско кръвно налягане
 - повишена температура
 - усещане за умора
 - главоболие
 - усещане на замаяване
 - гадене
 - ускорена сърдечна дейност.
- Ако имате реакция, свързана с инфузията, ще Ви се приложат лекарства за лечението ѝ като може да се наложи инфузията да бъде забавена или спряна. Когато реакцията отзвучи, инфузията може да продължи. Ако реакцията, свързана с инфузията, е животозастрашаваща, Вашият лекар ще спре окончателно лечението Ви с Ocrevus.

Инфекции

- При лечение с Ocrevus Вие може да получавате инфекции по-лесно. Следните инфекции са наблюдавани при пациенти, лекувани с Ocrevus за МС.
 - **Много чести** (може да засегнат над 1 на 10 души)
 - болки в гърлото и хрема (инфекция на горните дихателни пътища)
 - грип
 - **Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души)
 - инфекция на синусите
 - бронхит (възпаление на бронхите)
 - херпесна инфекция (херпес на устата или херпес зостер)
 - инфекция на стомаха и червата (гастроентерит)
 - инфекция на дихателните пътища
 - вирусна инфекция
 - кожна инфекция (целулит)

Някои от тях може да бъдат сериозни.

- **Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от тези признаци на инфекция:**
 - повишена температура или студени тръпки
 - кашлица, която не преминава
 - херпес (като херпес на устата, херпес зостер и херпес на половите органи)

Други нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат над 1 на 10 души)

- намаляване на определени протеини в кръвта (имуноглобулини), които помагат в борбата срещу инфекции

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- отделяне на секрет от окото, съпроводено със сърбеж, зачервяване и оток (конюнктивит)
- кашлица
- натрупване на гъста слуз в носа, гърлото или гърдите
- ниски нива на един вид бели кръвни клетки (неутропения)

С неизвестна честота (не е известно колко често възникват тези нежелани реакции)

- понижаване на белите кръвни клетки, което може да бъде с отложено начало

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно [чрез националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ocrevus

Ocrevus ще се съхранява от медицинските специалисти в болницата или клиниката при следните условия:

- Това лекарство трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Това лекарство не трябва да се използва след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“ или „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Това лекарство трябва да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Не трябва да се замразява. Флаконите трябва да се съхраняват във външната картонена кутия, за да се предпазят от светлина.

Ocrevus трябва да се разрежда, преди да Ви се приложи. Разреждането ще се извърши от медицински специалист. Препоръчва се продуктът да се използва незабавно след разреждане. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията на съхранение са отговорност на медицинския специалист и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа на 2°C – 8°C и след това 8 часа на стайна температура.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ocrevus

- Активното вещество е окрелизумаб. Всеки флакон съдържа 300 mg окрелизумаб в 10 ml с концентрация 30 mg/ml.
- Другите съставки са натриев ацетат трихидрат (вижте точка 2 „Ocrevus съдържа натрий“), ледена оцетна киселина, трехалоза дихидрат, полисорбат 20 и вода за инжекции.

Как изглежда Ocrevus и какво съдържа опаковката

- Ocrevus е бистър до слабо опалесцентен и безцветен до светлокафяв разтвор.
- Той се доставя като концентрат за инфузионен разтвор.
- Това лекарство се предлага в опаковки, съдържащи 1 или 2 флакона (флакони по 10 ml концентрат). Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
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

Roche Products (Ireland) Ltd.
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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Прочетете КХП за допълнителна информация.

