

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ocrevus 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 300 mg οκρελίζουμάμπης σε 10 ml σε συγκέντρωση 30 mg/ml. Η τελική συγκέντρωση του φαρμακευτικού προϊόντος μετά από την αραίωση είναι περίπου 1,2 mg/ml.

Η οκρελίζουμάμπη είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινέζικου κρικητού με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές προς ελαφρώς ιριδίζον, και άχρωμο προς ανοιχτό καφέ διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ocrevus ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ) με ενεργό νόσο, η οποία καθορίζεται βάσει των κλινικών ή απεικονιστικών χαρακτηριστικών (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Ocrevus ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με πρώιμη πρωτοπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΠΠΣ) όσον αφορά στη διάρκεια της νόσου και στο επίπεδο της αναπηρίας, και με χαρακτηριστικά απεικόνισης που είναι ενδεικτικά της φλεγμονώδους δραστηριότητας (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία νευρολογικών παθήσεων και οι οποίοι έχουν πρόσβαση σε κατάλληλη ιατρική υποστήριξη για τη διαχείριση σοβαρών αντιδράσεων όπως οι σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs).

Προκαταρκτική αγωγή για τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Οι ακόλουθες δύο προκαταρκτικές φαρμακευτικές αγωγές πρέπει να χορηγούνται πριν από κάθε έγχυση της οκρελίζουμάμπης προκειμένου να μειωθεί η συχνότητα και η βαρύτητα των σχετιζόμενων με έγχυση αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.4 για επιπλέον βήματα για τη μείωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων):

- 100 mg ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης (ή ισοδύναμου) περίπου 30 λεπτά πριν από κάθε έγχυση,
- Αντιϊσταμινικό περίπου 30-60 λεπτά πριν από κάθε έγχυση

Επιπρόσθετα, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής με αντιτυρετικό (π.χ., παρακεταμόλη) περίπου 30-60 λεπτά πριν από κάθε έγχυση.

Δοσολογία

Αρχική δόση

Η αρχική δόση των 600 mg χορηγείται ως δύο ξεχωριστές ενδοφλέβιες εγχύσεις. Αρχικά, ως έγχυση των 300 mg, ακολουθούμενη από δεύτερη έγχυση 300 mg 2 εβδομάδες αργότερα (βλ. Πίνακας 1).

Επόμενες δόσεις

Οι επόμενες δόσεις της οκρελίζουμάμπης στη συνέχεια χορηγούνται ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση 600 mg κάθε 6 μήνες (βλ. Πίνακας 1). Η πρώτη επακόλουθη δόση των 600 mg θα πρέπει να χορηγείται έξι μήνες μετά από την πρώτη έγχυση της αρχικής δόσης.

Θα πρέπει να τηρείται ελάχιστο διάστημα 5 μηνών ανάμεσα σε κάθε δόση της οκρελίζουμάμπης.

Προσαρμογές της έγχυσης σε περίπτωση σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs)

Απειλητικές για τη ζωή σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs)

Εάν κατά τη διάρκεια της έγχυσης παρουσιαστεί αντίδραση σχετιζόμενη με τη έγχυση (IRR) που μπορεί να προκαλέσει αναπηρία ή θάνατο, όπως είναι η οξεία υπερευαισθησία ή το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο ασθενής θα πρέπει να λάβει κατάλληλη θεραπεία. Η έγχυση πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.3).

Σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs)

Εάν ο ασθενής εμφανίσει σοβαρή σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) (όπως δύσπνοια) ή σύνθετο συμβάν έξαψης, πυρετού και πόνου στον φάρυγγα, η έγχυση θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο ασθενής θα πρέπει να λάβει συμπτωματική θεραπεία. Η έγχυση θα πρέπει να ξαναξεκινήσει μόνο μετά από την αποδρομή όλων των συμπτωμάτων. Ο αρχικός ρυθμός έγχυσης κατά την επανέναρξη θα πρέπει να αντιστοιχεί στο ήμισυ του ρυθμού έγχυσης κατά την έναρξη της αντίδρασης. Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή στην έγχυση για τις επόμενες νέες εγχύσεις, εκτός εάν ο ασθενής εμφανίσει σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR).

Ήπιες έως μέτριες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs)

Εάν ο ασθενής εμφανίσει ήπια έως μέτρια σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) (π.χ., κεφαλαλγία), ο ρυθμός της έγχυσης θα πρέπει να μειωθεί κατά το ήμισυ σε σχέση με τον ρυθμό της έγχυσης που χρησιμοποιούνταν κατά την έναρξη του συμβάντος. Ο μειωμένος ρυθμός θα πρέπει να διατηρηθεί για τουλάχιστον 30 λεπτά. Εάν γίνεται ανεκτός, ο ρυθμός της έγχυσης ενδέχεται στη συνέχεια να αυξηθεί ανάλογα με τον αρχικό ρυθμό έγχυσης του ασθενούς. Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή στην έγχυση για τις επακόλουθες νέες εγχύσεις, εκτός εάν ο ασθενής εμφανίσει σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR).

Τροποποιήσεις της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Τα παραπάνω παραδείγματα διακοπής και επιβράδυνσης της δόσης (για ήπιες/μέτριες και σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις) θα έχουν ως αποτέλεσμα την μεταβολή του ρυθμού έγχυσης και την αύξηση της συνολικής διάρκειας της έγχυσης, αλλά όχι της συνολικής δόσης. Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης.

Καθυστερημένες ή παραλειπόμενες δόσεις

Εάν μία έγχυση παραληφθεί, θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό. Μην περιμένετε μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Το διάστημα θεραπείας των 6 μηνών (με ελάχιστο διάστημα 5 μηνών) θα πρέπει να διατηρηθεί ανάμεσα στις δόσεις (βλέπε Πίνακα 1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ενήλικες ηλικίας άνω των 55 ετών

Βάσει των περιορισμένων διαθέσιμων δεδομένων (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2), δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς ηλικίας άνω των 55 ετών. Οι ασθενείς που έχουν ενταχθεί στις εν εξελίξει κλινικές μελέτες συνεχίζουν να λαμβάνουν οκρελίζουμάμπη σε δόση των 600 mg κάθε έξι μήνες αφού γίνουν ηλικίας άνω των 55 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οκρελίζουμάμπης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί επίσημα. Οι ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες. Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η οκρελίζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα και καθαίρεται μέσω του καταβολισμού (δηλ. διάσπαση σε πεπτίδια και αμινοξέα), και δεν αναμένεται να απαιτείται προσαρμογή στη δόση για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οκρελίζουμάμπης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί επίσημα. Στις κλινικές μελέτες συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η οκρελίζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα και καθαίρεται μέσω του καταβολισμού (αντί της ηπατικής απέκκρισης), και δεν αναμένεται να απαιτείται προσαρμογή στη δόση για τους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οκρελίζουμάμπης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα θεμελιωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Ocrevus 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν προορίζεται για υποδόρια χορήγηση και θα πρέπει να χορηγείται μόνο μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης.

Είναι σημαντικό να ελέγχετε τις ετικέτες του προϊόντος για να βεβαιωθείτε ότι το σωστό σκεύασμα (ενδοφλέβιο ή υποδόριο) χορηγείται στον ασθενή, όπως έχει συνταγογραφηθεί.

Οι ασθενείς μπορούν να ξεκινήσουν τη θεραπεία χρησιμοποιώντας είτε ενδοφλέβια είτε υποδόρια οκρελίζουμάμπη.

Μετά από την αραίωση, η θεραπεία χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μέσω γραμμής που προορίζεται αποκλειστικά για τον σκοπό αυτό. Οι εγχύσεις της οκρελίζουμάμπης δεν θα πρέπει να χορηγούνται ως ενδοφλέβια χορήγηση push ή bolus.

Εάν οι ασθενείς δεν παρουσίασαν σοβαρή σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) με οποιαδήποτε προηγούμενη έγχυση οκρελίζουμάμπης, μπορεί να χορηγηθεί βραχύτερη (2-ωρη) έγχυση για τις επόμενες δόσεις (βλ. Πίνακας 1, Επιλογή 2).

Πίνακας 1: Δόση και σχήμα

		Ποσότητα οκρελίζουμάμπης προς χορήγηση	Οδηγίες έγχυσης
Αρχική δόση (600 mg) διαιρείται σε 2 εγχύσεις	Έγχυση 1	300 mg σε 250 ml	- Ξεκινήστε την έγχυση σε ρυθμό 30 ml/ώρα για 30 λεπτά - Ο ρυθμός μπορεί να αυξηθεί κατά 30 ml/ώρα κάθε 30 λεπτά μέχρι το μέγιστο ρυθμό έγχυσης 180 ml/ώρα. - Κάθε έγχυση θα πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 2,5 περίπου ωρών
	Έγχυση 2 (2 εβδομάδες αργότερα)	300 mg σε 250 ml	
Επόμενες δόσεις (600 mg) εφάπαξ έγχυση μία φορά κάθε 6 μήνες	Επιλογή 1 Έγχυση διάρκειας 3,5 περίπου ωρών	600 mg σε 500 ml	- Ξεκινήστε την έγχυση σε ρυθμό 40 ml/ώρα για 30 λεπτά - Ο ρυθμός μπορεί να αυξηθεί κατά 40 ml/ώρα κάθε 30 λεπτά μέχρι το μέγιστο ρυθμό έγχυσης 200 ml/ώρα. - Κάθε έγχυση θα πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 3,5 περίπου ωρών
	Η΄		

		Ποσότητα οκρελίζουμάμπης προς χορήγηση	Οδηγίες έγχυσης
	Επιλογή 2 Έγχυση διάρκειας 2 περίπου ωρών	600 mg σε 500 ml	• Ξεκινήστε την έγχυση σε ρυθμό 100 ml/ώρα για τα πρώτα 15 λεπτά • Αυξήστε το ρυθμό έγχυσης σε 200 ml/ώρα για τα επόμενα 15 λεπτά • Αυξήστε το ρυθμό έγχυσης σε 250 ml/ώρα για τα επόμενα 30 λεπτά • Αυξήστε το ρυθμό έγχυσης σε 300 ml/ώρα για τα υπολειπόμενα 60 λεπτά • Κάθε έγχυση θα πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 2 περίπου ωρών

Τα διαλύματα για ενδοφλέβια έγχυση παρασκευάζονται με αραιώση του πυκνού διαλύματος σε σάκο έγχυσης που περιέχει διάλυμα για έγχυση χλωριούχου νατρίου 9mg/ml (0,9%), σε τελική συγκέντρωση οκρελίζουμάμπης περίπου 1,2 mg/ml. Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση βλ. παράγραφο 6.6.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για τουλάχιστον μία ώρα μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.4).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Υφιστάμενη ενεργό λοίμωξη (βλέπε παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής (βλέπε παράγραφο 4.4).
- Γνωστές ενεργές κακοήθειες (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Για τη βελτίωση της ιχνηλασιμότητας των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφονται σαφώς η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs)

Η οκρελιζουμάμπη σχετίζεται με σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs), οι οποίες ενδέχεται να σχετίζονται με την απελευθέρωση κυτταροκινών και/ή άλλων χημικών διαμεσολαβητών.

Τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε έγχυσης οκρελιζουμάμπης, αλλά έχουν αναφερθεί συχνότερα κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) μπορούν να εμφανιστούν σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι συγκεκριμένες αντιδράσεις μπορεί να εκδηλωθούν ως κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση, ερύθημα, ερεθισμός του φάρυγγα, στοματοφαρυγγικός πόνος, δύσπνοια, φαρυγγικό ή λαρυγγικό οίδημα, έξαψη, υπόταση, πυρεξία, κόπωση, κεφαλαλγία, ζάλη, ναυτία, ταχυκαρδία και αναφυλαξία.

Πριν από την έγχυση

Αντιμετώπιση σοβαρών αντιδράσεων

Θα πρέπει να υπάρχει κατάλληλη υποδομή για την αντιμετώπιση των σοβαρών αντιδράσεων όπως είναι οι σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR), οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας και/ή οι αντιδράσεις αναφυλαξίας.

Υπόταση

Κατά τη διάρκεια των εγχύσεων μπορεί να εμφανιστεί υπόταση, ως σύμπτωμα της σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR). Επομένως, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής των αντιυπερτασικών θεραπειών για 12 ώρες πριν από και κατά τη διάρκεια της κάθε έγχυσης. Οι ασθενείς με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (τάξη III & IV σύμφωνα με την Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης) δεν έχουν μελετηθεί.

Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή

Οι ασθενείς πρέπει να λάβουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή για τη μείωση της συχνότητας και της βαρύτητας των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατά τη διάρκεια της έγχυσης

Θα πρέπει να λαμβάνονται τα ακόλουθα μέτρα για ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρά αναπνευστικά συμπτώματα, όπως είναι ο βρογχόσπασμος ή παροξύνση άσθματος:

- απαιτείται άμεση και οριστική διακοπή της έγχυσής τους·
- απαιτείται χορήγηση συμπτωματικής θεραπείας·
- ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται μέχρι την υποχώρηση των αναπνευστικών συμπτωμάτων επειδή η αρχική βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων θα μπορούσε να συνοδευτεί κατόπιν επιδείνωσης.

Η υπερευαισθησία μπορεί να μη διακρίνεται κλινικά από τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) σε επίπεδο συμπτωμάτων. Εάν πιθανολογείται αντίδραση υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια της έγχυσης, η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και οριστικά (βλέπε «Αντιδράσεις υπερευαισθησίας» στη συνέχεια).

Μετά από την έγχυση

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον μία ώρα μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης για τυχόν συμπτώματα αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση (IRR).

Οι ιατροί θα πρέπει να ενημερώσουν τους ασθενείς ότι μπορεί να εμφανιστεί σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση.

Για οδηγίες σχετικά με προσαρμογές της έγχυσης στην περίπτωση αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση (IRRs), βλ. παράγραφο 4.2.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Θα μπορούσε να εμφανιστεί, επίσης, αντίδραση υπερευαισθησίας (οξεία αλλεργική αντίδραση στο φαρμακευτικό προϊόν). Οι οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας Τύπου 1 (διαμεσολαβούμενες από την IgE) μπορεί να μην είναι δυνατό να διακρίνονται κλινικά από τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR).

Αντίδραση υπερευαισθησίας μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε χορήγησης, παρόλο που συνήθως δεν εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της πρώτης χορήγησης. Όσον αφορά τις επόμενες χορηγήσεις, η εμφάνιση σοβαρότερων συμπτωμάτων σε σχέση με αυτά που είχε αντιμετωπίσει παλαιότερα ο ασθενής, ή νέων σοβαρών συμπτωμάτων, θα πρέπει να θέσουν την υποψία πιθανής αντίδρασης υπερευαισθησίας. Οι ασθενείς με γνωστή διαμεσολαβούμενη από την ανοσοσφαιρίνη E (IgE) υπερευαισθησία στην οκρελιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα έκδοχα δεν πρέπει να λάβουν θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.3).

Λοίμωξη

Η χορήγηση της οκρελιζουμάμπης πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με ενεργό λοίμωξη μέχρι την αποδρομή της λοίμωξης.

Συνιστάται η εκτίμηση της κατάστασης του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς πριν από τη χορήγηση της δόσης, καθώς οι σοβαρά ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς (π.χ., με λεμφοπενία, ουδετεροπενία, υπογαμμασφαιριναιμία) δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.8).

Το συνολικό ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν μια σοβαρή λοίμωξη (ΣΛ) ήταν παρόμοιο με τα φάρμακα σύγκρισης (βλέπε παράγραφο 4.8). Η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων βαθμού 4 (απειλητικές για τη ζωή) και βαθμού 5 (θανατηφόρες) ήταν χαμηλή σε όλες τις ομάδες θεραπείας, ωστόσο, στην ΠΠΠΣ ήταν υψηλότερη με την οκρελιζουμάμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για τις απειλητικές για τη ζωή (1,6% έναντι 0,4%) και τις θανατηφόρες (0,6% έναντι 0%) λοιμώξεις. Όλες οι απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις υποχώρησαν χωρίς διακοπή της οκρελιζουμάμπης.

Στην ΠΠΠΣ, οι ασθενείς με δυσκολίες κατάποσης διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης πνευμονίας από εισρόφηση. Η θεραπεία με οκρελιζουμάμπη μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο σοβαρής πνευμονίας σε αυτούς τους ασθενείς. Οι ιατροί θα πρέπει να αντιμετωπίζουν άμεσα τους ασθενείς που εμφανίζουν πνευμονία.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ)

Λοίμωξη από ιό John Cunningham (JCV) που οδηγεί σε ΠΠΛ έχει παρατηρηθεί πολύ σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντι-CD20 αντισώματα, συμπεριλαμβανομένου της οκρελιζουμάμπης, και σχετίζεται κυρίως με παράγοντες κινδύνου (πληθυσμός ασθενών με π.χ., λεμφοπενία, προχωρημένη ηλικία, πολυθεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα).

Οι ιατροί πρέπει να επαγρυπνούν για πρώιμα σημεία και συμπτώματα ΠΠΛ, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν τυχόν νέα έναρξη ή επιδείνωση των νευρολογικών σημείων ή συμπτωμάτων, καθώς αυτά μπορεί να προσομοιάζουν με τη νόσο της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Εάν πιθανολογείται ΠΠΛ, η δόση της οκρελιζουμάμπης πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αξιολόγησης, συμπεριλαμβανομένης της μαγνητικής τομογραφίας (MRI), κατά προτίμηση με σκιαγραφικό (συγκριτικά με τη μαγνητική τομογραφία πριν από τη θεραπεία), της επιβεβαιωτικής εξέτασης εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA) του JCV και των επαναληπτικών νευρολογικών εκτιμήσεων. Εάν επιβεβαιωθεί η ΠΠΛ, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με αντι-CD20 αντισώματα έχει αναφερθεί επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV), η οποία οδηγεί σε ορισμένες περιπτώσεις σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο.

Θα πρέπει να πραγματοποιηθεί προκαταρκτικός έλεγχος για HBV σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς με ενεργό HBV (δηλ. ενεργό λοίμωξη, η οποία επιβεβαιώνεται από θετικά αποτελέσματα για HBsAg και αντι-HB έλεγχο) δεν θα πρέπει να λάβουν θεραπεία με οκρελιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.3). Οι ασθενείς με θετικό ορολογικό έλεγχο (δηλ. αρνητικοί για HBsAg και θετικοί για το αντίσωμα εναντίον του πυρήνα HB (HBcAb +), φορείς HBV (θετικοί για το επιφανειακό αντιγόνο, HBsAg+)) θα πρέπει να απευθυνθούν σε ειδικούς ηπατολόγους πριν από την έναρξη της θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθηθούν και να αντιμετωπιστούν σύμφωνα με τα τοπικά ιατρικά πρότυπα για την πρόληψη της επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β.

Όψιμη ουδετεροπενία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ουδετεροπενίας όψιμης έναρξης τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση οκρελιζουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8). Παρόλο που ορισμένες περιπτώσεις ήταν Βαθμού 3 ή 4, η πλειονότητα των περιπτώσεων ήταν Βαθμού 1 ή 2. Σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, συνιστάται μέτρηση των ουδετερόφιλων στο αίμα.

Κακοήθειες

Έχει παρατηρηθεί αυξημένος αριθμός κακοηθειών (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού) στην ελεγχόμενη περίοδο των βασικών κλινικών δοκιμών σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οκρελιζουμάμπη, σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου. Η επίπτωση κυμαίνονταν στο γενικό ποσοστό που αναμένονταν για τον πληθυσμό με ΠΣ. Μετά από περίπου 10 χρόνια συνεχούς θεραπείας με οκρελιζουμάμπη κατά την ελεγχόμενη περίοδο και τη φάση Επέκτασης Ανοικτής Επισήμανσης (OLE) των βασικών κλινικών δοκιμών, η συχνότητα εμφάνισης κακοηθειών παρέμεινε εντός του γενικού ποσοστού που αναμένεται για τον πληθυσμό με ΠΣ. Οι ασθενείς με γνωστή ενεργό κακοήθεια δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με οκρελιζουμάμπη (βλέπε παράγραφο 4.3). Θα πρέπει να εξετάζεται η σχέση μεταξύ οφέλους και κινδύνου για κάθε ασθενή με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για κακοήθειες, καθώς και σε ασθενείς που παρακολουθούνται ενεργά για επανεμφάνιση κακοήθειας. Οι ασθενείς θα πρέπει να ακολουθούν τον καθιερωμένο προληπτικό έλεγχο για καρκίνο του μαστού σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Θεραπεία σοβαρά ανοσοκατεσταλμένων ασθενών

Οι ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία μέχρι την υποχώρηση της κατάστασης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Σε άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις, η χρήση της οκρελιζουμάμπης ταυτόχρονα με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (π.χ., χρόνια κορτικοστεροειδή, μη βιολογικά και βιολογικά τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα [DMARDs], μυκοφαινόλη μοφετίλη, κυκλοφωσφαμίδη, αζαθειοπρίνη) οδήγησε σε αύξηση των ΣΛ, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων. Οι λοιμώξεις περιελάμβαναν, μεταξύ άλλων, την άτυπη πνευμονία και την πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*, την πνευμονία από ανεμευλογιά, τη φυματίωση, την ιστοπλάσμωση. Σε σπάνιες περιπτώσεις,

ορισμένες από αυτές τις λοιμώξεις ήταν θανατηφόρες. Σε μια διερευνητική ανάλυση διαπιστώθηκαν οι ακόλουθοι παράγοντες που σχετίζονται με τον κίνδυνο για ΣΛ: υψηλότερες δόσεις οκρελίζουμάμπης από αυτές που συνιστώνται για την ΠΣ, άλλες συννοσηρότητες και χρόνια χρήση ανοσοκατασταλτικών/κορτικοστεροειδών.

Δεν συνιστάται η χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών ταυτόχρονα με την οκρελίζουμάμπη, εξαιρουμένων των κορτικοστεροειδών για τη συμπτωματική θεραπεία των υποτροπών. Υπάρχει περιορισμένη γνώση σχετικά με το εάν η ταυτόχρονη χρήση στεροειδών για τη συμπτωματική θεραπεία των υποτροπών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων στην κλινική πρακτική. Στις βασικές μελέτες οκρελίζουμάμπης στην ΠΣ, η χορήγηση κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση υποτροπών δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΛ.

Κατά την έναρξη της οκρελίζουμάμπης μετά από την ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή την έναρξη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας μετά από την οκρελίζουμάμπη, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυνατότητα αλληλοεπικαλυπτόμενων φαρμακοδυναμικών επιδράσεων (βλ. παράγραφο 5.1). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της οκρελίζουμάμπης λαμβάνοντας υπόψη τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες των άλλων τροποποιητικών της νόσου θεραπειών για την ΠΣ.