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Дозировка

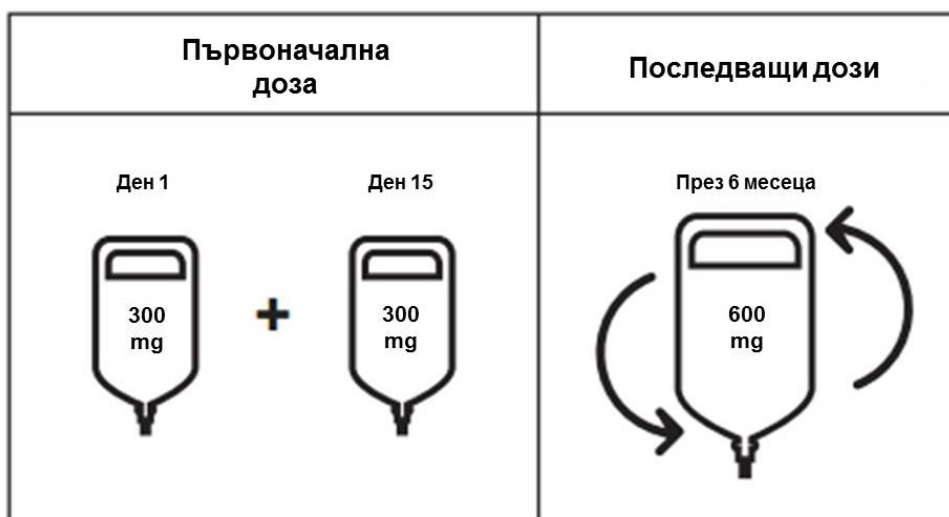
- Начална доза

Началната доза 600 mg се прилага като две отделни интравенозни инфузии; първоначално като инфузия на 300 mg, последвана 2 седмици по-късно от втора инфузия на 300 mg.

- Последващи дози

Последващите дози окрелизумаб се прилагат след това като единична интравенозна инфузия на 600 mg през 6 месеца (вж. Таблица 1). Първата последваща доза 600 mg трябва да се приложи шест месеца след първата инфузия с началната доза. Трябва да се поддържа минимален интервал от 5 месеца между всяка доза окрелизумаб.

Фигура 1: Доза и схема на приложение на Ocrevus



Превенция на РСИ преди инфузията

- Лечението трябва да се започва и провежда под наблюдението на опитен медицински специалист с достъп до подходящо медицинско оборудване за овладяване на тежки реакции като сериозни реакции, свързани с инфузията (РСИ), реакции на свръхчувствителност и/или анафилактични реакции.

- Премедикация за РСИ

Премедикация със следните две средства трябва да се прилага преди всяка инфузия окрелизумаб с цел намаляване на честотата и тежестта на РСИ:

- 100 mg метилпреднизолон (или еквивалент) интравенозно приблизително 30 минути преди всяка инфузия;
- антихистамин приблизително 30-60 минути преди всяка инфузия;

В допълнение може да се има предвид премедикация с антипиретик (напр. парацетамол) приблизително 30-60 минути преди всяка инфузия.

- По време на инфузии може да възникне хипотония като симптом на РСИ. Поради това, трябва да се има предвид спиране прилагането на антихипертензивно лечение в продължение на 12 часа преди и по време на всяка инфузия Ocervus. Пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност (клас III и IV по Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association)) не са проучени.

Указания за разреждане

- Продуктът трябва да се приготви от медицински специалист при използване на асептична техника. Да не се разклаща флаконът. За приготвянето на разредения инфузионен разтвор трябва да се използват стерилна игла и спринцовка.
- Продуктът е предназначен само за еднократна употреба.
- Концентратът може да съдържа фини полупрозрачни и/или опалесциращи частици, което е свързано със засилена опалесценция. Не използвайте концентрата, ако цветът му е променен или ако концентратът съдържа чужди видими частици.
- Лекарственият продукт трябва да се разреди преди приложение. Разтворите за интравенозно приложение се приготвят чрез разреждане на концентрата в инфузионен сак, съдържащ изотоничен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор (300 mg/250 ml или 600 mg/500 ml), до крайна концентрация на окрелизумаб приблизително 1,2 mg/ml.
- Разреденият инфузионен разтвор трябва да се прилага с инфузионна система с вграден филтър 0,2 или 0,22 микрона.
- Преди началото на интравенозната инфузия съдържанието на инфузионния сак трябва да е достигнало стайна температура, за да се избегне реакция, свързана с инфузията, дължаща се на приложението на разтвор с ниска температура.

Начин на приложение

- След разреждане лечението се прилага като интравенозна инфузия през отделна инфузионна система.
- Инфузиите не трябва да се прилагат като интравенозна инжекция или болус.

Таблица 1: Доза и схема на приложение

		Количество окрелизумаб, което трябва да се приложи	Указания за инфузия
Начална доза (600 mg) разделена в 2 инфузии	Инфузия 1	300 mg в 250 ml	• Инфузията се започва със скорост 30 ml/час за 30 минути. • Скоростта може да се увеличи с повишения от 30 ml/час през 30 минути до максимална скорост 180 ml/час. • Всяка инфузия трябва да се прилага за приблизително 2,5 часа.
	Инфузия 2 (2 седмици по-късно)	300 mg в 250 ml	

		Количество окрелизумаб, което трябва да се приложи	Указания за инфузия
Последващи дози (600 mg) единична инфузия веднъж на всеки 6 месеца	Вариант 1 Инфузия с продължителност приблизително 3,5 часа	600 mg в 500 ml	- Инфузията се започва със скорост 40 ml/час за 30 минути. - Скоростта може да се увеличи с повишения от 40 ml/час през 30 минути до максимална скорост от 200 ml/час. - Всяка инфузия трябва да се прилага за приблизително 3,5 часа.
	ИЛИ		
	Вариант 2 Инфузия с продължителност приблизително 2 часа	600 mg в 500 ml	- Инфузията се започва със скорост 100 ml/час за първите 15 минути. - Скоростта се увеличава до 200 ml/час за следващите 15 минути. - Скоростта се увеличава до 250 ml/час за следващите 30 минути. - Скоростта се увеличава до 300 ml/час за оставащите 60 минути. - Всяка инфузия трябва да се прилага за приблизително 2 часа.

Овластяване на РСИ по време на и след инфузията

Пациентите трябва да се наблюдават по време на инфузията и най-малко един час след завършването ѝ.

По време на инфузията

- Коригиране на инфузията в случай на РСИ

В случай на РСИ по време на някоя инфузия вижте следните корекции.

Животозастрашаващи РСИ

Ако има признаци на животозастрашаваща или инвалидизираща РСИ по време на инфузия, като остра свръхчувствителност или остър респираторен дистрес синдром, инфузията трябва да се спре незабавно и пациентът трябва да получи подходящо лечение. Инфузията трябва да се преустанови окончателно при тези пациенти (вж. точка 4.3).

Тежки РСИ

Ако пациент получи тежка РСИ (като диспнея) или комплекс от симптоми като зачервяване, повишена температура и болки в гърлото, инфузията трябва да се прекъсне незабавно и пациентът трябва да получи симптоматично лечение. Инфузията трябва да се поднови едва след като всички симптоми са отзвучали. Началната скорост на инфузията при подновяването трябва да бъде половината от скоростта на инфузията по времето на появата на реакцията. Не е необходима корекция на инфузията при последващите нови инфузии освен ако пациентът не получи РСИ.

Леки до умерени РСИ

Ако пациент получи лека до умерена РСИ (напр. главоболие), скоростта на инфузия трябва да се намали до половината от скоростта при появата на събитието. Тази намалена скорост трябва да се поддържа в продължение най-малко на 30 минути. Ако се понася добре, скоростта на инфузията може след това да се повиши според началната скорост на инфузия на пациента. Не е необходима корекция на инфузията при последващите нови инфузии, освен ако пациентът не получи РСИ.

- При пациенти, които получат тежки белодробни симптоми, като бронхоспазм или обостряне на астма, инфузията трябва да се прекъсне незабавно и окончателно. След прилагане на симптоматично лечение пациентът трябва да се наблюдава до отзвучаване на белодробните симптоми, защото началното подобрене на клиничната симптоматика може да бъде последвано от влошаване.
- Свръхчувствителността може да бъде клинично неразличима от РСИ по отношение на симптомите. Ако се подозира реакция на свръхчувствителност по време на инфузия, тя трябва да се спре незабавно и окончателно.

След инфузията

- Пациентите трябва да се наблюдават за симптоми на РСИ в продължение най-малко на един час след завършване на инфузията.
- Лекарите трябва да предупредят пациентите, че РСИ може да възникне в рамките на 24 часа след инфузията.