Εμβολιασμοί

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια με ζώντες ή ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς, μετά από τη θεραπεία με οκρελίζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί και ο εμβολιασμός με εμβόλια που περιέχουν ζώντες εξασθενημένους ή ζώντες μικροοργανισμούς δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέχρι την αποκατάσταση του αριθμού των Β κυττάρων. Στις κλινικές μελέτες, ο διάμεσος χρόνος για την αποκατάσταση του αριθμού των Β κυττάρων ήταν 72 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε μια τυχαιοποιημένη ανοιχτή μελέτη, οι ασθενείς με ΥΠΣ ήταν σε θέση να ενισχύσουν τις χυμικές ανταποκρίσεις, αν και μειωμένες, σε ανατοξίνη τετάνου, 23-δύναμο πολυσακχαριδικό εμβόλιο πνευμονιοκόκκου με ή χωρίς ενισχυτικό εμβόλιο, νεοαντιγόνο αιμοκυανίνης της πεταλίδας Keyhole (KLH) και εμβόλια εποχικής γρίπης. Βλ. παράγραφο 4.5 και 5.1

Συνιστάται να εμβολιάζονται οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οκρελίζουμάμπη με εμβόλια εποχικής γρίπης τα οποία είναι αδρανοποιημένα.

Οι ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν την κατάσταση ανοσοποίησης των ασθενών που είναι υποψήφιοι για θεραπεία με οκρελίζουμάμπη. Οι ασθενείς που χρήζουν εμβολιασμό θα πρέπει να ολοκληρώσουν την ανοσοποίηση τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Έκθεση in utero στην οκρελίζουμάμπη και εμβολιασμός νεογνών και βρεφών με ζώντα ή ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια

Λόγω της πιθανής εξάλειψης των Β κυττάρων σε βρέφη μητέρων που έχουν εκτεθεί στην οκρελίζουμάμπη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνιστάται οι εμβολιασμοί με ζώντες ή ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς να αναβάλλονται έως ότου ανακτηθούν τα επίπεδα των Β κυττάρων. Επομένως, συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων Β-κυττάρων που είναι θετικά σε CD19 σε νεογνά και βρέφη πριν από τον εμβολιασμό.

Συνιστάται όλοι οι εμβολιασμοί, εκτός αυτών με ζώντες ή ζώντες-εξασθενημένους μικροοργανισμούς, να ακολουθούν το τοπικό πρόγραμμα ανοσοποίησης και η μέτρηση των τίτλων απόκρισης που προκαλούνται από εμβόλια να λαμβάνεται υπόψη για να ελέγχεται εάν τα άτομα έχουν κατακτήσει μια προστατευτική ανοσοαπόκριση επειδή η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού μπορεί να μειωθεί.

Η ασφάλεια και ο χρόνος εμβολιασμού πρέπει να συζητούνται με το γιατρό του βρέφους (βλ. παράγραφο 4.6).

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης, καθώς δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις μέσω των ενζύμων του κυτοχρώματος P450, άλλων μεταβολικών ενζύμων ή μεταφορέων.

Εμβολιασμοί

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ή ζώντες-εξασθενημένους, μετά από τη θεραπεία με οκρελίζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί.

Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τις επιδράσεις από ανατοξίνη τετάνου, 23-δύναμο πολυσακχαριδικό εμβόλιο πνευμονιοκόκκου με ή χωρίς ενισχυτικό εμβόλιο, νεοαντιγόνο αιμοκυανίνης της πεταλίδας keyhole και εμβόλια εποχικής γρίπης σε ασθενείς υπό θεραπεία με οκρελίζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.1).

Μετά από θεραπεία για περισσότερα από δύο έτη, το ποσοστό των ασθενών με θετικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι του *S. pneumoniae*, της παρωτίτιδας, της ερυθράς και της ανεμοβλογιάς ήταν γενικώς παρόμοιο με τα ποσοστά κατά την αρχική εκτίμηση.

Ανοσοκατασταλτικά

Δεν συνιστάται η χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών θεραπειών ταυτόχρονα με την οκρελίζουμάμπη, εκτός των κορτικοστεροειδών για τη συμπτωματική θεραπεία των υποτροπών (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα

Οι γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα θα πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της λήψης του οκρελίζουμάμπης και για 4 μήνες μετά από την τελευταία χορήγηση δόσης οκρελίζουμάμπης.

Κύηση

Διατίθεται περιορισμένος όγκος δεδομένων από τη χρήση της οκρελίζουμάμπης σε εγκύους. Η οκρελίζουμάμπη είναι μια ανοσοσφαιρίνη G (IgG). Οι IgG είναι γνωστό πως διαπερνούν το φραγμό του πλακούντα. Η αναβολή του εμβολιασμού με ζώντα ή ζώντα-εξασθενημένα εμβόλια πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για νεογνά και βρέφη που γεννιούνται από μητέρες που έχουν εκτεθεί στην οκρελίζουμάμπη κατά την κύηση (*in utero*). Δεν έχουν συλλεχθεί δεδομένα μετρήσεων B κυττάρων σε νεογνά και βρέφη που εκτέθηκαν στην οκρελίζουμάμπη και η ενδεχόμενη διάρκεια της εξάντλησης των B κυττάρων σε νεογνά και βρέφη είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες που εκτέθηκαν σε άλλα αντι-CD20 αντισώματα κατά τη διάρκεια της κύησης έχει αναφερθεί παροδική εξάλειψη των B κυττάρων στο περιφερικό αίμα και λεμφοπενία. Η εξάλειψη των B-κυττάρων στη μήτρα κατά την κύηση ανιχνεύθηκε επίσης σε μελέτες με ζώα.

Οι μελέτες σε ζώα (εμβρυϊκή τοξικότητα) δεν υποδεικνύουν τερατογόνες επιδράσεις. Αναπαραγωγική τοξικότητα παρατηρήθηκε σε μελέτες ανάπτυξης πριν και μετά από τη γέννηση (βλ. παράγραφο 5.3).

Η οκρελίζουμάμπη θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν το πιθανό όφελος για τη μητέρα υπερκαλύπτει τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Είναι γνωστό ότι οι ανθρώπινες IgG απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα τις πρώτες ημέρες μετά τον τοκετό (περίοδος πρωτογάλακτος), οι οποίες μειώνονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις αμέσως μετά.

Σε μια προοπτική, πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης μελέτη MN42989 (SOPRANINO), 13 θηλάζουσες γυναίκες έλαβαν οκρελίζουμάμπη σε διάμεσο 2,0 μήνες μετά τον τοκετό (εύρος 0,5-5,0 μήνες). Χαμηλές συγκεντρώσεις οκρελίζουμάμπης ανιχνεύθηκαν στο μητρικό γάλα για 60 ημέρες από την πρώτη έγχυση στη μητέρα μετά τον τοκετό (διάμεση σχετική βρεφική δόση 0,27% [εύρος 0,0-1,8 %]), υποδηλώνοντας ελάχιστη μεταφορά της οκρελίζουμάμπης στο μητρικό γάλα. Στις 30 ημέρες μετά την πρώτη έγχυση στη μητέρα μετά τον τοκετό, η οκρελίζουμάμπη ήταν μη ανιχνεύσιμη σε όλα τα διαθέσιμα δείγματα ορού βρεφών που θηλάζαν (n=9) και τα επίπεδα των βρεφικών B κυττάρων ήταν εντός φυσιολογικών ορίων σε όλα τα διαθέσιμα δείγματα αίματος (n=10). Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της οκρελίζουμάμπης στην υγεία, την αύξηση του ύψους και βάρους και την ανάπτυξη σε βρέφη που θήλασαν κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παρακολούθησης 44,6 εβδομάδων (εύρος 8,6-62,7 εβδομάδων).

Αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για βρέφη που ενδέχεται να εκτεθούν στην οκρελίζουμάμπη μέσω μητρικού γάλακτος και λαμβάνουν ζώντα ή ζώντα-εξασθενημένα εμβόλια, δεν αναμένονται κίνδυνοι λόγω των φυσιολογικών επιπέδων B κυττάρων και των μη ανιχνεύσιμων επιπέδων οκρελίζουμάμπης στον ορό που παρατηρούνται σε αυτά τα βρέφη.

Σε μια ξεχωριστή προοπτική κλινική μελέτη, χαμηλές συγκεντρώσεις οκρελίζουμάμπης στο μητρικό γάλα (διάμεση σχετική βρεφική δόση 0,1% [εύρος 0,07-0,7%]) σε διάστημα 90 ημερών από την πρώτη έγχυση στη μητέρα μετά τον τοκετό παρατηρήθηκαν σε 29 θηλάζουσες γυναίκες που έλαβαν οκρελίζουμάμπη σε διάμεσο 4,3 μήνων μετά τον τοκετό (εύρος 0,1-36 μηνών). Η παρακολούθηση 21 βρεφών που θήλασαν για τουλάχιστον 2 εβδομάδες έδειξε φυσιολογική αύξηση ύψους και βάρους και ανάπτυξη έως και για 1 έτος.

Η οκρελίζουμάμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού ξεκινώντας λίγες ημέρες μετά τη γέννηση.

Γονιμότητα

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες γονιμότητας που πραγματοποιήθηκαν σε άρρενες και θήλειες πιθήκους της οικογένειας cynomolgus.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Ocrevus δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Κατά την ελεγχόμενη περίοδο των βασικών κλινικών δοκιμών, οι σημαντικότερες και πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) (34,3%, 40,1% στην ΥΠΣ και στην ΠΠΠΣ, αντίστοιχα) και οι λοιμώξεις (58,5%, 72,2% στην ΥΠΣ και στην ΠΠΠΣ, αντίστοιχα) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ένα σύνολο 2.376 ασθενών συμπεριλήφθηκαν στην ελεγχόμενη περίοδο των βασικών κλινικών δοκιμών. Από αυτούς τους ασθενείς, 1.852 εντάχθηκαν στη φάση OLE. Όλοι οι ασθενείς μετάβησαν σε θεραπεία με οκρελίζουμάμπη κατά τη φάση OLE. 1.155 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη φάση OLE, με αποτέλεσμα περίπου 10 χρόνια συνεχούς θεραπείας με οκρελίζουμάμπη (15.515 έτη έκθεσης ασθενών) κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης περιόδου και της φάσης OLE. Το συνολικό προφίλ

ασφάλειας που παρατηρήθηκε κατά την ελεγχόμενη περίοδο και τη φάση OLE παραμένει συνεπές με αυτό που παρατηρήθηκε κατά την ελεγχόμενη περίοδο.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στην ελεγχόμενη περίοδο των κλινικών δοκιμών και που προήλθαν από αυθόρμητες αναφορές παρατίθενται παρακάτω στον Πίνακα 2. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες

MedDRA Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη γνωστής συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα, γρίπη	Ιγμορίτιδα, βρογχίτιδα, στοματικός έρπης, γαστρεντερίτιδα, λοίμωξη του αναπνευστικού, ιογενής λοίμωξη, έρπης ζωστήρας, επιπεφυκίτιδα, κυτταρίτιδα	
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία	Ουδετεροπενία όψιμης έναρξης ²
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Βήχας, καταρροή	
Παρακλινικές εξετάσεις	Μειωμένη ανοσοσφαιρίνη M στο αίμα	Μειωμένη ανοσοσφαιρίνη G στο αίμα	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Σχετιζόμενη με την έγχυση αντιδράση ¹		

¹ Βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

² Παρατηρήθηκε στο πλαίσιο της κυκλοφορίας στην αγορά.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Στις μελέτες της ΥΠΣ και της ΠΠΠΣ, τα συμπτώματα που συνόδευαν τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) περιελάμβαναν, μεταξύ άλλων, τα εξής: κνησμό, εξάνθημα, κνίδωση, ερύθημα, έξαψη, υπόταση, πυρεξία, κόπωση, κεφαλαλγία, ζάλη, πονόλαιμο, στοματοφαρυγγικό πόνο, δύσπνοια, φαρυγγικό ή λαρυγγικό οίδημα, ναυτία, ταχυκαρδία. Σε ελεγχόμενες μελέτες δεν υπήρξαν θανατηφόρες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRRs). Επιπλέον, τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) στο πλαίσιο της κυκλοφορίας στην αγορά περιελάμβαναν την αναφυλαξία.

Σε ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο (ΥΠΣ) κλινικές μελέτες, οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) ήταν η συχνότερη ανεπιθύμητη αντίδραση στο σκέλος θεραπείας με οκρελιζουμάμπη με συνολική επίπτωση 34,3% συγκριτικά με την επίπτωση του 9,9% στην ομάδα θεραπείας της ιντερφερόνης βήτα-1a (έγχυση εικονικού φαρμάκου). Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) ήταν μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια της έγχυσης 1 της Δόσης 1 (27,5%) και μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου σε <10% στη Δόση 4. Η πλειοψηφία των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) σε αμφοτέρως τις ομάδες θεραπείας αφορούσε ήπιες έως μέτριες αντιδράσεις. Το 21,7% και το 10,1% των ασθενών που έχουν λάβει θεραπεία με οκρελιζουμάμπη εμφάνισε ήπιες και μέτριες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) αντίστοιχα, το 2,4% εμφάνισε σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) και το 0,1% εμφάνισε απειλητικές για τη ζωή σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR).

Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (ΠΠΠΣ), οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) ήταν η συχνότερη ανεπιθύμητη αντίδραση στο σκέλος θεραπείας με οκρελιζουμάμπη με συνολική επίπτωση 40,1% συγκριτικά με την επίπτωση του 25,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ήταν μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια της έγχυσης 1 της Δόσης 1, (27,4%) και μειώθηκε με τις επόμενες δόσεις σε <10% στη δόση 4. Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών σε κάθε ομάδα εμφάνισε σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης της κάθε δόσης συγκριτικά με τη δεύτερη έγχυση της συγκεκριμένης δόσης. Η πλειοψηφία των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ήταν ήπιες έως μέτριες. Το 26,7% και το 11,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με οκρελιζουμάμπη εμφάνισε ήπιες και μέτριες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) αντίστοιχα, το 1,4% εμφάνισε σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs). Δεν υπήρξαν απειλητικές για τη ζωή σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs). Βλέπε παράγραφο 4.4.

Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης περιόδου και της φάσης OLE των κλινικών δοκιμών ΥΠΣ και ΠΠΠΣ, οι ασθενείς έλαβαν περίπου 20 δόσεις οκρελιζουμάμπης. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) μειώθηκε σε <4% έως τη Δόση 4 της φάσης OLE σε ασθενείς με ΥΠΣ και σε <5% έως τη Δόση 5 της φάσης OLE σε ασθενείς με ΠΠΠΣ. Με τις επόμενες δόσεις που χορηγήθηκαν κατά τη φάση OLE, η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) παρέμεινε χαμηλή. Η πλειοψηφία των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ήταν ήπιες κατά τη φάση OLE.

Εναλλακτική βραχύτερη έγχυση των επακόλουθων δόσεων

Σε μία μελέτη (MA30143 Υπομελέτη Βραχύτερης Έγχυσης) που σχεδιάστηκε για να χαρακτηρίσει το προφίλ ασφάλειας των βραχύτερων (2-ωρών) εγχύσεων οκρελιζουμάμπης σε ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση, η συχνότητα, η ένταση και οι τύποι των συμπτωμάτων IRR ήταν συνεπή με εκείνα των εγχύσεων που χορηγήθηκαν σε διάστημα 3,5 ωρών (βλ. ενότητα 5.1). Ο συνολικός αριθμός των παρεμβάσεων που απαιτήθηκαν ήταν χαμηλός και στις δύο ομάδες έγχυσης, ωστόσο, περισσότερες παρεμβάσεις (επιβράδυνση ή προσωρινές διακοπές) χρειάστηκαν για τη διαχείριση των IRRs στη ομάδα βραχύτερης (2-ωρης) έγχυσης σε σύγκριση με την ομάδα έγχυσης 3,5 ωρών (8,7% έναντι 4,8%, αντίστοιχα).

Λοίμωξη

Στις ελεγχόμενες με δραστική ουσία μελέτες της ΥΠΣ, λοιμώξεις προέκυψαν στο 58,5% των ασθενών που λάμβαναν οκρελίζουμάμπη έναντι του 52,5% των ασθενών που λάμβαναν ιντερφερόνη βήτα 1a. Σοβαρές λοιμώξεις (ΣΛ) σημειώθηκαν στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με οκρελίζουμάμπη έναντι 2,9% των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1a. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της ΠΠΠΣ, λοιμώξεις παρουσιάστηκαν στο 72,2% των ασθενών που λάμβαναν οκρελίζουμάμπη έναντι του 69,9% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. ΣΛ σημειώθηκαν στο 6,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με οκρελίζουμάμπη έναντι 6,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Όλοι οι ασθενείς μετέβησαν σε οκρελίζουμάμπη κατά τη διάρκεια της φάσης OLE τόσο στις μελέτες ΥΠΣ όσο και στις μελέτες ΠΠΠΣ. Κατά τη φάση OLE σε ασθενείς με ΥΠΣ και ΠΠΠΣ, ο συνολικός κίνδυνος για ΣΛ δεν αυξήθηκε από εκείνον που παρατηρήθηκε κατά την ελεγχόμενη περίοδο. Όπως παρατηρήθηκε κατά την ελεγχόμενη περίοδο, το ποσοστό ΣΛ σε ασθενείς με ΠΠΠΣ παρέμεινε υψηλότερο από αυτό που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ΥΠΣ.

Σε συμφωνία με την προηγούμενη ανάλυση των παραγόντων κινδύνου για ΣΛ σε αυτοάνοσες καταστάσεις εκτός της ΠΣ (βλ. παράγραφο 4.4), διεξήχθη μια πολυπαραγοντική ανάλυση των παραγόντων κινδύνου για ΣΛ στα περίπου 10 χρόνια αθροιστικών δεδομένων έκθεσης από την ελεγχόμενη περίοδο και τη φάση OLE των βασικών κλινικών δοκιμών. Οι παράγοντες κινδύνου για ΣΛ σε ασθενείς με ΥΠΣ περιλαμβάνουν τουλάχιστον 1 συννοσηρότητα, πρόσφατη κλινική υποτροπή και βαθμολογία της Διευρυμένης Κλίμακας Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS) $\geq 6,0$. Οι παράγοντες κινδύνου για ΣΛ σε ασθενείς με ΠΠΠΣ περιλαμβάνουν δείκτη μάζας σώματος μεγαλύτερο από 25 kg/m², τουλάχιστον 2 συννοσηρότητες, EDSS $\geq 6,0$ και IgM < κατώτατο φυσιολογικό όριο (LLN). Οι συννοσηρότητες περιελάμβαναν, αλλά δεν περιορίζονταν σε, καρδιαγγειακές, νεφρικές και ουροφόρων οδών παθήσεις, προηγούμενες λοιμώξεις και κατάθλιψη.

Αναπνευστικές λοιμώξεις

Το ποσοστό των λοιμώξεων αναπνευστικού ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οκρελίζουμάμπη συγκριτικά με την ιντερφερόνη βήτα-1-a και το εικονικό φάρμακο.

Στις κλινικές μελέτες της ΥΠΣ, το 39,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με οκρελίζουμάμπη και το 33,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1-a εμφάνισε λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού και το 7,5% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με οκρελίζουμάμπη και το 5,2% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1-a εμφάνισε λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού.

Στην κλινική μελέτη της ΠΠΠΣ, το 48,8% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με οκρελίζουμάμπη και το 42,7% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο εμφάνισε λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού και το 9,9% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με οκρελίζουμάμπη και το 9,2% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο εμφάνισε λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού. Οι αναπνευστικές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οκρελίζουμάμπη ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες (80 – 90 %).

Ερπης

Σε ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο (ΥΠΣ) κλινικές μελέτες, λοιμώξεις από έρπη αναφέρονταν συχνότερα στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οκρελίζουμάμπη σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη-βήτα-1a, συμπεριλαμβανομένου του έρπη ζωστήρα (2,1% έναντι 1,0%), του απλού έρπη (0,7% έναντι 0,1%), του στοματικού έρπη (3,0% έναντι 2,2%), του έρπη γεννητικών οργάνων (0,1% έως 0%) και της λοίμωξης από ερπητοϊό (0,1% έναντι 0%). Όλες οι λοιμώξεις ήταν ήπιες έως μέτριες σε βαρύτητα, εκτός από ένα συμβάν Βαθμού 3, και οι ασθενείς ανέκαμψαν με τη λήψη της καθιερωμένης θεραπευτικής αγωγής.

Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (ΠΠΠΣ), παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό ασθενών με στοματικό έρπη (2,7% έναντι 0,8%) στο σκέλος θεραπείας με οκρελιζουμάμπη.

Εργαστηριακές ανωμαλίες

Ανοσοσφαιρίνες

Η θεραπεία με οκρελιζουμάμπη οδήγησε σε μείωση της ολικής ανοσοσφαιρίνης στην ελεγχόμενη περίοδο των βασικών κλινικών δοκιμών, κυρίως λόγω μείωσης των επιπέδων της IgM.

Τα κλινικά δεδομένα από την ελεγχόμενη περίοδο και τη φάση OLE των βασικών κλινικών δοκιμών έχουν δείξει μία συσχέτιση μεταξύ των μειωμένων επιπέδων της IgG (και λιγότερο για την IgM ή IgA) και του αυξημένου ποσοστού ΣΛ. Το 2,1% των ασθενών με ΥΠΣ είχαν ΣΛ κατά τη διάρκεια μιας περιόδου με IgG < LLN και στο 2,3% των ασθενών με ΠΠΠΣ είχαν ΣΛ κατά τη διάρκεια μιας περιόδου με IgG < LLN. Η διαφορά στο ποσοστό των ΣΛ μεταξύ ασθενών με IgG < LLN σε σύγκριση με ασθενείς με IgG ≥ LLN δεν αυξήθηκε με την πάροδο του χρόνου. Ο τύπος, η σοβαρότητα, η λανθάνουσα περίοδος, η διάρκεια και η έκβαση των ΣΛ που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια επεισοδίων ανοσοσφαιρινών κάτω από το LLN ήταν συνεπής με τις συνολικές ΣΛ που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οκρελιζουμάμπη κατά την ελεγχόμενη περίοδο και τη φάση OLE. Κατά τη διάρκεια των 10 ετών συνεχούς θεραπείας με οκρελιζουμάμπη, τα μέσα επίπεδα IgG των ασθενών με ΥΠΣ και ΠΠΠΣ παρέμειναν πάνω από το LLN.

Λεμφοκύτταρα

Στην ΥΠΣ παρατηρήθηκε μείωση των λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) στο 20,7% των ασθενών που λάμβαναν οκρελιζουμάμπη σε σύγκριση με 32,6% των ασθενών υπό θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1a. Στην ΠΠΠΣ παρατηρήθηκε μείωση των λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) στο 26,3% των ασθενών υπό θεραπεία με οκρελιζουμάμπη έναντι 11,7% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Η πλειοψηφία των εν λόγω μειώσεων που αναφέρθηκαν στους ασθενείς υπό θεραπεία με οκρελιζουμάμπη ήταν Βαθμού 1 (<LLN 800 κύτταρα/mm³) και 2 (μεταξύ 500 και 800 κυττάρων/mm³) ως προς τη βαρύτητα. Περίπου το 1% των ασθενών στην ομάδα της οκρελιζουμάμπης είχαν λεμφοπενία Βαθμού 3 (μεταξύ 200 και 500 κυττάρων/mm³). Σε κανέναν ασθενή δεν αναφέρθηκε λεμφοπενία Βαθμού 4 (< 200 κύτταρα/mm³).

Παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό ΣΛ κατά τη διάρκεια επεισοδίων επιβεβαιωμένης μείωσης του αριθμού των συνολικών λευκοκυττάρων σε ασθενείς υπό θεραπεία με οκρελιζουμάμπη. Ο αριθμός των ΣΛ ήταν πολύ χαμηλός για να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα.

Ουδετερόφιλα

Στην ελεγχόμενη με δραστική ουσία περίοδο θεραπείας (ΥΠΣ), παρατηρήθηκε μείωση στον αριθμό των ουδετερόφιλων < LLN στο 14,7% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με οκρελιζουμάμπη συγκριτικά με το 40,9% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1a. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (ΠΠΠΣ), το ποσοστό των ασθενών υπό θεραπεία με οκρελιζουμάμπη που εμφάνισε μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων ήταν υψηλότερο (12,9%) σε σχέση με τους ασθενείς του εικονικού φαρμάκου (10,0%). Μεταξύ αυτών, υψηλότερο ποσοστό ασθενών (4,3%) της ομάδας της οκρελιζουμάμπης είχαν ουδετεροπενία Βαθμού 2 ή μεγαλύτερη έναντι 1,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Περίπου το 1% των ασθενών στην ομάδα της οκρελιζουμάμπης είχαν ουδετεροπενία Βαθμού 4 έναντι 0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η πλειοψηφία των μειώσεων του αριθμού των ουδετερόφιλων αφορούσε παροδικά περιστατικά (τα οποία παρατηρήθηκαν μόνο μία φορά για ένα δεδομένο ασθενή που λάμβανε θεραπεία με οκρελιζουμάμπη) και ήταν Βαθμού 1 (μεταξύ < LLN και 1500 κύτταρα/mm³) και 2 (μεταξύ 1000 και 1500 κυττάρων/mm³) ως προς τη βαρύτητα. Συνολικά, περίπου 1% των ασθενών στην ομάδα της οκρελιζουμάμπης είχαν ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή 4. Ένας ασθενής με ουδετεροπενία Βαθμού 3

(μεταξύ 500 και 1000 κυττάρων/mm³) και ένας ασθενής με ουδετεροπενία Βαθμού 4 (< 500 κύτταρα/mm³) χρειάστηκαν ειδική θεραπεία με παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων και συνέχισαν να λαμβάνουν οκρελίζουμάμπη μετά το επεισόδιο. Η ουδετεροπενία μπορεί να εμφανιστεί αρκετούς μήνες μετά τη χορήγηση της οκρελίζουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.4).

Άλλες

Ένας ασθενής, ο οποίος έλαβε 2000 mg οκρελίζουμάμπης, απεβίωσε λόγω συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS) άγνωστης αιτιολογίας, μετά από εξέταση μαγνητικής τομογραφίας (MRI) 12 εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση. Στο σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS) μπορεί να συνέβαλε η αναφυλακτική αντίδραση στο σκιαγραφικό μέσο γαδολίνιο που χρησιμοποιήθηκε στη μαγνητική τομογραφία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία με δόσεις μεγαλύτερες από την εγκεκριμένη δόση οκρελίζουμάμπης. Η υψηλότερη δόση που έχει ελεγχθεί μέχρι σήμερα σε ασθενείς με ΠΣ είναι τα 2.000 mg, χορηγούμενα ως δύο ενδοφλέβιες εγχύσεις των 1.000 mg με μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων (μελέτη εύρεσης δόσης Φάσης II στην ΥΠΣ) και 1200 mg, χορηγούμενα ως υποδόρια ένεση (μελέτη εύρεσης δόσης Φάσης Ib). Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν συνεπείς με το προφίλ ασφάλειας της οκρελίζουμάμπης στις βασικές κλινικές μελέτες.

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο σε περίπτωση υπερδοσολογίας. Διακόψτε αμέσως την έγχυση και παρατηρήστε τον ασθενή για σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) (βλ. παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L04AG08.

Μηχανισμός δράσης

Η οκρελίζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει εκλεκτικά τα Β κύτταρα που εκφράζουν το CD20 αντιγόνο.

Το CD20 είναι ένα κυτταρικό επιφανειακό αντιγόνο, το οποίο εντοπίζεται στα προ-B κύτταρα, στα ώριμα Β κύτταρα και τα Β κύτταρα μνήμης, αλλά δεν εκφράζεται στα λεμφικά αρχέγονα κύτταρα και τα πλασματοκύτταρα.

Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου η οκρελίζουμάμπη ασκεί τις θεραπευτικές κλινικές της επιδράσεις στην ΠΣ δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως αλλά πιθανολογείται ότι περιλαμβάνει ανοσορύθμιση μέσω της μείωσης του αριθμού και της λειτουργίας των Β-κυττάρων που εκφράζουν το CD20 αντιγόνο. Μετά από τη δέσμευση στην κυτταρική επιφάνεια, η οκρελίζουμάμπη εξαντλεί επιλεκτικά τα Β κύτταρα που εκφράζουν το CD20 αντιγόνο μέσω της εξαρτώμενης από το αντίσωμα κυτταρικής φαγοκυττάρωσης (ADCP), της εξαρτώμενης από το αντίσωμα κυτταρικής κυτταροτοξικότητας (ADCC), της εξαρτώμενης από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητας (CDC) και

της απόπτωσης. Η ικανότητα αποκατάστασης των B-κυττάρων και η προϋπάρχουσα χυμική ανοσία διατηρούνται. Επιπρόσθετα, η εγγενής ανοσία και ο συνολικός αριθμός των T-κυττάρων δεν επηρεάζονται.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η θεραπεία με οκρελίζουμάμπη οδηγεί σε ταχεία εξάλειψη των CD19+ B-κυττάρων στο αίμα έως και 14 ημέρες μετά από τη θεραπεία (πρώτο χρονικό σημείο αξιολόγησης), το οποίο αποτελεί αναμενόμενη φαρμακολογική επίδραση. Η επίδραση αυτή διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Όσον αφορά τον αριθμό των B-κυττάρων, χρησιμοποιείται το CD19, καθώς η παρουσία της οκρελίζουμάμπης παρεμβάλλεται στον τρόπο με τον οποίο η δοκιμασία αναγνωρίζει το CD20.

Στις μελέτες φάσης III, ανάμεσα σε κάθε δόση οκρελίζουμάμπης, έως και το 5% των ασθενών εμφάνισε αποκατάσταση του αριθμού των B-κυττάρων (>LLN ή αρχική εκτίμηση) σε τουλάχιστον ένα χρονικό σημείο. Η έκταση και η διάρκεια της εξάντλησης των B-κυττάρων ήταν συνεπής στις μελέτες της ΠΠΠΣ και της ΥΠΣ.

Ο μεγαλύτερος χρόνος παρακολούθησης μετά από την τελευταία έγχυση (μελέτη φάσης II WA21493, N=51) υποδεικνύει ότι ο διάμεσος χρόνος έως την αποκατάσταση του αριθμού των B-κυττάρων (επιστροφή στις αρχικές τιμές/LLN, ανάλογα με το ποιο συνέβαινε πρώτο) ήταν 72 εβδομάδες (εύρος: 27-175 εβδομάδες). Το 90% επί του συνόλου των ασθενών εμφάνισε αποκατάσταση του αριθμού των B-κυττάρων στο LLN ή στις αρχικές τιμές σε διάστημα περίπου δυόμιση ετών μετά από την τελευταία έγχυση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ)

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της οκρελίζουμάμπης αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, διπλά εικονικές, ελεγχόμενες με δραστική ουσία σύγκρισης κλινικές μελέτες (WA21092 και WA21093), με πανομοιότυπο σχεδιασμό, σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (σύμφωνα με τα κριτήρια McDonald 2010) και ενδείξεις ενεργότητας της νόσου (όπως ορίζεται από τα κλινικά ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά) εντός των προηγούμενων δύο ετών. Ο σχεδιασμός των μελετών και τα αρχικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού των μελετών συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

Τα δημογραφικά και χαρακτηριστικά στην αρχική εκτίμηση ήταν καλά ισοσκελισμένα μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Οι ασθενείς υπό οκρελίζουμάμπη (Ομάδα Α) λάμβαναν 600 mg κάθε 6 μήνες (Η δόση 1 χορηγήθηκε ως 2 ενδοφλέβιες εγχύσεις των 300 mg, με μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων, και οι επακόλουθες δόσεις χορηγήθηκαν ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση των 600 mg). Οι ασθενείς στην Ομάδα Β έλαβαν ιντερφερόνη βήτα-1a 44 mcg μέσω υποδόριας ένεσης 3 φορές ανά εβδομάδα.

Πίνακας 3 Σχεδιασμός μελετών, δημογραφικά και χαρακτηριστικά κατά την αρχική εκτίμηση

	Μελέτη 1		Μελέτη 2	
Τίτλος μελέτης	WA21092 (OPERA I) (n=821)		WA21093 (OPERA II) (n=835)	
Σχεδιασμός μελέτης				
Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης			
Ιστορικό νόσου στη διαλογή	Τουλάχιστον δύο υποτροπές μέσα στα προηγούμενα δύο χρόνια ή μία υποτροπή στο διάστημα του προηγούμενου έτους, EDSS* μεταξύ 0 και 5,5, συμπεριλαμβανομένων των συγκεκριμένων τιμών			
Διάρκεια μελέτης	2 έτη			
Ομάδες θεραπείας	Ομάδα Α: Οκρελίζουμάμπη 600 mg Ομάδα Β: ιντερφερόνη βήτα-1a 44 mcg S.C. (IFN)			
Χαρακτηριστικά κατά την αρχική εκτίμηση	Οκρελίζουμάμπη 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Οκρελίζουμάμπη 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Μέση ηλικία (έτη)	37,1	36,9	37,2	37,4
Ηλικιακό εύρος (έτη) κατά την ένταξη	18 – 56	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Κατανομή φύλου (% ανδρών/% γυναικών)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Μέση/διάμεση διάρκεια νόσου από τη διάγνωση (έτη)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Ασθενείς χωρίς ιστορικό λήψης τροποποιητικής της νόσου θεραπείας στο παρελθόν (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Μέσος αριθμός υποτροπών κατά το τελευταίο έτος	1,31	1,33	1,32	1,34
Ποσοστό ασθενών με βλάβες που προσλάμβαναν γαδολίνιο στην ακολουθία T1	42,5	38,1	39,0	41,4
Μέση βαθμολογία EDSS*	2,82	2,71	2,73	2,79

*Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας

** Ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία με κάποια τροποποιητική της νόσου θεραπεία (DMT) σε διάστημα 2 ετών πριν από την τυχαιοποίηση.

Τα βασικά κλινικά αποτελέσματα και η αποτελεσματικότητα στη μαγνητική τομογραφία (MRI) παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 και την Εικόνα 1.

Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών δείχνουν ότι η οκρελίζουμάμπη μείωσε σημαντικά τις υποτροπές, την υποκλινική ενεργότητα της νόσου όπως μετράται από τη μαγνητική τομογραφία (MRI), και την εξέλιξη της νόσου συγκριτικά με τα 44 mcg υποδόριας ιντερφερόνης βήτα-1a.

Πίνακας 4 Βασικά κλινικά καταληκτικά σημεία και καταληκτικά σημεία στη μαγνητική τομογραφία (MRI) από τις μελέτες WA21092 και WA21093 (ΥΠΣ)

Καταληκτικά σημεία	Μελέτη 1: WA21092 (OPERA I)		Μελέτη 2: WA21093 (OPERA II)	
	Οκρελίζουμά μνη 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Οκρελίζουμά μνη 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Κλινικά καταληκτικά σημεία				
Ετήσιο ποσοστό υποτροπής (ARR) (κύριο καταληκτικό σημείο) ⁸	0,156	0,292	0,155	0,290
Σχετική μείωση	46% (p<0,0001)		47% (p<0,0001)	
Ποσοστό ασθενών με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας σε 12 εβδομάδες ³	9,8% Οκρελίζουμάμνη έναντι 15,2% IFN			
Μείωση κινδύνου (Συγκεντρωτική ανάλυση ¹)	40% (p=0,0006) ⁷			
Μείωση κινδύνου (Μεμονωμένες μελέτες ²)	43% (p=0,0139) ⁷		37% (p=0,0169) ⁷	
Ποσοστό ασθενών με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας σε 24 εβδομάδες (CDP) ³	7,6% Οκρελίζουμάμνη έναντι 12,0% IFN			
Μείωση κινδύνου (Συγκεντρωτική ανάλυση ¹)	40% (p=0,0025) ⁷			
Μείωση κινδύνου (Μεμονωμένες μελέτες ²)	43% (p=0,0278) ⁷		37% (p=0,0370) ⁷	
Ποσοστό ασθενών με επιβεβαιωμένη βελτίωση της αναπηρίας σε τουλάχιστον 12 εβδομάδες ⁴	20,7% Οκρελίζουμάμνη έναντι 15,6% IFN			
Σχετική αύξηση (Συγκεντρωτική ανάλυση ¹)	33% (p=0,0194)			
Σχετική αύξηση (Μεμονωμένες μελέτες ²)	61% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
Ποσοστό ασθενών χωρίς υποτροπή στις 96 εβδομάδες ²	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
	(p<0,0001)		(p<0,0001)	
Ποσοστό ασθενών χωρίς στοιχεία ενεργότητας της νόσου (NEDA) ⁵	48%	29%	48%	25%
Σχετική αύξηση ²	64% (p<0,0001)		89% (p<0,0001)	
Καταληκτικά σημεία MRI				
Μέσος αριθμός βλαβών που προσλάμβαναν γοδολίνιο (Gd) στην ακολουθία T1 ανά μαγνητική τομογραφία (MRI)	0,016	0,286	0,021	0,416
Σχετική μείωση	94% (p<0,0001)		95% (p<0,0001)	
Μέσος αριθμός νέων και/ή διευρυμένων υπέρπυκνων βλαβών στην ακολουθία T2 ανά μαγνητική τομογραφία	0,323	1,413	0,325	1,904
Σχετική μείωση	77% (p<0,0001)		83% (p<0,0001)	
Ποσοστιαία μεταβολή στον όγκο του εγκεφάλου από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 96	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Σχετική μείωση στην απώλεια όγκου εγκεφάλου	22,8% (p=0,0042) ⁶		14,9% (p=0,0900)	

¹ Προοπτική ομαδοποίηση δεδομένων από τη Μελέτη 1 και 2

² Μη επιβεβαιωτική ανάλυση τιμής p. Δεν αποτελεί μέρος της προκαθορισμένης ιεραρχίας ελέγχου

³ Το CDP ορίζεται ως αύξηση κατά $\geq 1,0$ βαθμούς από την αρχική εκτίμηση στη βαθμολογία της Διευρυμένης Κλίμακας Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS) για τους ασθενείς με αρχική βαθμολογία 5,5 ή μικρότερη, ή $\geq 0,5$ όταν η αρχική βαθμολογία είναι $> 5,5$, εκτιμήσεις Kaplan-Meier στην Εβδομάδα 96

⁴ Ορίζεται ως μείωση κατά $\geq 1,0$ βαθμούς από την αρχική εκτίμηση στη βαθμολογία της Διευρυμένης Κλίμακας Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS) για τους ασθενείς με αρχική βαθμολογία EDSS ≥ 2 και $\leq 5,5$, ή $\geq 0,5$ όταν η αρχική βαθμολογία είναι $> 5,5$. Οι ασθενείς με αρχική βαθμολογία < 2 δεν συμπεριλαμβάνονταν στην ανάλυση.

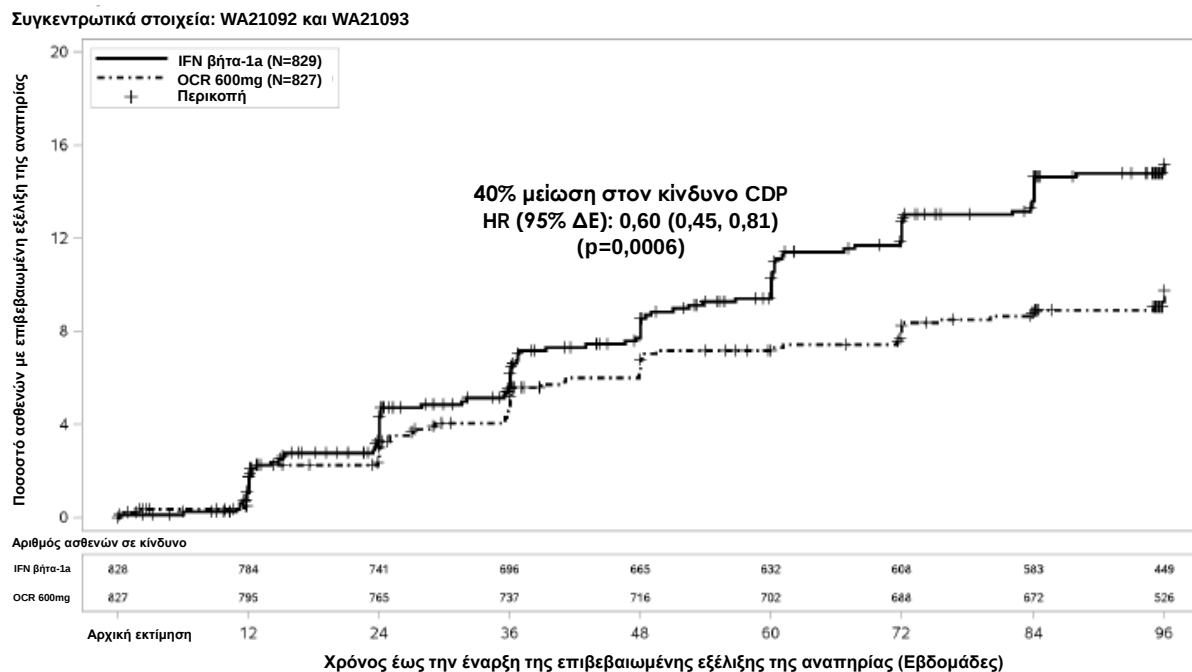
⁵ Το NEDA ορίστηκε ως απουσία των καθορισμένων από το πρωτόκολλο, υποτροπών, CDP στις 12 εβδομάδες, και τυχόν ενεργότητας στη μαγνητική τομογραφία (MRI) (είτε βλάβες που προσλαμβάνουν γαδολίνιο (Gd) στην ακολουθία T1, είτε νέες ή διευρυμένες βλάβες στην ακολουθία T2) καθ' όλη τη διάρκεια των 96 εβδομάδων θεραπείας. Διερευνητικό αποτέλεσμα βάσει του πλήρους πληθυσμού ITT.

⁶ Μη επιβεβαιωτική τιμή p. Η ιεραρχική διαδικασία ελέγχου ολοκληρώθηκε πριν από την επίτευξη του καταληκτικού σημείου.

⁷ Έλεγχος log-rank

⁸ Επιβεβαιωμένες υποτροπές (συνοδευόμενες από κλινικά σημαντική αλλαγή στο EDSS).

Εικόνα 1: Διάγραμμα Kaplan-Meier* του χρόνου έναρξης της επιβεβαιωμένης εξέλιξης της αναπηρίας που διατηρήθηκε για τουλάχιστον 12 εβδομάδες με το αρχικό συμβάν νευρολογικής επιδείνωσης να συμβαίνει κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου θεραπείας (συγκεντρωτικός πληθυσμός ITT των WA21092 και WA21093)*



*Προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών WA21092 και WA21093.

Τα αποτελέσματα των προκαθορισμένων συγκεντρωτικών αναλύσεων του χρόνου έως την επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας (CDP) για τουλάχιστον 12 εβδομάδες (40% μείωση του κινδύνου για την οκρελίζουμάμπη συγκριτικά με την ιντερφερόνη βήτα-a (p=0,0006)) ήταν ιδιαίτερα συνεπή με τα αντίστοιχα αποτελέσματα των 24 εβδομάδων (40% μείωση του κινδύνου για την οκρελίζουμάμπη συγκριτικά με την ιντερφερόνη βήτα-a (p=0,0025)).

Στις μελέτες εντάχθηκαν ασθενείς με ενεργό νόσο. Σε αυτούς περιλαμβάνονταν τόσο ασθενείς χωρίς ιστορικό λήψης ενεργού θεραπείας και ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία αλλά δεν αποκρίθηκαν επαρκώς, όπως ορίζεται βάσει των κλινικών -ή των απεικονιστικών χαρακτηριστικών. Η ανάλυση των πληθυσμών ασθενών με διαφορετικά αρχικά επίπεδα ενεργότητας της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ενεργού και ιδιαίτερα ενεργού νόσου, έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα της οκρελίζουμάμπης στο ARR και η επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου σε 12 εβδομάδες ήταν συνεπείς με τον συνολικό πληθυσμό.

Πρωτοπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΠΠΣ)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της οκρελίζουμάμπης αξιολογήθηκαν επίσης σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση (Μελέτη WA25046), οι οποίοι βρίσκονταν σε πρώιμο στάδιο της νόσου σύμφωνα με τα κύρια κριτήρια ένταξης, δηλ.: ηλικίες από 18 έως και 55 ετών, βαθμολογία στη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS) από 3,0 έως 6,5 κατά τη διαλογή, διάρκεια νόσου από την έναρξη των συμπτωμάτων της πολλαπλής σκλήρυνσης μικρότερη από 10 έτη σε ασθενείς με βαθμολογία στην EDSS ≤5,0 κατά τη διαλογή ή διάρκεια μικρότερη από 15 έτη σε ασθενείς με βαθμολογία στην EDSS >5,0 κατά τη διαλογή. Σχετικά με τη δραστηριότητα της νόσου, τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της φλεγμονώδους δραστηριότητας, ακόμη και στην προοδευτικά εξελισσόμενη ΠΣ, μπορεί να σχετίζονται με την απεικόνιση, (δηλ. βλάβες που ενισχύουν την T1 Gd και / ή ενεργές [νέες ή διευρυνόμενες] T2 βλάβες). Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αποδεικτικά στοιχεία από την μαγνητική τομογραφία για την επιβεβαίωση της φλεγμονώδους

δραστηριότητας σε όλους τους ασθενείς. Οι ασθενείς ηλικίας άνω των 55 ετών δεν μελετήθηκαν. Ο σχεδιασμός της μελέτης και τα αρχικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Τα δημογραφικά και τα αρχικά χαρακτηριστικά ήταν καλά ισοσκελισμένα ανάμεσα στις δύο ομάδες θεραπείας. Η κρανιακή μαγνητική τομογραφία έδειξε χαρακτηριστικά απεικόνισης που είναι χαρακτηριστικά φλεγμονώδους δραστηριότητας είτε με βλάβες που ενισχύουν την T1Gd είτε με βλάβες T2.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης Φάσης III στην ΠΠΠΣ, οι ασθενείς έλαβαν 600 mg οκρελίζουμάμπης κάθε 6 μήνες ως δύο εγχύσεις των 300 mg, χορηγούμενες με μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων, καθ' όλη την περίοδο θεραπείας. Οι εγχύσεις των 600 mg στην ΥΠΣ και οι 2 εγχύσεις των 300 mg στην ΠΠΠΣ έδειξαν συνεπή προφίλ ΦΚ/ΦΔ. Τα προφίλ των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) ήταν επίσης παρόμοια, ανεξάρτητα από το εάν η δόση των 600 mg χορηγήθηκε ως εφάπαξ έγχυση των 600 mg ή ως δύο εγχύσεις των 300 mg χορηγούμενες με μεσοδιάστημα δύο εβδομάδων (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2), αλλά λόγω των συνολικά περισσότερων εγχύσεων με το σχήμα των 2 εγχύσεων των 300 mg, ο συνολικός αριθμός σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ήταν μεγαλύτερος. Επομένως, μετά από τη Δόση 1, συνιστάται η χορήγηση οκρελίζουμάμπης ως εφάπαξ έγχυση 600 mg (βλ. παράγραφο 4.2) προκειμένου να μειωθεί ο συνολικός αριθμός των εγχύσεων (με ταυτόχρονη έκθεση σε προφυλακτική μεθυλπρεδνιζολόνη και αντιϊσταμινικό) και οι σχετικές αντιδράσεις στην έγχυση.