Срок на годност

Неотворен флакон

2 години

Разреден инфузионен разтвор

- Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба в продължение на 24 часа на 2°C – 8°C и след това в продължение на 8 часа на стайна температура.
- От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията на съхранение са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа на 2°C – 8°C и след това 8 часа на стайна температура, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.
- Ако интравенозната инфузия не може да се завърши в същия ден, останалият разтвор трябва да се изхвърли.

Листовка: информация за пациента

Оcrevus 920 mg инжекционен разтвор окрелизумаб (ocrelizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви се приложи това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други. То може да им навреди, дори ако техните признаци на заболяване са същите като Вашите.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Оcrevus и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Оcrevus
3. Как се прилага Оcrevus
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Оcrevus
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Оcrevus и за какво се използва

Какво представлява Оcrevus

Оcrevus съдържа активното вещество окрелизумаб. Това е вид белтък, наречен „моноклонално антитяло“. Антителата действат като се прикрепват към специфични мишени в организма.

За какво се използва Оcrevus

Оcrevus се използва за лечение на възрастни с:

- пристъпни форми на множествена склероза (ПМС)
- ранна първично прогресираща множествена склероза (ППМС)

Какво представлява множествената склероза

Множествената склероза (МС) засяга централната нервна система, особено нервите в мозъка и гръбначния мозък. При МС Вашата имунна система (защитна система на организма) функционира неправилно и атакува защитния слой (наречен „миелинова обвивка“) на нервните влакна, предизвиквайки възпаление. Разграждането на миелиновата обвивка не позволява на нервите да работят правилно.

Симптомите на МС зависят от това коя част от централната нервна система е засегната и може да включват проблеми с ходенето и равновесието, слабост, скованост, двойно виждане и замъгляване на зрението, лоша координация и проблеми с пикочния мехур.

- **При пристъпните форми на МС** пациентът получава повтарящи се пристъпи (рецидиви). Симптомите може да се появят изведнъж, в рамките на няколко часа или бавно в продължение на няколко дни. Симптомите изчезват или се подобряват между пристъпите, но увреждането може да се натрупа и да доведе до трайна инвалидност.

- **При първично прогресиращата МС** симптомите обикновено продължават да се влошават от началото на заболяването.

Как действа Ocrevus

Ocrevus се прикрепва към специфични В-клетки, които представляват вид бели кръвни клетки, които са част от имунната система и играят роля при МС. Ocrevus се насочва и отстранява тези специфични В-клетки. Това намалява възпалението и атаките към миелиновата обвивка, намалява възможността от получаване на пристъп и забавя прогресията на заболяването.

- **При пристъпните форми на МС (ПМС)** Ocrevus помага за значимо намаляване на броя на пристъпите и за значимо забавяне на прогресията на заболяването. Ocrevus също значимо повишава вероятността при пациент да няма данни за активност на заболяването (мозъчни лезии, пристъпи и влошаване на инвалидността).
- **При първично прогресиращата МС (ППМС)** Ocrevus помага за забавяне на прогресията на заболяването и намалява влошаването в скоростта на ходене.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Ocrevus

Не трябва да Ви се прилага Ocrevus:

- ако сте алергични към окрелизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако в момента имате инфекция
- ако Ви е казано, че имате тежки проблеми с имунната система
- ако имате рак.

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен Ocrevus.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви се приложи Ocrevus, ако нещо от горните се отнася до Вас. Вашият лекар може да реши да отложи лечението с Ocrevus или може да реши, че не можете да получавате Ocrevus, ако:

- имате **инфекция**. Вашият лекар ще изчака до отзвучаването на инфекцията, преди да Ви даде Ocrevus.
- някога сте имали **хепатит В**, или сте носител на вируса на хепатит В. Това е така, защото лекарствата като Ocrevus, може да предизвикат повторно активиране (реактивация) на вируса на хепатит В. Преди лечението с Ocrevus Вашият лекар ще провери дали сте изложени на риск от инфекция с хепатит В. На пациентите, които са имали хепатит В или са носители на вируса на хепатит В, ще се направи изследване на кръвта и ще се наблюдават от лекар за признаци на инфекция с хепатит В.
- имате **рак** или сте имали рак в миналото. Вашият лекар може да реши да отложи лечението Ви с Ocrevus.