Πίνακας 5 Σχεδιασμός μελέτης, δημογραφικά και χαρακτηριστικά κατά την αρχική εκτίμηση για τη μελέτη WA25046.

Τίτλος μελέτης	Μελέτη WA25046 ORATORIO (n=732)	
Σχεδιασμός μελέτης		
Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή ΠΣ	
Διάρκεια μελέτης	Κατευθυνόμενη από συμβάντα (Ελάχιστο διάστημα 120 εβδομάδων και 253 συμβάντα επιβεβαιωμένης εξέλιξης της αναπηρίας) (Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης: Οκρελίζουμάμπη 3,0 έτη, Εικονικό φάρμακο 2,8 έτη	
Ιστορικό νόσου στη διαλογή	Ηλικία 18-55 ετών, EDSS από 3,0 έως 6,5	
Ομάδες θεραπείας	Ομάδα Α: Οκρελίζουμάμπη 600 mg Ομάδα Β: Εικονικό φάρμακο, σε τυχαιοποίηση 2:1	
Χαρακτηριστικά κατά την αρχική εκτίμηση	Οκρελίζουμάμπη 600 mg (n=488)	Εικονικό φάρμακο (n=244)
Μέση ηλικία (έτη)	44,7	44,4
Ηλικιακό εύρος (έτη) κατά την ένταξη	20 - 56	18 - 56
Κατανομή φύλου (% ανδρών/% γυναικών)	51,4/48,6	49,2/50,8
Μέση/διάμεση διάρκεια νόσου από τη διάγνωση της ΠΠΠΣ (έτη)	2,9/1,6	2,8/1,3
Μέση βαθμολογία EDSS	4,7	4,7

Τα βασικά κλινικά αποτελέσματα και τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μαγνητική τομογραφία (MRI) παρουσιάζονται στον Πίνακα 6 και την Εικόνα 2.

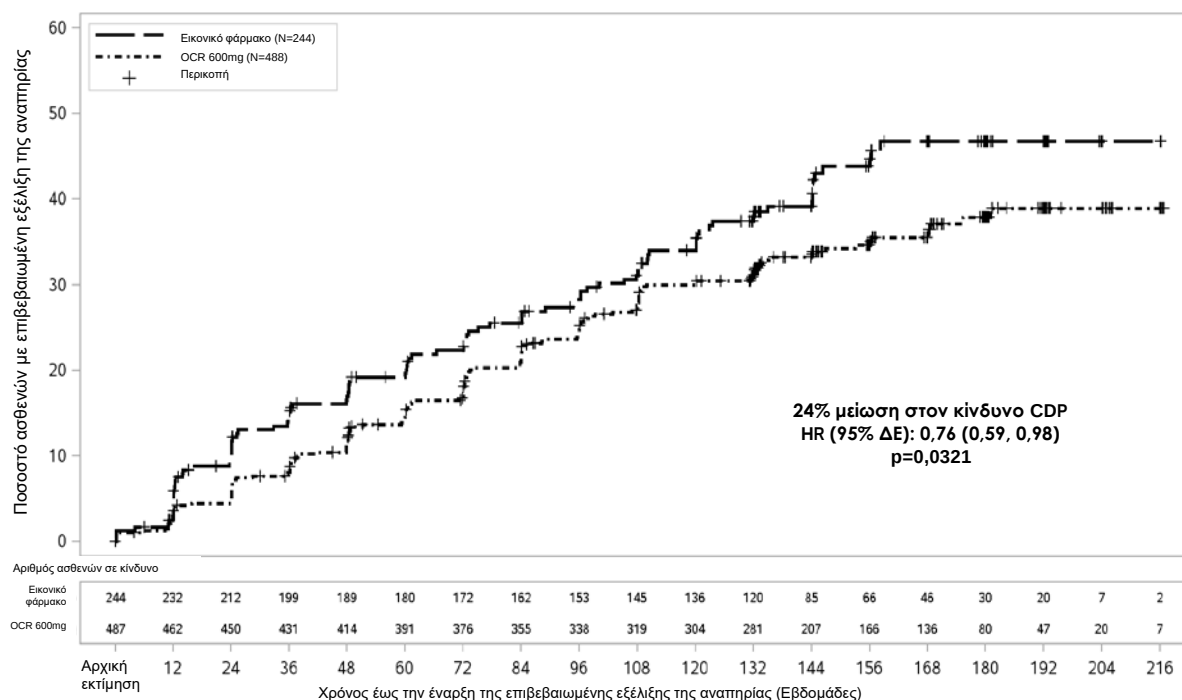
Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι η οκρελίζουμάμπη καθυστερεί σημαντικά την εξέλιξη της νόσου και μειώνει την επιδείνωση της ταχύτητας βάδισης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 6 Βασικά κλινικά καταληκτικά σημεία και καταληκτικά σημεία στη μαγνητική τομογραφία (MRI) από τη μελέτη WA25046 (PPMS)

	Μελέτη 3	
Καταληκτικά σημεία	WA25046 (Oratorio)	
	Οκρελίζουμάμπη 600 mg (n=488)	Εικονικό φάρμακο (n=244)
Κλινικά καταληκτικά σημεία		
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας Ποσοστό ασθενών με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας σε 12 εβδομάδες ¹ (κύριο καταληκτικό σημείο) Μείωση κινδύνου	30,2%	34,0%
	24% (p=0,0321)	
Ποσοστό ασθενών με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας σε 24 εβδομάδες ¹ Μείωση κινδύνου	28,3%	32,7%
	25% (p=0,0365)	
Ποσοστιαία μεταβολή στη χρονομετρημένη δοκιμασία βάδισης 7,62 μέτρων από την αρχική εκτίμηση έως την Εβδομάδα 120 Σχετική μείωση στο ποσοστό επιδείνωσης του χρόνου βάδισης	38,9	55,1
	29,4% (p=0,0404)	
Καταληκτικά σημεία MRI		
Ποσοστιαία μεταβολή στον όγκο υπέρπυκνων βλαβών στην ακολουθία T2 από την αρχική εκτίμηση έως την Εβδομάδα 120	-3,4	7,4
	(p<0,0001)	
Ποσοστιαία μεταβολή στον όγκο του εγκεφάλου από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 120 Σχετική μείωση στο ποσοστό απώλειας όγκου εγκεφάλου	-0,902	-1,093
	17,5% (p=0,0206)	

¹ Ορίζεται ως αύξηση κατά $\geq 1,0$ βαθμούς από την αρχική βαθμολογία της Διευρυμένης Κλίμακας Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS) για τους ασθενείς με αρχική βαθμολογία 5,5 ή μικρότερη, ή $\geq 0,5$ όταν η αρχική βαθμολογία είναι $> 5,5$, εκτιμήσεις Kaplan-Meier στην Εβδομάδα 120.

Εικόνα 2: Διάγραμμα Kaplan-Meier του χρόνου έναρξης της επιβεβαιωμένης εξέλιξης της αναπηρίας που διατηρήθηκε για τουλάχιστον 12 εβδομάδες με το αρχικό συμβάν νευρολογικής επιδείνωσης να συμβαίνει κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου θεραπείας (πληθυσμός ITT της WA25046)*



*Όλοι οι ασθενείς σε αυτή την ανάλυση παρακολούθηθηκαν για ελάχιστο διάστημα 120 εβδομάδων. Η κύρια ανάλυση βασίζεται στο σύνολο των συγκεντρωθέντων δεδομένων.

Η προκαθορισμένη αλλά χωρίς στατιστική ισχύ ανάλυση υποομάδων, του πρωτεύοντος τελικού σημείου υποδεικνύει ότι οι ασθενείς που είναι νεότεροι ή εκείνοι με T1 βλάβες που ενισχύονται με το Gd κατά την αρχική εκτίμηση, λαμβάνουν μεγαλύτερο όφελος θεραπείας από τους ασθενείς που είναι μεγαλύτεροι ή χωρίς T1 βλάβες που ενισχύονται με το Gd ≤ 45 έτη: HR 0,64 [0,45, 0,92], > 45 έτη: HR 0,88 [0,62, 1,26]. Με T1 βλάβες που ενισχύονται με το Gd κατά την αρχική εκτίμηση: HR 0,65 [0,40-1,06], χωρίς T1 βλάβες που ενισχύονται με το Gd στην έναρξη: HR 0,84 [0,62-1,13]. Επιπλέον, οι post-hoc αναλύσεις συμπεραίνουν ότι οι νεότεροι ασθενείς με T1 βλάβες που ενισχύονται με το Gd στην έναρξη της μελέτης έχουν την καλύτερη θεραπευτική επίδραση [≤ 45 έτη: HR 0,52 [0,27-1,00]; ≤ 46 ετών [μέση ηλικία της μελέτης WA25046]. HR 0,48 [0,25-0,92]. < 51 έτη: HR 0,53 [0,31-0,89].

Εκ των υστέρων αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν κατά την Εκτεταμένη Ελεγχόμενη Περίοδο (ECP), η οποία περιλαμβάνει τη διπλά τυφλή θεραπεία και περίπου 9 επιπλέον μήνες ελεγχόμενης παρακολούθησης πριν τη συνέχιση στην Επέκταση Ανοικτής Επισήμανσης (OLE) ή μέχρι την απόσυρση από τη θεραπεία της μελέτης. Το ποσοστό των ασθενών με Επιβεβαιωμένη Εξέλιξη της Αναπηρίας στις 24 εβδομάδες σε EDSS $\geq 7,0$ (24W-CDP σε EDSS $\geq 7,0$, χρόνος έως την αναπηρική καρέκλα) ήταν 9,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε σύγκριση με 4,8% στην ομάδα της οκρελίζουμάμπης την Εβδομάδα 144, με αποτέλεσμα 47% μείωση του κινδύνου στον χρόνο έως την αναπηρική καρέκλα (HR 0,53, [0,31, 0,92]) κατά τη διάρκεια της ECP. Δεδομένου ότι αυτά τα αποτελέσματα ήταν διερευνητικής φύσης και περιελάμβαναν δεδομένα μετά την άρση της τυφλοποίησης, τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Υπομελέτη βραχύτερης έγχυσης

Η ασφάλεια της βραχύτερης (2-ωρης) έγχυσης οκρελίζουμάμπης αξιολογήθηκε σε μία προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη, παράλληλου σκέλους υπομελέτη της Μελέτης MA30143 (Ensemble) σε ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση, χωρίς ιστορικό λήψης άλλων τροποποιητικών της νόσου θεραπειών. Η πρώτη δόση χορηγήθηκε ως δύο εγχύσεις των 300 mg (συνολικά 600 mg) διαχωρισμένες κατά 14 ημέρες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν από τη δεύτερη δόση τους και μετά (Δόση 2 έως 6) σε αναλογία 1: 1 είτε στη συμβατική ομάδα έγχυσης με την οκρελίζουμάμπη να εγχύεται σε περίπου 3,5 ώρες κάθε 24 εβδομάδες, είτε στην ομάδα βραχύτερης έγχυσης με την οκρελίζουμάμπη να εγχύεται σε περίπου 2 ώρες κάθε 24 εβδομάδες. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανά περιοχή και δόση στην οποία οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για πρώτη φορά.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η αναλογία των ασθενών με IRRs που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών μετά την πρώτη τυχαιοποιημένη έγχυση. Η πρωταρχική ανάλυση πραγματοποιήθηκε όταν τυχαιοποιήθηκαν 580 ασθενείς. Η αναλογία των ασθενών με IRRs που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών μετά την πρώτη τυχαιοποιημένη έγχυση ήταν 24,6% στη βραχύτερη έγχυση σε σύγκριση με 23,1% στην ομάδα συμβατικής έγχυσης. Η διαφορά των στρωματοποιημένων ομάδων ήταν παρόμοια. Συνολικά, σε όλες τις τυχαιοποιημένες δόσεις, η πλειοψηφία των IRRs ήταν ήπιες ή μέτριες και μόνο δύο IRRs ήταν σοβαρές σε ένταση, με μία δριμυία IRR σε κάθε ομάδα. Δεν υπήρξαν απειλητικές για τη ζωή, θανατηφόρες ή σοβαρές IRRs.

Ανοσογονικότητα

Οι ασθενείς που συμμετείχαν σε μελέτες της πολλαπλής σκλήρυνσης (WA21092, WA21093 και WA25046) ελέγχθηκαν σε πολλαπλά χρονικά σημεία (αρχική εκτίμηση και κάθε 6 μήνες μετά από τη θεραπεία για όλη τη διάρκεια της μελέτης) για αντισώματα κατά του φαρμάκου (ADA). 12 από τους 1.311 (~1%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οκρελίζουμάμπη βρέθηκαν θετικοί για σχετιζόμενα με τη θεραπεία ADA, εκ των οποίων 2 ασθενείς βρέθηκαν θετικοί για εξουδετερωτικά αντισώματα. Η επίδραση των οφειλόμενων στη θεραπεία ADA στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί δεδομένης της χαμηλής επίπτωσης των σχετιζόμενων με την οκρελίζουμάμπη ADA.

Ανοσοποιήσεις

Σε μια τυχαιοποιημένη ανοιχτή μελέτη σε ασθενείς με ΥΠΣ (N = 102), το ποσοστό των ασθενών με θετική ανταπόκριση στο εμβόλιο κατά του τετάνου στις 8 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό ήταν 23,9% στην ομάδα της οκρελίζουμάμπης σε σύγκριση με 54,5% στην ομάδα ελέγχου (καμία θεραπεία τροποποιητική της νόσου ή ιντερφερόνη-β). Γεωμετρικοί μέσοι τίτλοι ειδικών αντισωμάτων έναντι της ανατοξίνης τετάνου στις 8 εβδομάδες ήταν 3,74 και 9,81 IU / ml, αντίστοιχα. Η θετική απόκριση σε ≥ 5 ορότυπους στο 23-PPV στις 4 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό ήταν 71,6% στην ομάδα οκρελίζουμάμπης και 100% στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οκρελίζουμάμπη, ένα αναμνηστικό εμβόλιο (13-PCV) που χορηγήθηκε 4 εβδομάδες μετά από 23-PPV δεν αύξησε σημαντικά την ανταπόκριση σε 12 ορότυπους κοινούς με 23-PPV. Το ποσοστό των ασθενών με οροπροστατευτικούς τίτλους έναντι πέντε στελεχών της γρίπης κυμάνθηκαν από 20,0-60,0% και 16,7-43,8% πριν τον εμβολιασμό και 4 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό από 55,6-80,0% σε ασθενείς που έλαβαν οκρελίζουμάμπη και 75,0-97,0% στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα. Βλ. Παραγράφους 4.4 και 4.5.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή για την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών του Ocrevus σε ένα ή περισσότερα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της οκρελίζουμάμπης σε μελέτες της πολλαπλής σκλήρυνσης περιγράφηκε από μοντέλο δύο διαμερισμάτων με εξαρτώμενη από το χρόνο κάθαρση, και με παραμέτρους ΦΚ που είναι τυπικές για ένα μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1. Η συνολική έκθεση (AUC σε δοσολογικό διάστημα 24 εβδομάδων) ήταν πανομοιότυπη στις μελέτες της ΠΠΠΣ με 2 εγχύσεις των 300 mg και στις μελέτες της ΥΠΣ με 1 έγχυση των 600 mg, όπως αναμένεται δεδομένης της χορήγησης πανομοιότυπης δόσης. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC_T) μετά από την 4η δόση των 600 mg οκρελίζουμάμπης ήταν 3.510 μg/ml·ημέρα, και η μέση μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) ήταν 212 μg/ml στην ΥΠΣ (έγχυση των 600 mg) και 141 μg/ml στην ΠΠΠΣ (εγχύσεις των 300 mg).

Απορρόφηση

Η οκρελίζουμάμπη χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση.

Κατανομή

Η εκτίμηση φαρμακοκινητικής πληθυσμού του κεντρικού όγκου κατανομής ήταν 2,78 L. Ο όγκος στο περιφερικό αίμα και η κάθαρση μεταξύ των διαμερισμάτων εκτιμήθηκε στα 2,68 L και 0,294 L/ημέρα.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της οκρελίζουμάμπης δεν έχει μελετηθεί απευθείας, καθώς τα αντισώματα καθαίρονται κυρίως από τον καταβολισμό (δηλ. διάσπαση σε πεπτίδια και αμινοξέα).

Αποβολή

Η σταθερή κάθαρση εκτιμήθηκε στα 0,17 L/ημέρα, και η αρχική εξαρτώμενη από το χρόνο κάθαρση εκτιμήθηκε στα 0,0489 L/ημέρα, η οποία μειώθηκε με ημίσεια ζωή 33 εβδομάδων. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής για την απομάκρυνση της οκρελίζουμάμπης ήταν 26 ημέρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής της οκρελίζουμάμπης σε παιδιά και ενήλικες ηλικίας μικρότερης από 18 έτη.

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν αποκλειστικές φαρμακοκινητικές μελέτες για την οκρελίζουμάμπη σε ασθενείς ηλικίας ≥55 ετών λόγω της περιορισμένης κλινικής εμπειρίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχει πραγματοποιηθεί επίσημη μελέτη φαρμακοκινητικής. Οι ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες και δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στη φαρμακοκινητική της οκρελίζουμάμπης σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες ΦΚ σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει πραγματοποιηθεί επίσημη μελέτη φαρμακοκινητικής. Οι ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες, και δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στη φαρμακοκινητική σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες ΦΚ σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και εμβρυϊκής ανάπτυξης. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης ή μεταλλαξιογένεσης με την οκρελίζουμάμπη.

Σε δύο μελέτες ανάπτυξης πριν και μετά από τη γέννηση σε πιθήκους cynomolgus, η χορήγηση της οκρελίζουμάμπης από την ημέρα 20 της κύησης έως τουλάχιστον μέχρι τον τοκετό σχετίστηκε με σπειραματοπάθεια, σχηματισμό λεμφοειδών θυλακίων στον μυελό των οστών, λεμφοπλασματοκυτταρική νεφρική φλεγμονή και μειωμένο βάρος όρχεων στους απογόνους. Οι δόσεις που χορηγήθηκαν στις μητέρες σε αυτές τις μελέτες οδήγησαν σε μέγιστες μέσες συγκεντρώσεις στον ορό (C_{max}), οι οποίες ήταν 4,5 έως 21 φορές πάνω από τις αναμενόμενες σε κλινικές συνθήκες.

Υπήρξαν πέντε περιστατικά προθανάτιας νεογνικής κατάστασης, εκ των οποίων το ένα αποδόθηκε σε αδυναμία λόγω πρόωρης γέννησης, η οποία συνοδεύονταν από ευκαιριακή βακτηριακή λοίμωξη, ένα λόγω λοιμώδους μηνιγγοεγκεφαλίτιδας, η οποία προσέβαλε την παρεγκεφαλίδα του νεογνού από μητέρα με ενεργή βακτηριακή λοίμωξη (μαστίτιδα) και τρεις με ενδείξεις ίκτερου και ηπατικής βλάβης, με υποψία ιογενούς αιτιολογίας, πιθανώς πολυοϊού. Η πορεία αυτών των πέντε επιβεβαιωμένων ή υποπτευόμενων λοιμώξεων θα μπορούσε δυνητικά να επηρεαστεί από την εξάλειψη των B κυττάρων. Νεογέννητοι γόνοι των ζώων που εκτέθηκαν στην οκρελίζουμάμπη παρατηρήθηκε ότι είχαν μειωμένους πληθυσμούς B-κυττάρων κατά τη διάρκεια της μεταγεννητικής φάσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Τριϋδρικό οξικό νάτριο (E 262)
Κρυσταλλικό οξικό οξύ
Διυδρική τρεχαλόζη
Πολυσορβικό 20 (E432)
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο

2 χρόνια

Αραιωμένο διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

Έχειδειχθείχημικήκαιφυσικήσταθερότητακατάτηχρήσηγια24ώρεςσεθερμοκρασία2-8°Cκαιακολούθωςγια8ώρεςσεθερμοκρασίαδωματίου.

Από μικροβιολογικής απόψεως, η παρασκευασθείσα έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρήστης είναι υπεύθυνος για το χρόνο και τις συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση και, κανονικά, ο χρόνος δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες στους 2-8°C και ακολούθως τις 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, εκτός αν η αραίωση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Σε περίπτωση που η ενδοφλέβια έγχυση δεν μπορεί να ολοκληρωθεί μέσα στην ίδια μέρα, το υπόλοιπο διάλυμα θα πρέπει να απορριφθεί.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να τα προστατεύσετε από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά από την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Πυκνό διάλυμα 10 ml σε φιαλίδιο (άχρωμο γυαλί Τύπου I).

Μέγεθος συσκευασίας του 1 ή 2 φιαλιδίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες για την αραίωση

Το προϊόν θα πρέπει να προετοιμάζεται από επαγγελματία της υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο. Για την παρασκευή του αραιωμένου διαλύματος έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται μία αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα.

Το προϊόν προορίζεται για εφάπαξ μόνο χρήση.

Μην χρησιμοποιείτε το πυκνό διάλυμα εάν έχει αποχρωματιστεί ή εάν το πυκνό διάλυμα περιέχει διακριτά ξένα σωματίδια (ανατρέξτε στην παράγραφο 3).

Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να αραιωθεί πριν από τη χορήγηση. Τα διαλύματα για ενδοφλέβια χορήγηση παρασκευάζονται με αραίωση του πυκνού διαλύματος σε σάκο έγχυσης που περιέχει ισότονο διάλυμα για έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9%) (300 mg/250 ml ή 600 mg/500 ml), σε τελική συγκέντρωση οκρελίζουμάμπης περίπου 1,2 mg/ml.