Ефект върху имунната система:

- **Заболявания, които засягат имунната Ви система:** ако имате друго заболяване, което засяга имунната Ви система. Възможно е да не можете да получавате Ocrevus.
- **Лекарства, които засягат имунната Ви система:** ако някога сте приемали, приемате в момента или възнамерявате да приемате лекарства, които повлияват имунната система – като химиотерапия, имуносупресори или други лекарства, използвани за лечение на МС. Вашият лекар може да реши да отложи лечението Ви с Ocrevus или може да поиска да

спрете тези лекарства преди започване на лечение с Ocrevus. Вижте по-долу в „Други лекарства и Ocrevus“ за повече информация.

Реакции, свързани с инжекцията

- Реакциите, свързани с инжекцията са най-честата нежелана реакция на лечението с Ocrevus, приложен като инжекция под кожата Ви (подкожна инжекция).
- **Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някаква реакция към инжекцията** (вижте точка 4 за списък с реакциите към инжекцията). Реакциите към инжекцията може да настъпят по време на инжекцията или до 24 часа след нея.
- За да се намали рискът от реакция към инжекцията, Вашият лекар ще Ви дава други лекарства преди всяка инжекция Ocrevus (вижте точка 3) и Вие ще бъдете внимателно наблюдавани по време на инжекцията и в продължение най-малко на един час след прилагането ѝ.

Инфекции

- Говорете с Вашия лекар, преди да Ви се приложи Ocrevus, ако мислите, че имате инфекция. Вашият лекар ще изчака, докато инфекцията отзвучи, преди да Ви приложи Ocrevus.
- При лечение с Ocrevus Вие може да получавате инфекции по-лесно. Това е така, защото имунните клетки, в които Ocrevus се прицелва също помагат и за борба с инфекциите.
- Преди да започнете лечение с Ocrevus и преди последващите инжекции Вашият лекар може да поиска да направите изследване на кръвта, за да провери имунната Ви система, защото в случай на тежки проблеми с имунната Ви система по-често може да настъпят инфекции.
- Ако се лекувате с Ocrevus за първично прогресираща мултиплена склероза и имате затруднения при преглъщане, Ocrevus може да повиши риска от тежка пневмония.
- **Уведомете веднага Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някои от тези признаци на инфекция по време на или след лечение с Ocrevus:**
 - повишена температура или студени тръпки
 - кашлица, която не преминава
 - херпес (херпес на устата, херпес зостер или генитален херпес).
- **Уведомете веднага Вашия лекар или медицинска сестра, ако мислите, че МС се влошава или ако забележите някакви нови симптоми.** Това може да се дължи на много рядка и животозастрашаваща мозъчна инфекция, наречена „прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия“ (ПМЛ), която може да предизвика симптоми, подобни на симптомите на МС. При пациенти, приемащи Ocrevus, може да настъпи ПМЛ.
- **Кажете на Вашия(ата) партньор(ка) или човека, който се грижи за Вас,** за лечението Ви с Ocrevus. Те може да забележат симптоми на ПМЛ, които Вие не забелязвате, като пропуски в паметта, нарушения на мисленето, затруднения при ходене, загуба на зрение, промени в начина на говорене, които може да се наложи Вашият лекар да изследва.

Ваксинации

- Кажете на Вашия лекар, ако наскоро Ви е прилагана каквато и да е ваксина или може да Ви се приложи ваксина в близко бъдеще.
- Докато се лекувате с Ocrevus, не трябва да Ви се прилагат живи или живи атенюирани ваксини (например БЦЖ срещу туберкулоза или ваксини срещу жълта треска).
- Вашият лекар може да препоръча да Ви се приложи сезонна противогрипна ваксина.
- Вашият лекар ще провери дали се нуждаете от някакви ваксинации преди да започнете лечение с Ocrevus. Всички ваксинации трябва да се приложат най-малко 6 седмици преди да започнете лечение с Ocrevus.

Деца и юноши

Осревус не е предназначен за употреба при деца на възраст под 18 години. Това е така, защото той още не е проучен при тази възрастова група.