Δεν παρατηρήθηκαν ασυμβατότητες ανάμεσα σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν και τους σάκους από χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC) ή πολυαιθυλένιο (PO) και τα συστήματα ενδοφλέβιας χορήγησης.

Το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης πρέπει να χορηγείται χρησιμοποιώντας σετ έγχυσης με φίλτρο γραμμής 0,2 ή 0,22 µm.

Πριν την έναρξη της ενδοφλέβιας έγχυσης, το περιεχόμενο του σάκου έγχυσης θα πρέπει να βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου.

Απόρριψη

Τυχόν αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 8 Ιανουαρίου 2018
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Σεπτεμβρίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ocrevus 920 mg ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 920 mg οκρελιζουμάμπης σε 23 ml (40 mg/ml).

Η οκρελιζουμάμπη είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινέζικου κρικητού με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές προς ελαφρώς ιριδίζον, και άχρωμο προς ανοιχτό καφέ διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ocrevus ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ) με ενεργό νόσο, η οποία καθορίζεται βάσει των κλινικών ή απεικονιστικών χαρακτηριστικών (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Ocrevus ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με πρόιμη πρωτοπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΠΠΣ) όσον αφορά στη διάρκεια της νόσου και στο επίπεδο της αναπηρίας, και με χαρακτηριστικά απεικόνισης που είναι ενδεικτικά της φλεγμονώδους δραστηριότητας (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία νευρολογικών παθήσεων. Η πρώτη χορήγηση θα πρέπει να γίνεται υπό κλινική παρακολούθηση με κατάλληλη ιατρική υποστήριξη για τη διαχείριση σοβαρών αντιδράσεων όπως οι σοβαρές αντιδράσεις στην ένεση, οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας και/ή οι αναφυλακτικές αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Προκαταρκτική αγωγή για τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Οι ακόλουθες δύο προκαταρκτικές φαρμακευτικές αγωγές πρέπει να χορηγούνται λίγο πριν από κάθε ένεση οκρελιζουμάμπης προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος για τοπικές και συστηματικές αντιδράσεις στην ένεση (IRs):

- 20 mg από του στόματος δεξαμεθαζόνη (ή ισοδύναμο),
- Από του στόματος αντιισταμινικό (π.χ. δεσλοραταδίνη ή ισοδύναμο)

Επιπρόσθετα, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής με αντιπυρετικό (π.χ., παρακεταμόλη) λίγο πριν από κάθε χορήγηση.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 920 mg χορηγούμενα κάθε 6 μήνες.

Δεν απαιτείται διαίρεση της αρχικής δόσης ή των επόμενων δόσεων σε ξεχωριστές χορηγήσεις. Θα πρέπει να τηρείται ελάχιστο διάστημα 5 μηνών ανάμεσα σε κάθε δόση οκρελίζουμάμπης.

Διακοπή της ένεσης ή της θεραπείας σε περίπτωση αντιδράσεων στην ένεση (IRs)

Απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις στην ένεση (IRs)

Εάν υπάρχουν σημεία απειλητικής για τη ζωή IR, η ένεση θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο ασθενής θα πρέπει να λάβει την κατάλληλη θεραπεία. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).

Σοβαρές αντιδράσεις στην ένεση (IRs)

Εάν ένας ασθενής εμφανίσει σοβαρή IR, η ένεση θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο ασθενής θα πρέπει να λάβει συμπτωματική θεραπεία. Η ένεση πρέπει να ολοκληρώνεται μόνο αφού υποχωρήσουν όλα τα συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.4).

Καθυστερημένες ή παραλειπόμενες δόσεις

Εάν μία ένεση παραλειφθεί, θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό. Μην περιμένετε μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Το διάστημα θεραπείας των 6 μηνών (με ελάχιστο διάστημα 5 μηνών) θα πρέπει να διατηρηθεί ανάμεσα στις δόσεις.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ενήλικες ηλικίας άνω των 55 ετών

Βάσει των περιορισμένων διαθέσιμων δεδομένων για την ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2), δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς ηλικίας άνω των 55 ετών. Οι ασθενείς που έχουν ενταχθεί στις εν εξελίξει κλινικές μελέτες συνεχίζουν να λαμβάνουν ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη σε δόση των 600 mg κάθε έξι μήνες αφού γίνουν ηλικίας άνω των 55 ετών. Η χρήση της υποδόριας οκρελίζουμάμπης δεν μελετήθηκε σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οκρελίζουμάμπης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί επίσημα. Οι ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες. Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η οκρελίζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα και καθαίρεται μέσω του καταβολισμού (δηλ. διάσπαση σε πεπτίδια και αμινοξέα), και δεν αναμένεται να απαιτείται προσαρμογή στη δόση για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οκρελίζουμάμπης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί επίσημα. Στις κλινικές μελέτες συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η οκρελίζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα και καθαίρεται μέσω του καταβολισμού (αντί της ηπατικής απέκκρισης), και δεν αναμένεται να απαιτείται προσαρμογή στη δόση για τους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οκρελίζουμάμπης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα θεμελιωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Ocrevus 920 mg ενέσιμο διάλυμα δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση και θα πρέπει πάντα να χορηγείται ως υποδόρια ένεση, από επαγγελματία υγείας.

Είναι σημαντικό να ελέγχετε τις ετικέτες του προϊόντος για να βεβαιωθείτε ότι το σωστό σκεύασμα (ενδοφλέβιο ή υποδόριο) χορηγείται στον ασθενή μέσω της σωστής οδού, όπως συνταγογραφήθηκε.

Οι ασθενείς μπορούν να ξεκινήσουν τη θεραπεία χρησιμοποιώντας ενδοφλέβια ή υποδόρια οκρελίζουμάμπη και οι ασθενείς που λαμβάνουν επί του παρόντος ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία με ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη ή να μεταβούν σε Ocrevus 920 mg ενέσιμο διάλυμα.

Η δόση των 920 mg θα πρέπει να χορηγείται ως υποδόρια ένεση στην κοιλιακή χώρα σε περίπου 10 λεπτά. Συνιστάται η χρήση σετ υποδόριας έγχυσης (π.χ. φτερωτό/πεταλούδα). Τυχόν υπολειπόμενος συγκρατούμενος όγκος που παραμένει στο σετ υποδόριας έγχυσης δε θα πρέπει να χορηγείται στον ασθενή.

Το σημείο της ένεσης πρέπει να είναι η κοιλιακή χώρα, εκτός από 5 cm γύρω από τον ομφαλό. Οι ενέσεις δεν πρέπει ποτέ να γίνονται σε περιοχές όπου το δέρμα είναι κόκκινο, μελανιασμένο, ευαίσθητο ή σκληρό ή σε περιοχές όπου υπάρχουν σπίλοι ή ουλές.

Το ενέσιμο διάλυμα Ocrevus θα πρέπει πάντα να χορηγείται από επαγγελματία υγείας. Για την αρχική δόση, συνιστάται παρακολούθηση με πρόσβαση σε κατάλληλη ιατρική υποστήριξη για τη διαχείριση σοβαρών αντιδράσεων όπως οι IRs για τουλάχιστον μία ώρα μετά την ένεση. Για τις επόμενες δόσεις, η ανάγκη παρακολούθησης μετά την ένεση είναι στη διακριτική ευχέρεια του θεράποντος ιατρού (βλ. παράγραφο 4.4).

Για οδηγίες σχετικά με τη χρήση και το χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Υφιστάμενη ενεργό λοίμωξη (βλέπε παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής (βλέπε παράγραφο 4.4).
- Γνωστές ενεργές κακοήθειες (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Για τη βελτίωση της ιχνηλασιμότητας των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφονται σαφώς η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος.

Αντιδράσεις στην ένεση (IRs)

Η θεραπεία με υποδόρια οκρελίζουμάμπη σχετίζεται με IRs, που μπορεί να σχετίζονται με την απελευθέρωση κυτοκίνης και/ή άλλους χημικούς μεσολαβητές. Οι γιατροί θα πρέπει να προειδοποιούν τους ασθενείς ότι μπορεί να εμφανιστούν IRs κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών από τη χορήγηση. Τα συμπτώματα των IRs έχουν αναφερθεί συχνότερα με την πρώτη ένεση. Οι IRs

μπορεί να είναι τοπικές IRs ή συστηματικές IRs. Τα κοινά συμπτώματα των τοπικών IRs στο σημείο της ένεσης περιλαμβάνουν ερύθημα, πόνο, οίδημα και κνησμό. Τα κοινά συμπτώματα των συστηματικών IRs περιλαμβάνουν πονοκέφαλο και ναυτία (βλ. παράγραφο 4.8).

Λίγο πριν από την ένεση, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική αγωγή για να μειώσουν τον κίνδυνο για IRs (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον μία ώρα μετά την αρχική δόση του φαρμακευτικού προϊόντος για οποιοδήποτε σύμπτωμα σοβαρής IR. Κατάλληλοι πόροι για τη διαχείριση σοβαρών IRs, αντιδράσεων υπερευαισθησίας και/ή αναφυλακτικών αντιδράσεων θα πρέπει να είναι διαθέσιμοι για την αρχική δόση του φαρμακευτικού προϊόντος. Για τις επόμενες δόσεις, η ανάγκη για παρακολούθηση μετά την ένεση είναι στη διακριτική ευχέρεια του θεράποντος ιατρού. Οι IRs μπορούν να αντιμετωπιστούν με συμπτωματική θεραπεία, εάν εμφανιστούν.

Εάν υπάρχουν σημεία απειλητικής για τη ζωή IR, η ένεση θα πρέπει να σταματήσει αμέσως και ο ασθενής θα πρέπει να λάβει την κατάλληλη θεραπεία. Η θεραπεία με οκρελιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε αυτούς τους ασθενείς.

Εάν ένας ασθενής εμφανίσει σοβαρή IR, η ένεση θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο ασθενής θα πρέπει να λάβει συμπτωματική θεραπεία. Η ένεση πρέπει να ολοκληρώνεται μόνο αφού υποχωρήσουν όλα τα συμπτώματα.

Η ενδοφλέβια οκρελιζουμάμπη συνδέεται με σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs), οι οποίες μπορεί επίσης να σχετίζονται με την απελευθέρωση κυτοκίνης ή/και άλλους χημικούς μεσολαβητές. Οι IRRs μπορεί να εκδηλωθούν ως κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση, ερύθημα, ερεθισμός του φάρυγγα, στοματοφαρυγγικός πόνος, δύσπνοια, φαρυγγικό ή λαρυγγικό οίδημα, έξαψη, υπόταση, πυρεξία, κόπωση, κεφαλαλγία, ζάλη, ναυτία, ταχυκαρδία και αναφυλαξία. Σοβαρές IRRs, μερικές από τις οποίες απαιτήσαν νοσηλεία, έχουν αναφερθεί με τη χρήση ενδοφλέβιας οκρελιζουμάμπης.

Η υπερευαισθησία μπορεί να μη διακρίνεται κλινικά από τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) σε επίπεδο συμπτωμάτων. Εάν πιθανολογείται αντίδραση υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια της έγχυσης, η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και οριστικά (βλέπε «Αντιδράσεις υπερευαισθησίας» στη συνέχεια).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Θα μπορούσε να εμφανιστεί, επίσης, αντίδραση υπερευαισθησίας (οξεία αλλεργική αντίδραση στο φαρμακευτικό προϊόν). Οι οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας Τύπου 1 (διαμεσολαβούμενες από την IgE) μπορεί να μην είναι δυνατό να διακρίνονται κλινικά από τα συμπτώματα των IRs.

Αντίδραση υπερευαισθησίας μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε χορήγησης, παρόλο που συνήθως δεν εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της πρώτης χορήγησης. Όσον αφορά τις επόμενες χορηγήσεις, η εμφάνιση σοβαρότερων συμπτωμάτων σε σχέση με αυτά που είχε αντιμετωπίσει παλαιότερα ο ασθενής, ή νέων σοβαρών συμπτωμάτων, θα πρέπει να θέσουν την υποψία πιθανής αντίδρασης υπερευαισθησίας. Οι ασθενείς με γνωστή διαμεσολαβούμενη από την ανοσοσφαιρίνη E (IgE) υπερευαισθησία στην οκρελιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα έκδοχα δεν πρέπει να λάβουν θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.3).

Λοίμωξη

Η χορήγηση της οκρελιζουμάμπης πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με ενεργό λοίμωξη μέχρι την αποδρομή της λοίμωξης.

Συνιστάται η εκτίμηση της κατάστασης του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς πριν από τη χορήγηση της δόσης, καθώς οι σοβαρά ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς (π.χ., με λεμφοπενία, ουδετεροπενία, υπογαμμασφαιριναιμία) δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.8).

Το συνολικό ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν μια σοβαρή λοίμωξη (ΣΛ) ήταν παρόμοιο με τα φάρμακα σύγκρισης (βλέπε παράγραφο 4.8) στις μελέτες με ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη. Η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων βαθμού 4 (απειλητικές για τη ζωή) και βαθμού 5 (θανατηφόρες) ήταν χαμηλή σε όλες τις ομάδες θεραπείας, ωστόσο, στην ΠΠΠΣ ήταν υψηλότερη με την ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για τις απειλητικές για τη ζωή (1,6% έναντι 0,4%) και τις θανατηφόρες (0,6% έναντι 0%) λοιμώξεις. Όλες οι απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις υποχώρησαν χωρίς διακοπή της οκρελίζουμάμπης.

Στην ΠΠΠΣ, οι ασθενείς με δυσκολίες κατάποσης διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης πνευμονίας από εισρόφηση. Η θεραπεία με οκρελίζουμάμπη μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο σοβαρής πνευμονίας σε αυτούς τους ασθενείς. Οι ιατροί θα πρέπει να αντιμετωπίζουν άμεσα τους ασθενείς που εμφανίζουν πνευμονία.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ)

Λοίμωξη από ιό John Cunningham (JCV) που οδηγεί σε ΠΠΛ έχει παρατηρηθεί πολύ σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντι-CD20 αντισώματα, συμπεριλαμβανομένου της οκρελίζουμάμπης, και σχετίζεται κυρίως με παράγοντες κινδύνου (πληθυσμός ασθενών με π.χ., λεμφοπενία, προχωρημένη ηλικία, πολυθεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα).

Οι ιατροί πρέπει να επαγρυπνούν για πρώιμα σημεία και συμπτώματα ΠΠΛ, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν τυχόν νέα έναρξη ή επιδείνωση των νευρολογικών σημείων ή συμπτωμάτων, καθώς αυτά μπορεί να προσομοιάζουν με τη νόσο της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Εάν πιθανολογείται ΠΠΛ, η δόση της οκρελίζουμάμπης πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αξιολόγησης, συμπεριλαμβανομένης της μαγνητικής τομογραφίας (MRI), κατά προτίμηση με σκιαγραφικό (συγκριτικά με τη μαγνητική τομογραφία πριν από τη θεραπεία), της επιβεβαιωτικής εξέτασης εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA) του JCV και των επαναληπτικών νευρολογικών εκτιμήσεων. Εάν επιβεβαιωθεί η ΠΠΛ, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με αντι-CD20 αντισώματα έχει αναφερθεί επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV), η οποία οδηγεί σε ορισμένες περιπτώσεις σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο.

Θα πρέπει να πραγματοποιηθεί προκαταρκτικός έλεγχος για HBV σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς με ενεργό HBV (δηλ. ενεργό λοίμωξη, η οποία επιβεβαιώνεται από θετικά αποτελέσματα για HBsAg και αντι-HB έλεγχο) δεν θα πρέπει να λάβουν θεραπεία με οκρελίζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.3). Οι ασθενείς με θετικό ορολογικό έλεγχο (δηλ. αρνητικοί για HBsAg και θετικοί για το αντίσωμα εναντίον του πυρήνα HB (HBcAb +), φορείς HBV (θετικοί για το επιφανειακό αντιγόνο, HBsAg+)) θα πρέπει να απευθυνθούν σε ειδικούς ηπατολόγους πριν από την έναρξη της θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθηθούν και να αντιμετωπιστούν σύμφωνα με τα τοπικά ιατρικά πρότυπα για την πρόληψη της επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β.

Όψιμη ουδετεροπενία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ουδετεροπενίας όψιμης έναρξης τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση ενδοφλέβιας οκρελίζουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8). Παρόλο που ορισμένες περιπτώσεις ήταν Βαθμού 3 ή 4, η πλειονότητα των περιπτώσεων ήταν Βαθμού 1 ή 2. Σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, συνιστάται μέτρηση των ουδετερόφιλων στο αίμα.

Κακοήθειες

Έχει παρατηρηθεί αυξημένος αριθμός κακοηθειών (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού) στην ελεγχόμενη περίοδο των βασικών κλινικών δοκιμών σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια οκρελιζουμάμπη, σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου. Η επίπτωση κυμαίνονταν στο γενικό ποσοστό που αναμένονταν για τον πληθυσμό με ΠΣ. Μετά από περίπου 10 χρόνια συνεχούς θεραπείας με οκρελιζουμάμπη κατά την ελεγχόμενη περίοδο και τη φάση Επέκτασης Ανοικτής Επισήμανσης (OLE) των βασικών κλινικών δοκιμών, η συχνότητα εμφάνισης κακοηθειών παρέμεινε εντός του γενικού ποσοστού που αναμένεται για τον πληθυσμό με ΠΣ. Οι ασθενείς με γνωστή ενεργό κακοήθεια δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με οκρελιζουμάμπη (βλέπε παράγραφο 4.3). Θα πρέπει να εξετάζεται η σχέση μεταξύ οφέλους και κινδύνου για κάθε ασθενή με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για κακοήθειες, καθώς και σε ασθενείς που παρακολουθούνται ενεργά για επανεμφάνιση κακοήθειας. Οι ασθενείς θα πρέπει να ακολουθούν τον καθιερωμένο προληπτικό έλεγχο για καρκίνο του μαστού σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Θεραπεία σοβαρά ανοσοκατεσταλμένων ασθενών

Οι ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία μέχρι την υποχώρηση της κατάστασης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Σε άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις, η χρήση της οκρελιζουμάμπης ταυτόχρονα με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (π.χ., χρόνια κορτικοστεροειδή, μη βιολογικά και βιολογικά τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα [DMARDs], μυκοφαινόλη μοφετίλη, κυκλοφωσφαμίδη, αζαθειοπρίνη) οδήγησε σε αύξηση των ΣΛ, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων. Οι λοιμώξεις περιελάμβαναν, μεταξύ άλλων, την άτυπη πνευμονία και την πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*, την πνευμονία από ανεμευλογιά, τη φυματίωση, την ιστοπλάσμωση. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ορισμένες από αυτές τις λοιμώξεις ήταν θανατηφόρες. Σε μια διερευνητική ανάλυση διαπιστώθηκαν οι ακόλουθοι παράγοντες που σχετίζονται με τον κίνδυνο ΣΛ: υψηλότερες δόσεις οκρελιζουμάμπης από αυτές που συνιστώνται για την ΠΣ, άλλες συννοσηρότητες και χρόνια χρήση ανοσοκατασταλτικών/κορτικοστεροειδών.

Δεν συνιστάται η χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών ταυτόχρονα με την οκρελιζουμάμπη, εξαιρουμένων των κορτικοστεροειδών για τη συμπτωματική θεραπεία των υποτροπών. Υπάρχει περιορισμένη γνώση σχετικά με το εάν η ταυτόχρονη χρήση στεροειδών για τη συμπτωματική θεραπεία των υποτροπών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων στην κλινική πρακτική. Στις βασικές μελέτες με ενδοφλέβια οκρελιζουμάμπη στην ΠΣ, η χορήγηση κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση υποτροπών δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΛ.

Κατά την έναρξη της οκρελιζουμάμπης μετά από την ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή την έναρξη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας μετά από την οκρελιζουμάμπη, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυνατότητα αλληλοεπικαλυπτόμενων φαρμακοδυναμικών επιδράσεων (βλ. παράγραφο 5.1). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της οκρελιζουμάμπης λαμβάνοντας υπόψη τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες των άλλων τροποποιητικών της νόσου θεραπειών για την ΠΣ.

Εμβολιασμοί

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια με ζώντες ή ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς, μετά από τη θεραπεία με οκρελιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί και ο εμβολιασμός με εμβόλια που περιέχουν ζώντες εξασθενημένους ή ζώντες μικροοργανισμούς δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέχρι την αποκατάσταση του αριθμού των Β κυττάρων. Στις κλινικές μελέτες, ο διάμεσος χρόνος για την αποκατάσταση του αριθμού των Β κυττάρων ήταν 72 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε μια τυχαioποιημένη ανοιχτή μελέτη, οι ασθενείς με ΥΠΣ που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια οκρελιζουμάμπη ήταν σε θέση να ενισχύσουν τις χυμικές ανταποκρίσεις, αν και μειωμένες, σε ανατοξίνη τετάνου, 23-δύναμο πολυσακχαριδικό εμβόλιο πνευμονιοκόκκου με ή χωρίς ενισχυτικό

εμβόλιο, νεοαντιγόνο αιμοκυανίνης της πεταλίδας Keyhole (KLH) και εμβόλια εποχικής γρίπης. Βλ. παράγραφο 4.5 και 5.1

Συνιστάται να εμβολιάζονται οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οκρελιζουμάμπη με εμβόλια εποχικής γρίπης τα οποία είναι αδρανοποιημένα.

Οι ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν την κατάσταση ανοσοποίησης των ασθενών που είναι υποψήφιοι για θεραπεία με οκρελιζουμάμπη. Οι ασθενείς που χρήζουν εμβολιασμό θα πρέπει να ολοκληρώσουν την ανοσοποίηση τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας με οκρελιζουμάμπη.

Έκθεση in utero στην οκρελιζουμάμπη και εμβολιασμός νεογνών και βρεφών με ζώντα ή ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια

Λόγω της πιθανής εξάλειψης των B κυττάρων σε βρέφη μητέρων που έχουν εκτεθεί στην οκρελιζουμάμπη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνιστάται οι εμβολιασμοί με ζώντες ή ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς να αναβάλλονται έως ότου ανακτηθούν τα επίπεδα των B κυττάρων. Επομένως, συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων B-κυττάρων που είναι θετικά σε CD19 σε νεογνά και βρέφη πριν από τον εμβολιασμό.

Συνιστάται όλοι οι εμβολιασμοί, εκτός αυτών με ζώντες ή ζώντες-εξασθενημένους μικροοργανισμούς, να ακολουθούν το τοπικό πρόγραμμα ανοσοποίησης και η μέτρηση των τίτλων απόκρισης που προκαλούνται από εμβόλια να λαμβάνεται υπόψη για να ελέγχεται εάν τα άτομα έχουν κατακτήσει μια προστατευτική ανοσοαπόκριση επειδή η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού μπορεί να μειωθεί.