Други лекарства и Осревус

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-специално кажете на Вашия лекар ако:

- някога сте приемали, приемате в момента или възнамерявате да приемате **лекарства, които повлияват имунната система** – като химиотерапия, имуносупресори или други лекарства, използвани за лечение на МС. Ефектът върху имунната система на тези лекарства заедно с Осревус би могъл да бъде твърде силен. Вашият лекар може да реши да отложи лечението Ви с Осревус или може да поиска да спрете тези лекарства преди започване на лечение с Осревус.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен Осревус.

Бременност

- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, попитайте Вашия лекар за съвет, преди да приемете това лекарство. Това е така, защото Осревус може да преминава през плацентата и да засегне Вашето бебе.
- Не използвайте Осревус, ако сте бременна, освен ако не сте обсъдили това с Вашия лекар. Вашият лекар ще прецени ползата от приема на Осревус за Вас спрямо риска за Вашето бебе.
- Говорете с Вашия лекар, преди да ваксинирате бебето си.

Контрацепция за жени

Жените, които могат да забременеят трябва да използват контрацепция:

- по време на лечение с Осревус и
- в продължение на 4 месеца след последната Ви приложена доза Осревус.

Кърмене

Осревус може да се използва по време на кърмене. Говорете с Вашия лекар относно най-добрия начин за хранене на Вашето бебе, ако Ви е предписан Осревус.

Шофиране и работа с машини

Не е известно дали Осревус може да повлияе способността Ви за шофиране и за работа с инструменти или с машини.

Вашият лекар ще Ви каже дали Вашата МС може да повлияе способността Ви за шофиране и за безопасна работа с инструменти или с машини.

Осревус съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol **натрий** (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се прилага Ocrevus

Лекарства, които ще Ви се дадат преди да Ви се приложи Ocrevus

Преди да Ви бъде приложен Ocrevus, Вие ще получите други лекарства за предотвратяване или намаляване на възможните нежелани реакции като реакции, свързани с инжекцията (вижте точки 2 и 4 за информация относно реакциите към инжекцията).

Вие ще получите кортикостероид и антихистамин преди всяка инжекция и може също да получите лекарства за понижаване на повишена температура.

Какво количество и колко често ще Ви се прилага Ocrevus

Ще Ви се прилага обща доза 920 mg Ocrevus през 6 месеца.

Как се прилага Ocrevus

- Ocrevus ще Ви бъде приложен от лекар или медицинска сестра. Той ще Ви бъде приложен като инжекция под кожата Ви (подкожна инжекция).
- Инжекциите ще бъдат поставени в областта на корема в продължение на приблизително 10 минути.
- Вашият лекар или медицинска сестра ще се уверят, че всяка инжекция ще се постави в областта на корема, където кожата не е зачервена, натъртена, чувствителна, твърда или места, където има бенки или белези.
- Ще бъдете наблюдавани, докато Ви се прилага Ocrevus и най-малко 1 час след поставяне на първоначалната инжекция. Това е необходимо в случай, че се появят някакви нежелани реакции като реакции, свързани с инжекцията. Инжектирането може да бъде спряно временно или окончателно, ако имате реакция, свързана с инжекцията, в зависимост от това колко сериозна е тя (вижте точки 2 и 4 за информация относно реакциите, свързани с инжекцията).

Ако сте пропуснали инжекция Ocrevus

- Ако пропуснете инжекция Ocrevus, говорете с Вашия лекар, за да бъде организирано възможно най-скоро прилагането ѝ. Не чакайте до следващата планирана инжекция.
- За да получите пълна полза от Ocrevus, важно е да получавате навреме инжекцията.

Ако сте спрели лечението с Ocrevus

- Важно е да продължите лечението си дотогава, докато Вие и Вашият лекар считате, че то Ви помага.
- Някои нежелани реакции може да са свързани с нисък брой на В-клетките. След като спрете лечението с Ocrevus Вие пак може да получавате нежелани реакции, докато броят на В-клетките Ви не се нормализира. Броят на В-клетките кръвта Ви постепенно ще се повишава до нормалните нива. За това може да е нужно от шест месеца до две и половина години, или до няколко години в редки случаи.
- Преди да започнете да приемате други лекарства, кажете на Вашия лекар кога е била последната Ви доза Ocrevus.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Следните нежелани ефекти се съобщават при Oscevus:

Сериозни нежелани реакции:

Реакции, свързани с инжекцията

- Реакции, свързани с инжекцията, са най-честата нежелана реакция при лечение с Oscevus, приложен като подкожна инжекция (много чести: може да засегнат над 1 на 10 души). В повечето случаи те са леки или умерени реакции, но сериозни реакции са настъпили при лечение с Oscevus, приложен като инфузия във вена (интравенозна инфузия).
- **Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някакви признаци или симптоми на реакция към инжекцията, по време на инжекцията или до 24 часа след нея.** Симптомите може да включват, но не се ограничават до:
 - сърбеж по кожата
 - обрив
 - уртикария
 - зачервяване на кожата
 - болка или подуване на мястото на инжекцията
 - дразнене на гърлото или болка
 - задух
 - подуване на гърлото
 - зачервяване
 - ниско кръвно налягане
 - повишена температура
 - усещане за умора
 - главоболие
 - усещане на замаяване
 - гадене
 - ускорена сърдечна дейност.
- Ако имате реакция към инжекцията, ще Ви се приложат лекарства за лечението ѝ като може да се наложи инжекцията да бъде спряна. Ако реакцията, свързана с инжекцията, е животозастрашаваща, Вашият лекар ще спре окончателно лечението Ви с Oscevus.

Инфекции

- При лечение с Oscevus Вие може да получавате инфекции по-лесно. Следните инфекции са наблюдавани при пациенти, лекувани с Oscevus за МС.
 - **Много чести** (може да засегнат над 1 на 10 души)
 - болки в гърлото и хрема (инфекция на горните дихателни пътища)
 - грип
 - **Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души)
 - инфекция на синусите
 - бронхит (възпаление на бронхите)
 - херпесна инфекция (херпес на устата или херпес зостер)
 - инфекция на стомаха и червата (гастроентерит)
 - инфекция на дихателните пътища
 - вирусна инфекция
 - кожна инфекция (целулит)

Някои от тях може да бъдат сериозни.

- **Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от тези признаци на инфекция:**
 - повишена температура или студени тръпки
 - кашлица, която не преминава
 - херпес (като херпес на устата, херпес зостер и херпес на половите органи)

Други нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат над 1 на 10 души)

- намаляване на определени протеини в кръвта (имуноглобулини), които помагат в борбата срещу инфекции

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- отделяне на секрет от окото, съпроводено със сърбеж, зачервяване и оток (конюнктивит)
- кашлица
- натрупване на гъста слуз в носа, гърлото или гърдите
- ниски нива на един вид бели кръвни клетки (неутропения)

С неизвестна честота (не е известно колко често възникват тези нежелани реакции)

- понижение на белите кръвни клетки, което може да бъде с отложено начало

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ocrevus

Ocrevus ще се съхранява от медицинските специалисти в болницата или клиниката при следните условия:

- Това лекарство трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Това лекарство не трябва да се използва след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“ или „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Това лекарство трябва да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Не трябва да се замразява. Флаконите трябва да се съхраняват във външната картонена кутия, за да се предпазят от светлина. Да не се разклаща.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ocrevus

- Активното вещество е окрелизумаб. Всеки флакон съдържа 920 окрелизумаб в 23 ml (40 mg/ml).
- Другите съставки са рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20), натриев ацетат трихидрат (вижте точка 2 „Ocrevus съдържа натрий“), ледена оцетна киселина, α , α -трехалоза дихидрат, полисорбат 20, L-метионин и вода за инжекции.

Как изглежда Ocrevus и какво съдържа опаковката

- Ocrevus е бистър до слабо опалесцентен и безцветен до светлокафяв разтвор.
- Той се доставя като инжекционен разтвор.
- Ocrevus се предлага в опаковка, съдържаща 1 стъклен флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(see Ireland)

Deutschland

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

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
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

Roche Products (Ireland) Ltd.
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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Прочетете КХП за допълнителна информация.

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Важно е да проверите етикетите на продуктите, за да сте сигурни, че правилната лекарствена форма (за интравенозно или подкожно приложение) се прилага на пациента по правилния път, както е предписано.