Η ασφάλεια και ο χρόνος εμβολιασμού πρέπει να συζητούνται με το γιατρό του βρέφους (βλ. παράγραφο 4.6).

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης, καθώς δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις μέσω των ενζύμων του κυτοχρώματος P450, άλλων μεταβολικών ενζύμων ή μεταφορέων.

Εμβολιασμοί

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ή ζώντες-εξασθενημένους, μετά από τη θεραπεία με οκρελιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί.

Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τις επιδράσεις από ανατοξίνη τετάνου, 23-δύναμο πολυσακχαριδικό εμβόλιο πνευμονιοκόκκου με ή χωρίς ενισχυτικό εμβόλιο, νεοαντιγόνο αιμοκυανίνης της πεταλίδας keyhole και εμβόλια εποχικής γρίπης σε ασθενείς υπό θεραπεία με ενδοφλέβια οκρελιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.1).

Μετά από θεραπεία με ενδοφλέβια οκρελιζουμάμπη για περισσότερα από δύο έτη, το ποσοστό των ασθενών με θετικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι του *S. pneumoniae*, της παρωτίτιδας, της ερυθράς και της ανεμοβλογιάς ήταν γενικώς παρόμοιο με τα ποσοστά κατά την αρχική εκτίμηση.

Ανοσοκατασταλτικά

Δεν συνιστάται η χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών θεραπειών ταυτόχρονα με την οκρελιζουμάμπη, εκτός των κορτικοστεροειδών για τη συμπτωματική θεραπεία των υποτροπών (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα

Οι γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα θα πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της λήψης του οκρελίζουμάμπης και για 4 μήνες μετά από την τελευταία χορήγηση δόσης οκρελίζουμάμπης.

Κύηση

Διατίθεται περιορισμένος όγκος δεδομένων από τη χρήση της οκρελίζουμάμπης σε εγκύους. Η οκρελίζουμάμπη είναι μια ανοσοσφαιρίνη G (IgG). Οι IgG είναι γνωστό πως διαπερνούν το φραγμό του πλακούντα. Η αναβολή του εμβολιασμού με ζώντα ή ζώντα-εξασθενημένα εμβόλια πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για νεογνά και βρέφη που γεννιούνται από μητέρες που έχουν εκτεθεί στην οκρελίζουμάμπη κατά την κύηση (*in utero*). Δεν έχουν συλλεχθεί δεδομένα μετρήσεων B κυττάρων σε νεογνά και βρέφη που εκτέθηκαν στην οκρελίζουμάμπη και η ενδεχόμενη διάρκεια της εξάντλησης των B κυττάρων σε νεογνά και βρέφη είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες που εκτέθηκαν σε άλλα αντι-CD20 αντισώματα κατά τη διάρκεια της κύησης έχει αναφερθεί παροδική εξάλειψη των B κυττάρων στο περιφερικό αίμα και λεμφοπενία. Η εξάλειψη των B-κυττάρων κατά την κύηση (*in utero*) ανιχνεύθηκε επίσης σε μελέτες με ζώα.

Οι μελέτες σε ζώα (εμβρυϊκή τοξικότητα) δεν υποδεικνύουν τερατογόνες επιδράσεις. Αναπαραγωγική τοξικότητα παρατηρήθηκε σε μελέτες ανάπτυξης πριν και μετά από τη γέννηση (βλ. παράγραφο 5.3).

Η οκρελίζουμάμπη θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν το πιθανό όφελος για τη μητέρα υπερκαλύπτει τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Είναι γνωστό ότι οι ανθρώπινες IgG απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα τις πρώτες ημέρες μετά τον τοκετό (περίοδος πρωτογάλακτος), οι οποίες μειώνεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις αμέσως μετά.

Σε μια προοπτική, πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης μελέτη MN42989 (SOPRANINO), 13 θηλάζουσες γυναίκες έλαβαν οκρελίζουμάμπη σε διάμεσο 2,0 μήνες μετά τον τοκετό (εύρος 0,5-5,0 μήνες). Χαμηλές συγκεντρώσεις οκρελίζουμάμπης ανιχνεύθηκαν στο μητρικό γάλα για 60 ημέρες από την πρώτη έγχυση στη μητέρα μετά τον τοκετό (διάμεση σχετική βρεφική δόση 0,27% [εύρος 0,0-1,8 %]), υποδηλώνοντας ελάχιστη μεταφορά της οκρελίζουμάμπης στο μητρικό γάλα. Στις 30 ημέρες μετά την πρώτη έγχυση στη μητέρα μετά τον τοκετό, η οκρελίζουμάμπη ήταν μη ανιχνεύσιμη σε όλα τα διαθέσιμα δείγματα ορού βρεφών που θηλάζαν (n=9) και τα επίπεδα των βρεφικών B κυττάρων ήταν εντός φυσιολογικών ορίων σε όλα τα διαθέσιμα δείγματα αίματος (n=10). Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της οκρελίζουμάμπης στην υγεία, την αύξηση του ύψους και βάρους και την ανάπτυξη σε βρέφη που θήλασαν κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παρακολούθησης 44,6 εβδομάδων (εύρος 8,6-62,7 εβδομάδων).

Αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για βρέφη που ενδέχεται να εκτεθούν στην οκρελίζουμάμπη μέσω μητρικού γάλακτος και λαμβάνουν ζώντα ή ζώντα-εξασθενημένα εμβόλια, δεν αναμένονται κίνδυνοι λόγω των φυσιολογικών επιπέδων B κυττάρων και των μη ανιχνεύσιμων επιπέδων οκρελίζουμάμπης στον ορό που παρατηρούνται σε αυτά τα βρέφη.

Σε μια ξεχωριστή προοπτική κλινική μελέτη, χαμηλές συγκεντρώσεις οκρελίζουμάμπης στο μητρικό γάλα (διάμεση σχετική βρεφική δόση 0,1% [εύρος 0,07-0,7%]) σε διάστημα 90 ημερών από την πρώτη έγχυση στη μητέρα μετά τον τοκετό παρατηρήθηκαν σε 29 θηλάζουσες γυναίκες που έλαβαν οκρελίζουμάμπη σε διάμεσο 4,3 μηνών μετά τον τοκετό (εύρος 0,1-36 μηνών). Η παρακολούθηση 21 βρεφών που θήλασαν για τουλάχιστον 2 εβδομάδες έδειξε φυσιολογική αύξηση του ύψους και βάρους και ανάπτυξη έως και για 1 έτος.

Η οκρελίζουμάμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού ξεκινώντας λίγες ημέρες μετά τη γέννηση.

Γονιμότητα

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες γονιμότητας που πραγματοποιήθηκαν σε άρρενες και θήλεις πιθήκους της οικογένειας cynomolgus που εκτέθηκαν στην οκρελίζουμάμπη.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Ocrevus δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Κατά την ελεγχόμενη περίοδο των βασικών κλινικών δοκιμών, οι σημαντικότερες και πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) (34,3%, 40,1% στην ΥΠΣ και στην ΠΠΠΣ, αντίστοιχα) και οι λοιμώξεις (58,5%, 72,2% στην ΥΠΣ και στην ΠΠΠΣ, αντίστοιχα) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ένα σύνολο 2.376 ασθενών συμπεριλήφθηκαν στην ελεγχόμενη περίοδο των βασικών κλινικών δοκιμών. Από αυτούς τους ασθενείς, 1.852 εντάχθηκαν στη φάση OLE. Όλοι οι ασθενείς μετέβησαν σε θεραπεία με οκρελίζουμάμπη κατά τη φάση OLE. 1.155 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη φάση OLE, με αποτέλεσμα περίπου 10 χρόνια συνεχούς θεραπείας με οκρελίζουμάμπη (15.515 έτη έκθεσης ασθενών) κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης περιόδου και της φάσης OLE. Το συνολικό προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε κατά την ελεγχόμενη περίοδο και τη φάση OLE παραμένει συνεπές με αυτό που παρατηρήθηκε κατά την ελεγχόμενη περίοδο.

Το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε για το ενέσιμο διάλυμα Ocrevus ήταν σύμφωνο με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της ενδοφλέβιας οκρελίζουμάμπης παρακάτω στον Πίνακα 1, εκτός από την πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια των αντιδράσεων στην ένεση (IRs).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στην ελεγχόμενη περίοδο των κλινικών δοκιμών με ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη και που προήλθαν από αυθόρμητες αναφορές παρατίθενται παρακάτω στον Πίνακα 1. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες

MedDRA Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη γνωστής συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα, γρίπη	Ιγμορίτιδα, βρογχίτιδα, στοματικός έρπης, γαστρεντερίτιδα, λοίμωξη του αναπνευστικού, ιογενής λοίμωξη, έρπης ζωστήρας, επιπεφυκίτιδα, κυτταρίτιδα	
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία	Ουδετεροπενία όψιμης έναρξης ³
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Βήχας, καταρροή	
Παρακλινικές εξετάσεις	Μειωμένη ανοσοσφαιρίνη Μ στο αίμα	Μειωμένη ανοσοσφαιρίνη G στο αίμα	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Σχετιζόμενη με την έγχυση αντιδράση ¹ , αντίδραση στην ένεση ^{2,3}		

¹ Παρατηρήθηκε μόνο στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων ενδοφλέβιας οκρελίζουμάμπης.

² Παρατηρήθηκε σε μια μελέτη έξω από το συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων ενδοφλέβιας οκρελίζουμάμπης (που σχετίζεται με την υποδόρια χορήγηση).

³ Παρατηρήθηκε στο πλαίσιο της κυκλοφορίας στην αγορά.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Αντιδράσεις στην ένεση

Με βάση τα παρατηρούμενα συμπτώματα, οι αντιδράσεις στην ένεση (IRs) κατηγοριοποιούνται σε συστηματικές IRs και τοπικές IRs.

Στην OCARINA II, 118 ασθενείς (που δεν είχαν προηγουμένως λάβει οκρελίζουμάμπη) έλαβαν την πρώτη ένεση του προϊόντος. Τα πιο συχνά συμπτώματα που αναφέρθηκαν με συστηματικές IRs και τοπικές IRs περιελάμβαναν: κεφαλαλγία (2,5%), ναυτία (1,7%), ερύθημα στη θέση ένεσης (29,7%), άλγος στη θέση ένεσης (14,4%), διόγκωση στη θέση ένεσης (8,5%) και κνησμός στη θέση ένεσης (6,8%). Οι IRs εμφανίστηκαν στο 48,3% αυτών των ασθενών μετά την πρώτη ένεση. Από τους 118 ασθενείς, το 11,0% και το 45,8% των ασθενών παρουσίασαν τουλάχιστον ένα συμβάν συστηματικής IR και τοπικής IR, αντίστοιχα. Μεταξύ των ασθενών με IR, η πλειονότητα των ασθενών (82,5%) εμφάνισαν IR εντός 24 ωρών μετά το τέλος της ένεσης σε αντίθεση με κατά τη διάρκεια της ένεσης. Όλες οι IRs ήταν μη σοβαρές και ήπιες (71,9%) ή μέτριες (28,1%) βαρύτητας. Η διάμεση διάρκεια

της IR ήταν 3 ημέρες για τις συστηματικές IRs και 4 ημέρες για τις τοπικές IRs. Όλοι οι ασθενείς ανάρρωσαν από τις IRs, εκ των οποίων το 26,3% χρειάστηκε συμπτωματική θεραπεία.

Στην OCARINA I, 125 ασθενείς έλαβαν μία ή περισσότερες υποδόριες ενέσεις οκρελίζουμάμπης 1200 mg. Από τους 125 ασθενείς που έλαβαν την πρώτη ένεση, το 16,0% των ασθενών παρουσίασαν τουλάχιστον ένα συμβάν συστηματικής IR και το 64,0% των ασθενών παρουσίασαν τουλάχιστον ένα συμβάν τοπικής IR. Από τους 104 ασθενείς που έλαβαν τη δεύτερη ένεση, η συχνότητα των συστηματικών IRs και των τοπικών IRs μειώθηκε σε 7,7% και 37,5%, αντίστοιχα. Όλες οι IRs ήταν μη σοβαρές και όλες εκτός από μία IR ήταν ήπιας ή μέτριας βαρύτητας για την πρώτη ένεση. Όλες οι IRs ήταν μη σοβαρές και ήπιας ή μέτριας βαρύτητας για τη δεύτερη ένεση. Το 21,2% και το 17,9% των ασθενών που παρουσίασαν IRs χρειάστηκαν συμπτωματική θεραπεία μετά την πρώτη και τη δεύτερη ένεση, αντίστοιχα.

Η ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη συνδέεται με σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs), οι οποίες μπορεί επίσης να σχετίζονται με την απελευθέρωση κυτοκίνης ή/και άλλους χημικούς μεσολαβητές. Οι IRRs μπορεί να εκδηλωθούν ως κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση, ερύθημα, ερεθισμός του φάρυγγα, στοματοφαρυγγικός πόνος, δύσπνοια, φαρυγγικό ή λαρυγγικό οίδημα, έξαψη, υπόταση, πυρεξία, κόπωση, κεφαλαλγία, ζάλη, ναυτία, ταχυκαρδία και αναφυλαξία. Σοβαρές IRRs, μερικές από τις οποίες απαιτήσαν νοσηλεία, έχουν αναφερθεί με τη χρήση ενδοφλέβιας οκρελίζουμάμπης.

Λοίμωξη

Στις ελεγχόμενες με δραστική ουσία μελέτες της ΥΠΣ, λοιμώξεις προέκυψαν στο 58,5% των ασθενών που λάμβαναν ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη έναντι του 52,5% των ασθενών που λάμβαναν ιντερφερόνη βήτα 1a. Σοβαρές λοιμώξεις (ΣΛ) σημειώθηκαν στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη έναντι 2,9% των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1a. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της ΠΠΠΣ, λοιμώξεις παρουσιάστηκαν στο 72,2% των ασθενών που λάμβαναν ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη έναντι του 69,9% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. ΣΛ σημειώθηκαν στο 6,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη έναντι 6,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Όλοι οι ασθενείς μετέβησαν σε ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη κατά τη διάρκεια της φάσης OLE τόσο στις πιλοτικές μελέτες ΥΠΣ όσο και στις πιλοτικές μελέτες ΠΠΠΣ με ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη. Κατά τη φάση OLE σε ασθενείς με ΥΠΣ και ΠΠΠΣ, ο συνολικός κίνδυνος για ΣΛ δεν αυξήθηκε από εκείνον που παρατηρήθηκε κατά την ελεγχόμενη περίοδο. Όπως παρατηρήθηκε κατά την ελεγχόμενη περίοδο, το ποσοστό ΣΛ σε ασθενείς με ΠΠΠΣ παρέμεινε υψηλότερο από αυτό που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ΥΠΣ.

Σε συμφωνία με την προηγούμενη ανάλυση των παραγόντων κινδύνου για ΣΛ σε αυτοάνοσες καταστάσεις εκτός της ΠΣ (βλ. παράγραφο 4.4), διεξήχθη μια πολυπαραγοντική ανάλυση των παραγόντων κινδύνου για ΣΛ στα περίπου 10 χρόνια αθροιστικών δεδομένων έκθεσης από την ελεγχόμενη περίοδο και τη φάση OLE των βασικών κλινικών δοκιμών. Οι παράγοντες κινδύνου για ΣΛ σε ασθενείς με ΥΠΣ περιλαμβάνουν τουλάχιστον 1 συννοσηρότητα, πρόσφατη κλινική υποτροπή και βαθμολογία Διευρυμένης Κλίμακας Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS) $\geq 6,0$. Οι παράγοντες κινδύνου για ΣΛ σε ασθενείς με ΠΠΠΣ περιλαμβάνουν δείκτη μάζας σώματος μεγαλύτερο από 25 kg/m², τουλάχιστον 2 συννοσηρότητες, EDSS $\geq 6,0$ και IgM < κατώτατο φυσιολογικό όριο (LLN). Οι συννοσηρότητες περιλάμβαναν, αλλά δεν περιορίζονταν σε, καρδιαγγειακές, νεφρικές και ουροφόρων οδών παθήσεις, προηγούμενες λοιμώξεις και κατάθλιψη.

Αναπνευστικές λοιμώξεις

Το ποσοστό των λοιμώξεων αναπνευστικού ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη συγκριτικά με την ιντερφερόνη βήτα-1-a και το εικονικό φάρμακο.

Στις κλινικές μελέτες της ΥΠΣ, το 39,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη και το 33,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1-a εμφάνισε

λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού και το 7,5% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη και το 5,2% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1-a εμφάνισε λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού.

Στην κλινική μελέτη της ΠΠΠΣ, το 48,8% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη και το 42,7% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο εμφάνισε λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού και το 9,9% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη και το 9,2% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο εμφάνισε λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού.

Οι αναπνευστικές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες (80 – 90 %).

Έρπης

Σε ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο (ΥΠΣ) κλινικές μελέτες, λοιμώξεις από έρπη αναφέρονταν συχνότερα στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη-βήτα-1a, συμπεριλαμβανομένου του έρπη ζωστήρα (2,1% έναντι 1,0%), του απλού έρπη (0,7% έναντι 0,1%), του στοματικού έρπη (3,0% έναντι 2,2%), του έρπη γεννητικών οργάνων (0,1% έως 0%) και της λοίμωξης από ερπητοϊό (0,1% έναντι 0%). Όλες οι λοιμώξεις ήταν ήπιες έως μέτριες σε βαρύτητα, εκτός από ένα συμβάν Βαθμού 3, και οι ασθενείς ανέκαμψαν με τη λήψη της καθιερωμένης θεραπευτικής αγωγής.

Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (ΠΠΠΣ), παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό ασθενών με στοματικό έρπη (2,7% έναντι 0,8%) στο σκέλος θεραπείας με ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη.

Εργαστηριακές ανωμαλίες

Ανοσοσφαιρίνες

Η θεραπεία με οκρελίζουμάμπη οδήγησε σε μείωση της ολικής ανοσοσφαιρίνης στην ελεγχόμενη περίοδο των βασικών κλινικών δοκιμών με ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη, κυρίως λόγω μείωσης των επιπέδων της IgM.

Τα κλινικά δεδομένα από την ελεγχόμενη περίοδο και τη φάση OLE των βασικών κλινικών δοκιμών έχουν δείξει μία συσχέτιση μεταξύ των μειωμένων επιπέδων της IgG (και λιγότερο για την IgM ή IgA) και του αυξημένου ποσοστού ΣΛ. Το 2,1% των ασθενών με ΥΠΣ είχαν ΣΛ κατά τη διάρκεια μιας περιόδου με IgG < LLN και στο 2,3% των ασθενών με ΠΠΠΣ είχαν ΣΛ κατά τη διάρκεια μιας περιόδου με IgG < LLN. Η διαφορά στο ποσοστό των ΣΛ μεταξύ ασθενών με IgG < LLN σε σύγκριση με ασθενείς με IgG ≥ LLN δεν αυξήθηκε με την πάροδο του χρόνου. Ο τύπος, η σοβαρότητα, η λανθάνουσα περίοδος, η διάρκεια και η έκβαση των ΣΛ που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια επεισοδίων ανοσοσφαιρινών κάτω από το LLN ήταν συνεπής με τις συνολικές ΣΛ που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οκρελίζουμάμπη κατά την ελεγχόμενη περίοδο και τη φάση OLE. Κατά τη διάρκεια των 10 ετών συνεχούς θεραπείας με οκρελίζουμάμπη, τα μέσα επίπεδα IgG των ασθενών με ΥΠΣ και ΠΠΠΣ παρέμειναν πάνω από το LLN.

Λεμφοκύτταρα

Στην ΥΠΣ παρατηρήθηκε μείωση των λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) στο 20,7% των ασθενών που λάμβαναν ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη σε σύγκριση με 32,6% των ασθενών υπό θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1a. Στην ΠΠΠΣ παρατηρήθηκε μείωση των λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) στο 26,3% των ασθενών υπό θεραπεία με ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη έναντι 11,7% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Η πλειοψηφία των εν λόγω μειώσεων που αναφέρθηκαν στους ασθενείς υπό θεραπεία με ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη ήταν Βαθμού 1 (<LLN 800 κύτταρα/mm³) και 2 (μεταξύ 500 και 800 κυττάρων/mm³) ως προς τη βαρύτητα. Περίπου το 1% των ασθενών στην ομάδα της ενδοφλέβιας οκρελίζουμάμπης είχαν λεμφοπενία Βαθμού 3 (μεταξύ 200 και 500 κυττάρων/mm³). Σε κανέναν ασθενή δεν αναφέρθηκε λεμφοπενία Βαθμού 4 (< 200 κύτταρα/mm³).

Παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό ΣΛ κατά τη διάρκεια επεισοδίων επιβεβαιωμένης μείωσης του αριθμού των συνολικών λευκοκυττάρων σε ασθενείς υπό θεραπεία με ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη. Ο αριθμός των ΣΛ ήταν πολύ χαμηλός για να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα.

Ουδετερόφιλα

Στην ελεγχόμενη με δραστική ουσία περίοδο θεραπείας (ΥΠΣ), παρατηρήθηκε μείωση στον αριθμό των ουδετερόφιλων < LLN στο 14,7% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη συγκριτικά με το 40,9% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1a. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (ΠΠΠΣ), το ποσοστό των ασθενών υπό θεραπεία με ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη που εμφάνισε μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων ήταν υψηλότερο (12,9%) σε σχέση με τους ασθενείς του εικονικού φαρμάκου (10,0%). Μεταξύ αυτών, υψηλότερο ποσοστό ασθενών (4,3%) της ομάδας της ενδοφλέβιας οκρελίζουμάμπης είχαν ουδετεροπενία Βαθμού 2 ή μεγαλύτερη έναντι 1,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Περίπου το 1% των ασθενών στην ομάδα της ενδοφλέβιας οκρελίζουμάμπης είχαν ουδετεροπενία Βαθμού 4 έναντι 0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η πλειοψηφία των μειώσεων του αριθμού των ουδετερόφιλων αφορούσε παροδικά περιστατικά (τα οποία παρατηρήθηκαν μόνο μία φορά για ένα δεδομένο ασθενή που λάμβανε θεραπεία με οκρελίζουμάμπη) και ήταν Βαθμού 1 (μεταξύ < LLN και 1500 κύτταρα/mm³) και 2 (μεταξύ 1000 και 1500 κυττάρων/mm³) ως προς τη βαρύτητα. Συνολικά, περίπου 1% των ασθενών στην ομάδα της ενδοφλέβιας οκρελίζουμάμπης είχαν ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή 4. Ένας ασθενής με ουδετεροπενία Βαθμού 3 (μεταξύ 500 και 1000 κυττάρων/mm³) και ένας ασθενής με ουδετεροπενία Βαθμού 4 (< 500 κύτταρα/mm³) χρειάστηκαν ειδική θεραπεία με παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων και συνέχισαν να λαμβάνουν οκρελίζουμάμπη μετά το επεισόδιο. Η ουδετεροπενία μπορεί να εμφανιστεί αρκετούς μήνες μετά τη χορήγηση της οκρελίζουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.4).