Лекарственият продукт трябва да се провери визуално, за да се гарантира, че няма частици или промяна в цвета преди приложение.

Лекарственият продукт е само за еднократна употреба и трябва да бъде приготвен от медицински специалист с помощта на асептична техника.

Не са наблюдавани несъвместимости между този лекарствен продукт и полипропилен (PP), поликарбонат (PC), полиетилен (PE), поливинилхлорид (PVC) и полиуретан (PUR) и неръждаема стомана.

Подготовка на спринцовката

- Преди употреба флаконът трябва да се извади от хладилника, за да може разтворът да достигне стайна температура.
- Изтеглете цялото съдържание на инжекционния разтвор Осревус от флакона със спринцовка и трансферна игла (препоръчва се 21G).
- Отстранете трансферната игла и прикрепете набор за подкожна инфузия (напр. С крила/тип „Бътерфлай“), снабден с 24-26G игла за инжектиране. Използвайте за приложение набор за подкожна инфузия с остатъчен обем на задържане, който НЕ надвишава 0,8 ml.
- Заредете системата за подкожна инфузия с инжекционния разтвор, за да елиминирате въздуха от системата и спрете преди течността да достигне иглата.
- Уверете се, че спринцовката съдържа точно 23 ml от разтвора, след като заредите и изхвърлите излишния обем от спринцовката.
- Приложете незабавно, за да избегнете запушване на иглата. Не съхранявайте готовата спринцовка, която е била прикрепена към вече заредения комплект за подкожна инфузия.

Ако дозата не се приложи незабавно, вижте "Съхранение на спринцовката" по-долу.

Съхранение на спринцовката

- Ако дозата не трябва да се приложи незабавно, използвайте асептична техника, за да изтеглите цялото съдържание на Осревус инжекционен разтвор от флакона в спринцовката, като имате предвид обема на дозата (23 ml) и обема за зареждане на набора за подкожна инфузия. Сменете трансферната игла с капачка за затваряне на спринцовката. Не прикрепявайте набора за подкожна инфузия при съхранение.
- Доказана е химическа и физическа стабилност по време на употреба за 30 дни при 2°C до 8°C и допълнително за 8 часа незащитен от светлина при $\leq 30^{\circ}\text{C}$.
- От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага след прехвърлянето му от флакона в спринцовката. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не повече от 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако подготовката не е извършена при контролирани и валидирани асептични условия.

- Ако спринцовката е съхранявана в хладилник, оставете спринцовката да достигне стайна температура преди приложение.

Начин на приложение

Oсrevus 920 mg инжекционен разтвор не е предназначен за интравенозно приложение и винаги трябва да се прилага чрез подкожна инжекция от медицински специалист.

Пациентите могат да започнат лечение с интравенозен или подкожен окрелизумаб, а пациентите, които в момента получават интравенозен окрелизумаб, могат да продължат лечението с интравенозен окрелизумаб или да преминат към Oсrevus 920 mg инжекционен разтвор.

Преди приложение, лекарственият продукт трябва да се извади от хладилника, за да може разтворът да достигне стайна температура. За инструкции относно употребата и работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Дозата от 920 mg трябва да се приложи като подкожна инжекция в корема за приблизително 10 минути. Препоръчва се използването на комплект за подкожна инфузия (напр. крила/пеперуда). Всеки остатъчен задържан обем, останал в комплекта за подкожна инфузия, не трябва да се прилага на пациента.

Мястото на инжектиране трябва да бъде коремът, на разстояние 5 cm около пъпа. Инжекциите никога не трябва да се прилагат в области, където кожата е зачервена, натъртена, чувствителна или твърда, или в области, където има бенки или белези.

Oсrevus инжекционен разтвор винаги трябва да се прилага от медицински специалист. За началната доза се препоръчва наблюдение след инжекцията с достъп до подходящо медицинско оборудване за овладяване на тежки реакции като РИ в продължение на поне един час след инжекцията. За следващите дози, необходимостта от мониторинг след инжектиране е по преценка на лекуващия лекар (вж. точка 4.4).