Άλλες

Ένας ασθενής, ο οποίος έλαβε 2000 mg ενδοφλέβιας οκρελίζουμάμπης, απεβίωσε λόγω συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS) άγνωστης αιτιολογίας, μετά από εξέταση μαγνητικής τομογραφίας (MRI) 12 εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση. Στο σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS) μπορεί να συνέβαλε η αναφυλακτική αντίδραση στο σκιαγραφικό μέσο γαδολίνιο που χρησιμοποιήθηκε στη μαγνητική τομογραφία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία με δόσεις μεγαλύτερες από την εγκεκριμένη δόση οκρελίζουμάμπης. Η υψηλότερη δόση που έχει ελεγχθεί μέχρι σήμερα σε ασθενείς με ΠΣ είναι τα 2.000 mg, χορηγούμενα ως δύο ενδοφλέβιες εγχύσεις των 1.000 mg με μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων (μελέτη εύρεσης δόσης Φάσης II στην ΥΠΣ) και 1200 mg, χορηγούμενα ως υποδόρια ένεση (μελέτη εύρεσης δόσης Φάσης Ib). Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν συνεπείς με το προφίλ ασφάλειας της οκρελίζουμάμπης στις βασικές κλινικές μελέτες.

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο σε περίπτωση υπερδοσολογίας. Διακόψτε αμέσως την ένεση και παρατηρήστε τον ασθενή για αντιδράσεις στην ένεση (IRs) (βλ. παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L04AG08.

Μηχανισμός δράσης

Η οκρελιζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει εκλεκτικά τα Β κύτταρα που εκφράζουν το CD20 αντιγόνο.

Το CD20 είναι ένα κυτταρικό επιφανειακό αντιγόνο, το οποίο εντοπίζεται στα προ-B κύτταρα, στα ώριμα Β κύτταρα και τα Β κύτταρα μνήμης, αλλά δεν εκφράζεται στα λεμφικά αρχέγονα κύτταρα και τα πλασματοκύτταρα.

Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου η οκρελιζουμάμπη ασκεί τις θεραπευτικές κλινικές της επιδράσεις στην ΠΣ δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως αλλά πιθανολογείται ότι περιλαμβάνει ανοσορύθμιση μέσω της μείωσης του αριθμού και της λειτουργίας των Β-κυττάρων που εκφράζουν το CD20 αντιγόνο. Μετά από τη δέσμευση στην κυτταρική επιφάνεια, η οκρελιζουμάμπη εξαντλεί επιλεκτικά τα Β κύτταρα που εκφράζουν το CD20 αντιγόνο μέσω της εξαρτώμενης από το αντίσωμα κυτταρικής φαγοκυττάρωσης (ADCP), της εξαρτώμενης από το αντίσωμα κυτταρικής κυτταροτοξικότητας (ADCC), της εξαρτώμενης από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητας (CDC) και της απόπτωσης. Η ικανότητα αποκατάστασης των Β-κυττάρων και η προϋπάρχουσα χυμική ανοσία διατηρούνται. Επιπρόσθετα, η εγγενής ανοσία και ο συνολικός αριθμός των Τ-κυττάρων δεν επηρεάζονται.

Η υποδόρια οκρελιζουμάμπη περιέχει την ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20), ένα ένζυμο που χρησιμοποιείται για την αύξηση της διασποράς και της απορρόφησης των συνμορφοποιημένων δραστικών ουσιών όταν χορηγείται υποδορίως.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η θεραπεία με οκρελιζουμάμπη οδηγεί σε ταχεία εξάλειψη των CD19+ Β-κυττάρων στο αίμα έως και 14 ημέρες μετά από τη θεραπεία (πρώτο χρονικό σημείο αξιολόγησης), το οποίο αποτελεί αναμενόμενη φαρμακολογική επίδραση. Η επίδραση αυτή διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας με ενδοφλέβια οκρελιζουμάμπη. Όσον αφορά τον αριθμό των Β-κυττάρων, χρησιμοποιείται το CD19, καθώς η παρουσία της οκρελιζουμάμπης παρεμβάλλεται στον τρόπο με τον οποίο η δοκιμασία αναγνωρίζει το CD20.

Στις μελέτες φάσης III, ανάμεσα σε κάθε δόση ενδοφλέβιας οκρελιζουμάμπης, έως και το 5% των ασθενών εμφάνισε αποκατάσταση του αριθμού των Β-κυττάρων (>LLN ή αρχική εκτίμηση) σε τουλάχιστον ένα χρονικό σημείο. Η έκταση και η διάρκεια της εξάντλησης των Β-κυττάρων ήταν συνεπής στις μελέτες της ΠΠΣ και της ΥΠΣ.

Ο μεγαλύτερος χρόνος παρακολούθησης μετά από την τελευταία ενδοφλέβια έγχυση (μελέτη φάσης II WA21493, N=51) υποδεικνύει ότι ο διάμεσος χρόνος έως την αποκατάσταση του αριθμού των Β-κυττάρων (επιστροφή στις αρχικές τιμές/LLN, ανάλογα με το ποιο συνέβαινε πρώτο) ήταν 72 εβδομάδες (εύρος: 27-175 εβδομάδες). Το 90% επί του συνόλου των ασθενών εμφάνισε αποκατάσταση του αριθμού των Β-κυττάρων στο LLN ή στις αρχικές τιμές σε διάστημα περίπου δύομισιων ετών μετά από την τελευταία έγχυση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Υποδόριο σκεύασμα

OCARINA II

Η μελέτη CN42097 (OCARINA II) ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, μελέτη παράλληλου σκέλους που διεξήχθη για να αξιολογήσει τη φαρμακοκινητική, τη φαρμακοδυναμική, την ασφάλεια, την ανοσογονικότητα, τις ακτινολογικές και κλινικές επιδράσεις της υποδόριας οκρελίζουμάμπης σε σύγκριση με την ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη σε ασθενείς με ΥΠΣ ή ΠΠΠΣ. Η OCARINA II σχεδιάστηκε για να αποδείξει τη μη κατωτερότητα της θεραπείας με υποδόρια οκρελίζουμάμπη έναντι της ενδοφλέβιας οκρελίζουμάμπης με βάση το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ΦΚ της περιοχής κάτω από την καμπύλη χρόνου συγκέντρωσης (AUC) έως την εβδομάδα 12 μετά την ένεση/έγχυση (AUC_{w1-12}).

Συνολικά 236 ασθενείς με ΥΠΣ ή ΠΠΠΣ (213 ασθενείς με ΥΠΣ, 23 ασθενείς με ΠΠΠΣ) τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 στο υποδόριο σκέλος ή στο ενδοφλέβιο σκέλος. Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης περιόδου (Ημέρα 0 έως Εβδομάδα 24), οι ασθενείς έλαβαν είτε μία εφάπαξ ένεση υποδόριας οκρελίζουμάμπης των 920 mg την Ημέρα μελέτης 1 ή δύο ενδοφλέβιες εγχύσεις των 300 mg την Ημέρα μελέτης 1 και 14. Μετά την ελεγχόμενη περίοδο, όλοι οι ασθενείς είχαν την ευκαιρία να λάβουν περαιτέρω υποδόριες ενέσεις 920 mg οκρελίζουμάμπης τις Εβδομάδες 24 και 48 (Δόση 2 και 3, αντίστοιχα). Οι ασθενείς αποκλείστηκαν εάν είχαν προηγούμενη θεραπεία με αντι-CD20 αντισώματα εντός των τελευταίων 24 μηνών, συμπεριλαμβανομένης της οκρελίζουμάμπης.

Οι ασθενείς ήταν ηλικίας 18-65 ετών με EDSS μεταξύ 0 και 6,5 κατά τη διαλογή. Τα δημογραφικά στοιχεία ήταν παρόμοια και τα αρχικά χαρακτηριστικά ήταν καλά ισορροπημένα στις δύο ομάδες θεραπείας. Η μέση ηλικία ήταν 39,9 έτη στο υποδόριο σκέλος και 40,0 έτη στο ενδοφλέβιο σκέλος. Το 34,7% των ασθενών ήταν άνδρες στο υποδόριο σκέλος και το 40,7% των ασθενών ήταν άνδρες στο ενδοφλέβιο σκέλος. Η μέση/διάμεση διάρκεια από τη διάγνωση της ΠΣ ήταν 5,70/3,10 έτη στο υποδόριο σκέλος και 4,78/2,35 έτη στο ενδοφλέβιο σκέλος.

Η μη κατωτερότητα της έκθεσης στην οκρελίζουμάμπη μετά τη χορήγηση 920 mg υποδόριας οκρελίζουμάμπης σε σύγκριση με 600 mg ενδοφλέβιας οκρελίζουμάμπης αποδείχθηκε με βάση το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ΦΚ, AUC έως την εβδομάδα 12 (AUC_{w1-12}) μετά την ένεση (βλ. Παράγραφο 5.2).

Ενδοφλέβιο σκεύασμα

Υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ)

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της οκρελίζουμάμπης αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, διπλά εικονικές, ελεγχόμενες με δραστική ουσία σύγκρισης κλινικές μελέτες (WA21092 και WA21093), με πανομοιότυπο σχεδιασμό, σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (σύμφωνα με τα κριτήρια McDonald 2010) και ενδείξεις ενεργότητας της νόσου (όπως ορίζεται από τα κλινικά ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά) εντός των προηγούμενων δύο ετών. Ο σχεδιασμός των μελετών και τα αρχικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού των μελετών συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Τα δημογραφικά και χαρακτηριστικά στην αρχική εκτίμηση ήταν καλά ισοσκελισμένα μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Οι ασθενείς υπό οκρελίζουμάμπη (Ομάδα Α) λάμβαναν 600 mg κάθε 6 μήνες (Η δόση 1 χορηγήθηκε ως 2 ενδοφλέβιες εγχύσεις των 300 mg, με μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων, και οι επακόλουθες δόσεις χορηγήθηκαν ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση των 600 mg). Οι ασθενείς στην Ομάδα Β έλαβαν ιντερφερόνη βήτα-1a 44 mcg μέσω υποδόριας ένεσης 3 φορές ανά εβδομάδα.

Πίνακας 2 Σχεδιασμός μελετών, δημογραφικά και χαρακτηριστικά κατά την αρχική εκτίμηση

	Μελέτη 1		Μελέτη 2	
Τίτλος μελέτης	WA21092 (OPERA I) (n=821)		WA21093 (OPERA II) (n=835)	
Σχεδιασμός μελέτης				
Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης			
Ιστορικό νόσου στη διαλογή	Τουλάχιστον δύο υποτροπές μέσα στα προηγούμενα δύο χρόνια ή μία υποτροπή στο διάστημα του προηγούμενου έτους, EDSS* μεταξύ 0 και 5,5, συμπεριλαμβανομένων των συγκεκριμένων τιμών			
Διάρκεια μελέτης	2 έτη			
Ομάδες θεραπείας	Ομάδα Α: Οκρελίζουμάμπη 600 mg Ομάδα Β: ιντερφερόνη βήτα-1a 44 mcg S.C. (IFN)			
Χαρακτηριστικά κατά την αρχική εκτίμηση	Οκρελίζουμάμπη 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Οκρελίζουμάμπη 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Μέση ηλικία (έτη)	37,1	36,9	37,2	37,4
Ηλικιακό εύρος (έτη) κατά την ένταξη	18 – 56	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Κατανομή φύλου (% ανδρών/% γυναικών)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Μέση/διάμεση διάρκεια νόσου από τη διάγνωση (έτη)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Ασθενείς χωρίς ιστορικό λήψης τροποποιητικής της νόσου θεραπείας στο παρελθόν (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Μέσος αριθμός υποτροπών κατά το τελευταίο έτος	1,31	1,33	1,32	1,34
Ποσοστό ασθενών με βλάβες που προσλάμβαναν γαδολίνιο στην ακολουθία T1	42,5	38,1	39,0	41,4
Μέση βαθμολογία EDSS*	2,82	2,71	2,73	2,79

*Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας

** Ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία με κάποια τροποποιητική της νόσου θεραπεία (DMT) σε διάστημα 2 ετών πριν από την τυχαιοποίηση.

Τα βασικά κλινικά αποτελέσματα και η αποτελεσματικότητα στη μαγνητική τομογραφία (MRI) παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 και την Εικόνα 1.

Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών δείχνουν ότι η οκρελίζουμάμπη μείωσε σημαντικά τις υποτροπές, την υποκλινική ενεργότητα της νόσου όπως μετράται από τη μαγνητική τομογραφία (MRI), και την εξέλιξη της νόσου συγκριτικά με τα 44 mcg υποδόριας ιντερφερόνης βήτα-1a.

Πίνακας 3 Βασικά κλινικά καταληκτικά σημεία και καταληκτικά σημεία στη μαγνητική τομογραφία (MRI) από τις μελέτες WA21092 και WA21093 (ΥΠΣ)

Καταληκτικά σημεία	Μελέτη 1: WA21092 (OPERA I)		Μελέτη 2: WA21093 (OPERA II)	
	Οκρελίζουμά μνη 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Οκρελίζουμά μνη 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Κλινικά καταληκτικά σημεία				
Ετήσιο ποσοστό υποτροπής (ARR) (κύριο καταληκτικό σημείο) ⁸	0,156	0,292	0,155	0,290
Σχετική μείωση	46% (p<0,0001)		47% (p<0,0001)	
Ποσοστό ασθενών με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας σε 12 εβδομάδες ³	9,8% Οκρελίζουμάμνη έναντι 15,2% IFN			
Μείωση κινδύνου (Συγκεντρωτική ανάλυση ¹)	40% (p=0,0006) ⁷			
Μείωση κινδύνου (Μεμονωμένες μελέτες ²)	43% (p=0,0139) ⁷		37% (p=0,0169) ⁷	
Ποσοστό ασθενών με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας σε 24 εβδομάδες (CDP) ³	7,6% Οκρελίζουμάμνη έναντι 12,0% IFN			
Μείωση κινδύνου (Συγκεντρωτική ανάλυση ¹)	40% (p=0,0025) ⁷			
Μείωση κινδύνου (Μεμονωμένες μελέτες ²)	43% (p=0,0278) ⁷		37% (p=0,0370) ⁷	
Ποσοστό ασθενών με επιβεβαιωμένη βελτίωση της αναπηρίας σε τουλάχιστον 12 εβδομάδες ⁴	20,7% Οκρελίζουμάμνη έναντι 15,6% IFN			
Σχετική αύξηση (Συγκεντρωτική ανάλυση ¹)	33% (p=0,0194)			
Σχετική αύξηση (Μεμονωμένες μελέτες ²)	61% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
Ποσοστό ασθενών χωρίς υποτροπή στις 96 εβδομάδες ²	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
	(p<0,0001)		(p<0,0001)	
Ποσοστό ασθενών χωρίς στοιχεία ενεργότητας της νόσου (NEDA) ⁵	48%	29%	48%	25%
Σχετική αύξηση ²	64% (p<0,0001)		89% (p<0,0001)	
Καταληκτικά σημεία MRI				
Μέσος αριθμός βλαβών που προσλάμβαναν γοδολίνιο (Gd) στην ακολουθία T1 ανά μαγνητική τομογραφία (MRI)	0,016	0,286	0,021	0,416
Σχετική μείωση	94% (p<0,0001)		95% (p<0,0001)	
Μέσος αριθμός νέων και/ή διευρυμένων υπέρπυκνων βλαβών στην ακολουθία T2 ανά μαγνητική τομογραφία	0,323	1,413	0,325	1,904
Σχετική μείωση	77% (p<0,0001)		83% (p<0,0001)	
Ποσοστιαία μεταβολή στον όγκο του εγκεφάλου από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 96	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Σχετική μείωση στην απώλεια όγκου εγκεφάλου	22,8% (p=0,0042) ⁶		14,9% (p=0,0900)	

¹ Προοπτική ομαδοποίηση δεδομένων από τη Μελέτη 1 και 2

² Μη επιβεβαιωτική ανάλυση τιμής p. Δεν αποτελεί μέρος της προκαθορισμένης ιεραρχίας ελέγχου

³ Το CDP ορίζεται ως αύξηση κατά $\geq 1,0$ βαθμούς από την αρχική εκτίμηση στη βαθμολογία της Διευρυμένης Κλίμακας Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS) για τους ασθενείς με αρχική βαθμολογία 5,5 ή μικρότερη, ή $\geq 0,5$ όταν η αρχική βαθμολογία είναι $> 5,5$, εκτιμήσεις Kaplan-Meier στην Εβδομάδα 96

⁴ Ορίζεται ως μείωση κατά $\geq 1,0$ βαθμούς από την αρχική εκτίμηση στη βαθμολογία της Διευρυμένης Κλίμακας Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS) για τους ασθενείς με αρχική βαθμολογία EDSS ≥ 2 και $\leq 5,5$, ή $\geq 0,5$ όταν η αρχική βαθμολογία είναι $> 5,5$. Οι ασθενείς με αρχική βαθμολογία < 2 δεν συμπεριλαμβάνονταν στην ανάλυση.

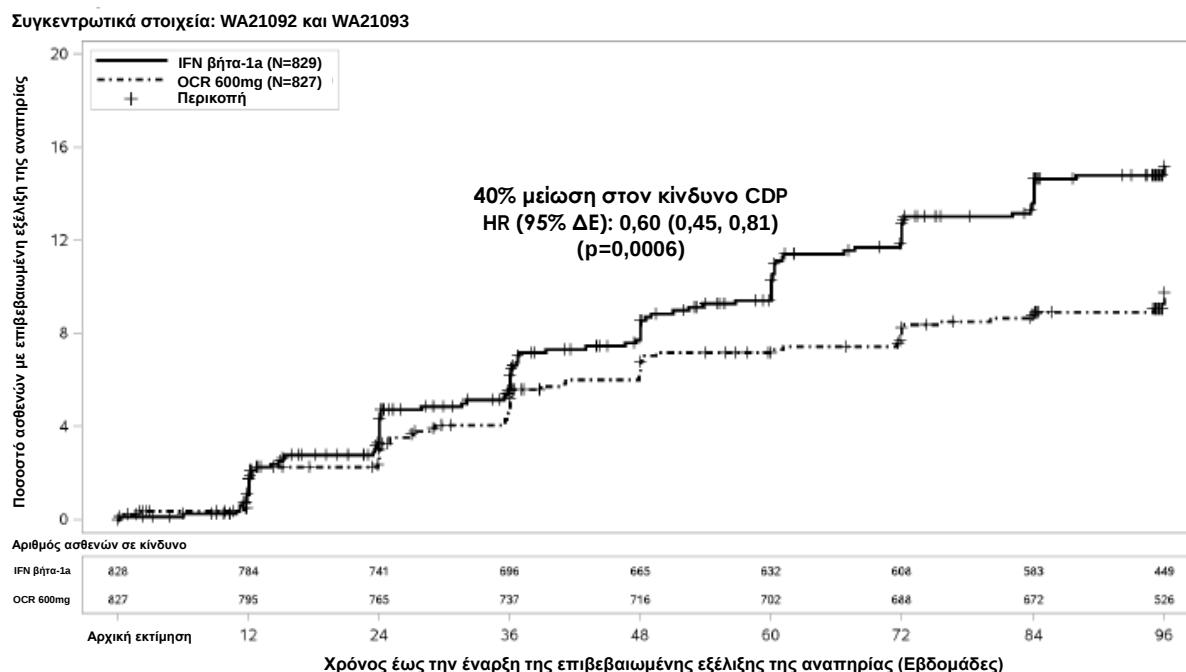
⁵ Το NEDA ορίστηκε ως απουσία των καθορισμένων από το πρωτόκολλο, υποτροπών, CDP στις 12 εβδομάδες, και τυχόν ενεργότητας στη μαγνητική τομογραφία (MRI) (είτε βλάβες που προσλαμβάνουν γαδολίνιο (Gd) στην ακολουθία T1, είτε νέες ή διευρυμένες βλάβες στην ακολουθία T2) καθ' όλη τη διάρκεια των 96 εβδομάδων θεραπείας. Διερευνητικό αποτέλεσμα βάσει του πλήρους πληθυσμού ITT.

⁶ Μη επιβεβαιωτική τιμή p. Η ιεραρχική διαδικασία ελέγχου ολοκληρώθηκε πριν από την επίτευξη του καταληκτικού σημείου.

⁷ Έλεγχος log-rank

⁸ Επιβεβαιωμένες υποτροπές (συνοδευόμενες από κλινικά σημαντική αλλαγή στο EDSS).

Εικόνα 1: Διάγραμμα Kaplan-Meier* του χρόνου έναρξης της επιβεβαιωμένης εξέλιξης της αναπηρίας που διατηρήθηκε για τουλάχιστον 12 εβδομάδες με το αρχικό συμβάν νευρολογικής επιδείνωσης να συμβαίνει κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου θεραπείας (συγκεντρωτικός πληθυσμός ITT των WA21092 και WA21093)*



*Προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών WA21092 και WA21093.

Τα αποτελέσματα των προκαθορισμένων συγκεντρωτικών αναλύσεων του χρόνου έως την επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας (CDP) για τουλάχιστον 12 εβδομάδες (40% μείωση του κινδύνου για την οκρελίζουμάμπη συγκριτικά με την ιντερφερόνη βήτα-a (p=0,0006)) ήταν ιδιαίτερα συνεπή με τα αντίστοιχα αποτελέσματα των 24 εβδομάδων (40% μείωση του κινδύνου για την οκρελίζουμάμπη συγκριτικά με την ιντερφερόνη βήτα-a (p=0,0025)).

Στις μελέτες εντάχθηκαν ασθενείς με ενεργό νόσο. Σε αυτούς περιλαμβάνονταν τόσο ασθενείς χωρίς ιστορικό λήψης ενεργού θεραπείας και ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία αλλά δεν αποκρίθηκαν επαρκώς, όπως ορίζεται βάσει των κλινικών -ή των απεικονιστικών χαρακτηριστικών. Η ανάλυση των πληθυσμών ασθενών με διαφορετικά αρχικά επίπεδα ενεργότητας της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ενεργού και ιδιαίτερα ενεργού νόσου, έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα της οκρελίζουμάμπης στο ARR και η επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου σε 12 εβδομάδες ήταν συνεπείς με τον συνολικό πληθυσμό.

Πρωτοπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΠΠΣ)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της οκρελίζουμάμπης αξιολογήθηκαν επίσης σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση (Μελέτη WA25046), οι οποίοι βρίσκονταν σε πρώιμο στάδιο της νόσου σύμφωνα με τα κύρια κριτήρια ένταξης, δηλ.: ηλικίες από 18 έως και 55 ετών, βαθμολογία στη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS) από 3,0 έως 6,5 κατά τη διαλογή, διάρκεια νόσου από την έναρξη των συμπτωμάτων της πολλαπλής σκλήρυνσης μικρότερη από 10 έτη σε ασθενείς με βαθμολογία στην EDSS ≤5,0 κατά τη διαλογή ή διάρκεια μικρότερη από 15 έτη σε ασθενείς με βαθμολογία στην EDSS >5,0 κατά τη διαλογή. Σχετικά με τη δραστηριότητα της νόσου, τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της φλεγμονώδους δραστηριότητας, ακόμη και στην προοδευτικά εξελισσόμενη ΠΣ, μπορεί να σχετίζονται με την απεικόνιση, (δηλ. βλάβες που ενισχύουν την T1 Gd και / ή ενεργές [νέες ή διευρυνόμενες] T2 βλάβες). Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αποδεικτικά στοιχεία από την μαγνητική τομογραφία για την επιβεβαίωση της φλεγμονώδους

δραστηριότητας σε όλους τους ασθενείς. Οι ασθενείς ηλικίας άνω των 55 ετών δεν μελετήθηκαν. Ο σχεδιασμός της μελέτης και τα αρχικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Τα δημογραφικά και τα αρχικά χαρακτηριστικά ήταν καλά ισοσκελισμένα ανάμεσα στις δύο ομάδες θεραπείας. Η κρανιακή μαγνητική τομογραφία έδειξε χαρακτηριστικά απεικόνισης που είναι χαρακτηριστικά φλεγμονώδους δραστηριότητας είτε με βλάβες που ενισχύουν την T1Gd είτε με βλάβες T2.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης Φάσης III στην ΠΠΠΣ, οι ασθενείς έλαβαν 600 mg οκρελίζουμάμπης κάθε 6 μήνες ως δύο εγχύσεις των 300 mg, χορηγούμενες με μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων, καθ' όλη την περίοδο θεραπείας. Οι εγχύσεις των 600 mg στην ΥΠΣ και οι 2 εγχύσεις των 300 mg στην ΠΠΠΣ έδειξαν συνεπή προφίλ ΦΚ/ΦΔ. Τα προφίλ των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) ήταν επίσης παρόμοια, ανεξάρτητα από το εάν η δόση των 600 mg χορηγήθηκε ως εφάπαξ έγχυση των 600 mg ή ως δύο εγχύσεις των 300 mg χορηγούμενες με μεσοδιάστημα δύο εβδομάδων (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2), αλλά λόγω των συνολικά περισσότερων εγχύσεων με το σχήμα των 2 εγχύσεων των 300 mg, ο συνολικός αριθμός σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ήταν μεγαλύτερος. Επομένως, μετά από τη Δόση 1, συνιστάται η χορήγηση οκρελίζουμάμπης ως εφάπαξ έγχυση 600 mg (βλ. παράγραφο 4.2) προκειμένου να μειωθεί ο συνολικός αριθμός των εγχύσεων (με ταυτόχρονη έκθεση σε προφυλακτική μεθυλπρεδνιζολόνη και αντιϊσταμινικό) και οι σχετικές αντιδράσεις στην έγχυση.

Πίνακας 4 Σχεδιασμός μελέτης, δημογραφικά και χαρακτηριστικά κατά την αρχική εκτίμηση για τη μελέτη WA25046.

Τίτλος μελέτης	Μελέτη WA25046 ORATORIO (n=732)	
Σχεδιασμός μελέτης		
Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή ΠΣ	
Διάρκεια μελέτης	Κατευθυνόμενη από συμβάντα (Ελάχιστο διάστημα 120 εβδομάδων και 253 συμβάντα επιβεβαιωμένης εξέλιξης της αναπηρίας) (Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης: Οκρελίζουμάμπη 3,0 έτη, Εικονικό φάρμακο 2,8 έτη	
Ιστορικό νόσου στη διαλογή	Ηλικία 18-55 ετών, EDSS από 3,0 έως 6,5	
Ομάδες θεραπείας	Ομάδα Α: Οκρελίζουμάμπη 600 mg Ομάδα Β: Εικονικό φάρμακο, σε τυχαιοποίηση 2:1	
Χαρακτηριστικά κατά την αρχική εκτίμηση	Οκρελίζουμάμπη 600 mg (n=488)	Εικονικό φάρμακο (n=244)
Μέση ηλικία (έτη)	44,7	44,4
Ηλικιακό εύρος (έτη) κατά την ένταξη	20 - 56	18 - 56
Κατανομή φύλου (% ανδρών/% γυναικών)	51,4/48,6	49,2/50,8
Μέση/διάμεση διάρκεια νόσου από τη διάγνωση της ΠΠΠΣ (έτη)	2,9/1,6	2,8/1,3
Μέση βαθμολογία EDSS	4,7	4,7

Τα βασικά κλινικά αποτελέσματα και τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μαγνητική τομογραφία (MRI) παρουσιάζονται στον Πίνακα 5 και την Εικόνα 2.

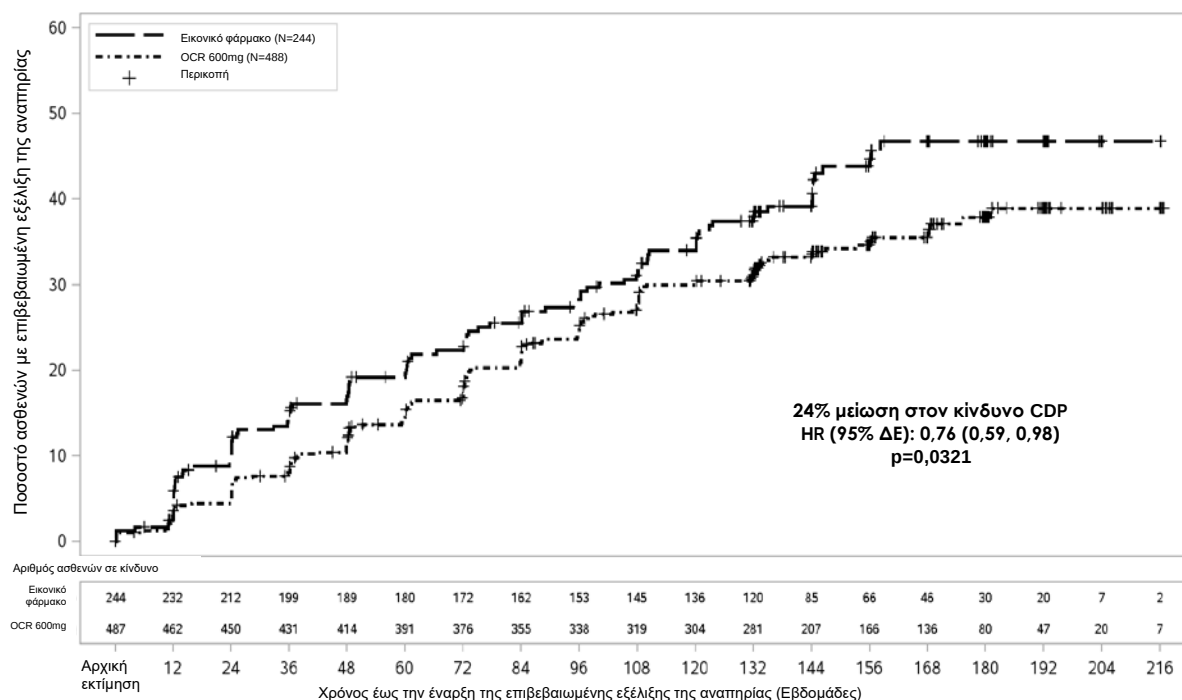
Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι η οκρελίζουμάμπη καθυστερεί σημαντικά την εξέλιξη της νόσου και μειώνει την επιδείνωση της ταχύτητας βάδισης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 5 Βασικά κλινικά καταληκτικά σημεία και καταληκτικά σημεία στη μαγνητική τομογραφία (MRI) από τη μελέτη WA25046 (PPMS)

	Μελέτη 3	
Καταληκτικά σημεία	WA25046 (Oratorio)	
	Οκρελιζουμάμπη 600 mg (n=488)	Εικονικό φάρμακο (n=244)
Κλινικά καταληκτικά σημεία		
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας Ποσοστό ασθενών με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας σε 12 εβδομάδες ¹ (κύριο καταληκτικό σημείο) Μείωση κινδύνου	30,2%	34,0%
	24% (p=0,0321)	
Ποσοστό ασθενών με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας σε 24 εβδομάδες ¹ Μείωση κινδύνου	28,3%	32,7%
	25% (p=0,0365)	
Ποσοστιαία μεταβολή στη χρονομετρημένη δοκιμασία βάδισης 7,62 μέτρων από την αρχική εκτίμηση έως την Εβδομάδα 120 Σχετική μείωση στο ποσοστό επιδείνωσης του χρόνου βάδισης	38,9	55,1
	29,4% (p=0,0404)	
Καταληκτικά σημεία MRI		
Ποσοστιαία μεταβολή στον όγκο υπέρπυκνων βλαβών στην ακολουθία T2 από την αρχική εκτίμηση έως την Εβδομάδα 120	-3,4	7,4
	(p<0,0001)	
Ποσοστιαία μεταβολή στον όγκο του εγκεφάλου από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 120 Σχετική μείωση στο ποσοστό απώλειας όγκου εγκεφάλου	-0,902	-1,093
	17,5% (p=0,0206)	

¹ Ορίζεται ως αύξηση κατά $\geq 1,0$ βαθμούς από την αρχική βαθμολογία της Διευρυμένης Κλίμακας Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS) για τους ασθενείς με αρχική βαθμολογία 5,5 ή μικρότερη, ή $\geq 0,5$ όταν η αρχική βαθμολογία είναι $> 5,5$, εκτιμήσεις Kaplan-Meier στην Εβδομάδα 120.

Εικόνα 2: Διάγραμμα Kaplan-Meier του χρόνου έναρξης της επιβεβαιωμένης εξέλιξης της αναπηρίας που διατηρήθηκε για τουλάχιστον 12 εβδομάδες με το αρχικό συμβάν νευρολογικής επιδείνωσης να συμβαίνει κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου θεραπείας (πληθυσμός ITT της WA25046)*



*Όλοι οι ασθενείς σε αυτή την ανάλυση παρακολούθηθηκαν για ελάχιστο διάστημα 120 εβδομάδων. Η κύρια ανάλυση βασίζεται στο σύνολο των συγκεντρωθέντων δεδομένων.

Η προκαθορισμένη αλλά χωρίς στατιστική ισχύ ανάλυση υποομάδων, του πρωτεύοντος τελικού σημείου υποδεικνύει ότι οι ασθενείς που είναι νεότεροι ή εκείνοι με T1 βλάβες που ενισχύονται με το Gd κατά την αρχική εκτίμηση, λαμβάνουν μεγαλύτερο όφελος θεραπείας από τους ασθενείς που είναι μεγαλύτεροι ή χωρίς T1 βλάβες που ενισχύονται με το Gd ≤ 45 έτη: HR 0,64 [0,45, 0,92], > 45 έτη: HR 0,88 [0,62, 1,26]. Με T1 βλάβες που ενισχύονται με το Gd κατά την αρχική εκτίμηση: HR 0,65 [0,40-1,06], χωρίς T1 βλάβες που ενισχύονται με το Gd στην έναρξη: HR 0,84 [0,62-1,13]. Επιπλέον, οι post-hoc αναλύσεις συμπεραίνουν ότι οι νεότεροι ασθενείς με T1 βλάβες που ενισχύονται με το Gd στην έναρξη της μελέτης έχουν την καλύτερη θεραπευτική επίδραση [≤ 45 έτη: HR 0,52 [0,27-1,00]; ≤ 46 ετών [μέση ηλικία της μελέτης WA25046]. HR 0,48 [0,25-0,92]. < 51 έτη: HR 0,53 [0,31-0,89].

Εκ των υστέρων αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν κατά την Εκτεταμένη Ελεγχόμενη Περίοδο (ECP), η οποία περιλαμβάνει τη διπλά τυφλή θεραπεία και περίπου 9 επιπλέον μήνες ελεγχόμενης παρακολούθησης πριν τη συνέχιση στην Επέκταση Ανοικτής Επισήμανσης (OLE) ή μέχρι την απόσυρση από τη θεραπεία της μελέτης. Το ποσοστό των ασθενών με Επιβεβαιωμένη Εξέλιξη της Αναπηρίας στις 24 εβδομάδες σε EDSS $\geq 7,0$ (24W-CDP σε EDSS $\geq 7,0$, χρόνος έως την αναπηρική καρέκλα) ήταν 9,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε σύγκριση με 4,8% στην ομάδα της οκρελίζουμάμπης την Εβδομάδα 144, με αποτέλεσμα 47% μείωση του κινδύνου στον χρόνο έως την αναπηρική καρέκλα (HR 0,53, [0,31, 0,92]) κατά τη διάρκεια της ECP. Δεδομένου ότι αυτά τα αποτελέσματα ήταν διερευνητικής φύσης και περιελάμβαναν δεδομένα μετά την άρση της τυφλοποίησης, τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Ανοσογονικότητα

Υποδόριο σκεύασμα

Στις OCARINA I και OCARINA II, κανένας ασθενής δεν είχε εμφανιζόμενα από τη θεραπεία αντισώματα κατά του φαρμάκου (ADA) για την οκρελίζουμάμπη. Οι ασθενείς στην OCARINA II ελέγχθηκαν για ADA κατά την έναρξη και κάθε 6 μήνες μετά τη θεραπεία για όλη τη διάρκεια της δοκιμής. Ως εκ τούτου, τα παροδικά ADA μπορεί να μην ανιχνεύθηκαν μεταξύ των αξιολογούμενων χρονικών σημείων.

Η συχνότητα εμφάνισης εμφανιζόμενων από τη θεραπεία αντισωμάτων κατά της rHuPH20 (υαλουρονιδάσης) σε ασθενείς που έλαβαν υποδόρια οκρελίζουμάμπη στην OCARINA I ήταν 2,3% (3/132). Κανένας ασθενής από την OCARINA II δεν είχε εμφανιζόμενα από τη θεραπεία αντισώματα κατά της rHuPH20.

Ενδοφλέβιο σκεύασμα

Οι ασθενείς που συμμετείχαν σε μελέτες της πολλαπλής σκλήρυνσης (WA21092, WA21093 και WA25046) ελέγχθηκαν σε πολλαπλά χρονικά σημεία (αρχική εκτίμηση και κάθε 6 μήνες μετά από τη θεραπεία για όλη τη διάρκεια της μελέτης) για ADA. 12 από τους 1.311 (~1%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οκρελίζουμάμπη βρέθηκαν θετικοί για σχετιζόμενα με τη θεραπεία ADA, εκ των οποίων 2 ασθενείς βρέθηκαν θετικοί για εξουδετερωτικά αντισώματα. Η επίδραση των οφειλόμενων στη θεραπεία ADA στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί δεδομένης της χαμηλής επίπτωσης των σχετιζόμενων με την οκρελίζουμάμπη ADA.

Ανοσοποιήσεις

Σε μια τυχαιοποιημένη ανοιχτή μελέτη σε ασθενείς με ΥΠΣ (N = 102), το ποσοστό των ασθενών με θετική ανταπόκριση στο εμβόλιο κατά του τετάνου στις 8 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό ήταν 23,9% στην ομάδα της ενδοφλέβιας οκρελίζουμάμπης σε σύγκριση με 54,5% στην ομάδα ελέγχου (καμία θεραπεία τροποποιητική της νόσου ή ιντερφερόνη-β). Γεωμετρικοί μέσοι τίτλοι ειδικών αντισωμάτων έναντι της ανατοξίνης τετάνου στις 8 εβδομάδες ήταν 3,74 και 9,81 IU / ml, αντίστοιχα. Η θετική απόκριση σε ≥ 5 ορότυπους στο 23-PPV στις 4 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό ήταν 71,6% στην ομάδα ενδοφλέβιας οκρελίζουμάμπης και 100% στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη, ένα αναμνηστικό εμβόλιο (13-PCV) που χορηγήθηκε 4 εβδομάδες μετά από 23-PPV δεν αύξησε σημαντικά την ανταπόκριση σε 12 ορότυπους κοινούς με 23-PPV. Το ποσοστό των ασθενών με οροπροστατευτικούς τίτλους έναντι πέντε στελεχών της γρίπης κυμάνθηκαν από 20,0-60,0% και 16,7-43,8% πριν τον εμβολιασμό και 4 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό από 55,6-80,0% σε ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια οκρελίζουμάμπη και 75,0-97,0% στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα. Βλ. Παραγράφους 4.4 και 4.5.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή για την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών του Ocrevus σε ένα ή περισσότερα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της οκρελίζουμάμπης σε μελέτες της πολλαπλής σκλήρυνσης περιγράφηκε από μοντέλο δύο διαμερισμάτων με εξαρτώμενη από το χρόνο κάθαρση, και με παραμέτρους ΦΚ που είναι τυπικές για ένα μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1.

Μετά τη χορήγηση 920 mg υποδόριας οκρελίζουμάμπης, η προβλεπόμενη μέση έκθεση (AUC για το μεσοδιάστημα δοσολογίας των 24 εβδομάδων) ήταν 3730 $\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{ημέρα}$. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ΦΚ στην OCARINA II, $\text{AUC}_{\text{w}1-12}$, μετά από 920 mg υποδόριας οκρελίζουμάμπης καταδείχθηκε ότι δεν είναι κατώτερο από τα 600 mg ενδοφλέβιας οκρελίζουμάμπης. Ο γεωμετρικός μέσος λόγος για την $\text{AUC}_{\text{w}1-12}$ ήταν 1,29 (90% CI: 1,23–1,35).

Απορρόφηση

Η εκτιμώμενη βιοδιαθεσιμότητα μετά την υποδόρια χορήγηση 920 mg οκρελίζουμάμπης ήταν 81%. Η μέση C_{max} ήταν 132 $\mu\text{g}/\text{ml}$ και η t_{max} επιτεύχθηκε μετά από περίπου 4 ημέρες (εύρος 2-13 ημέρες).

Κατανομή

Η εκτίμηση φαρμακοκινητικής πληθυσμού του κεντρικού όγκου κατανομής ήταν 2,78 L. Ο όγκος στο περιφερικό αίμα και η κάθαρση μεταξύ των διαμερισμάτων εκτιμήθηκε στα 2,68 L και 0,294 L/ημέρα.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της οκρελίζουμάμπης δεν έχει μελετηθεί απευθείας, καθώς τα αντισώματα καθαίρονται κυρίως από τον καταβολισμό (δηλ. διάσπαση σε πεπτίδια και αμινοξέα).

Αποβολή

Η σταθερή κάθαρση εκτιμήθηκε στα 0,17 L/ημέρα, και η αρχική εξαρτώμενη από το χρόνο κάθαρση εκτιμήθηκε στα 0,0489 L/ημέρα, η οποία μειώθηκε με ημίσεια ζωή 33 εβδομάδων. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής για την απομάκρυνση της οκρελίζουμάμπης ήταν 26 ημέρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής της οκρελίζουμάμπης σε παιδιά και ενήλικες ηλικίας μικρότερης από 18 έτη.

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν αποκλειστικές φαρμακοκινητικές μελέτες για την οκρελίζουμάμπη σε ασθενείς ηλικίας ≥ 55 ετών λόγω της περιορισμένης κλινικής εμπειρίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχει πραγματοποιηθεί επίσημη μελέτη φαρμακοκινητικής. Οι ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες και δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στη φαρμακοκινητική της οκρελίζουμάμπης σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες ΦΚ σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Δεν έχει πραγματοποιηθεί επίσημη μελέτη φαρμακοκινητικής. Οι ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες, και δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στη φαρμακοκινητική σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες ΦΚ σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και εμβρυϊκής ανάπτυξης. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης ή μεταλλαξιογένεσης με την οκρελίζουμάμπη.

Σε δύο μελέτες ανάπτυξης πριν και μετά από τη γέννηση σε πιθήκους cynomolgus, η χορήγηση της ενδοφλέβιας οκρελίζουμάμπης από την ημέρα 20 της κύησης έως τουλάχιστον μέχρι τον τοκετό σχετίστηκε με σπειροματοπάθεια, σχηματισμό λεμφοειδών θυλακίων στον μυελό των οστών, λεμφοπλασματοκυτταρική νεφρική φλεγμονή και μειωμένο βάρος όρχεων στους απογόνους. Οι δόσεις που χορηγήθηκαν στις μητέρες σε αυτές τις μελέτες οδήγησαν σε μέγιστες μέσες συγκεντρώσεις στον ορό (C_{max}), οι οποίες ήταν 4,5 έως 21 φορές πάνω από τις αναμενόμενες σε κλινικές συνθήκες.

Υπήρξαν πέντε περιστατικά προθανάτιας νεογνικής κατάστασης, εκ των οποίων το ένα αποδόθηκε σε αδυναμία λόγω πρόωρης γέννησης, η οποία συνοδεύονταν από ευκαιριακή βακτηριακή λοίμωξη, ένα λόγω λοιμώδους μηνιγγοεγκεφαλίτιδας, η οποία προσέβαλε την παρεγκεφαλίδα του νεογνού από μητέρα με ενεργή βακτηριακή λοίμωξη (μαστίτιδα) και τρεις με ενδείξεις ίκτερου και ηπατικής βλάβης, με υποψία ιογενούς αιτιολογίας, πιθανώς πολυοϊού. Η πορεία αυτών των πέντε επιβεβαιωμένων ή υποπτευόμενων λοιμώξεων θα μπορούσε δυνητικά να επηρεαστεί από την εξάλειψη των B κυττάρων. Νεογέννητοι γόνοι των ζώων που εκτέθηκαν στην οκρελίζουμάμπη παρατηρήθηκε ότι είχαν μειωμένους πληθυσμούς B-κυττάρων κατά τη διάρκεια της μεταγεννητικής φάσης.

Υαλουρονιδάση

Τα μη κλινικά δεδομένα για την ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση δε φανερώνουν ιδιαίτερο κίνδυνο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, συμπεριλαμβανομένων των φαρμακολογικών καταληκτικών σημείων ασφάλειας.

Η υαλουρονιδάση (rHuPH20) βρίσκεται στους περισσότερους ιστούς του ανθρώπινου σώματος. Η υποδόρια χορήγηση της οκρελίζουμάμπης με υαλουρονιδάση ήταν καλά ανεκτή σε αρουραίους και μικρούς χοίρους σε μελέτες τοπικής ανεκτικότητας.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικολογίας με rHuPH20 φανέρωσαν εμβρυϊκή τοξικότητα σε ποντίκια, χωρίς επίπεδο επίδρασης >1.100 φορές παραπάνω από την προτεινόμενη κλινική δόση, ωστόσο, χωρίς στοιχεία τερατογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20)
Τριϋδρικό οξικό νάτριο (E 262)
Κρυσταλλικό οξικό οξύ
α,α-διυδρική τρεχαλόζη
Πολυσορβικό 20 (E432)
L-μεθειονίνη
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών συμβατότητας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο

2 χρόνια

Προετοιμασμένη σύριγγα

- Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 30 ημέρες στους 2 °C έως 8 °C και επιπλέον για 8 ώρες χωρίς προστασία από το φως στους ≤30 °C.
- Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μόλις μεταφερθεί από το φιαλίδιο στη σύριγγα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η προετοιμασία έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε. Μην ανακινείτε.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να τα προστατεύσετε από το φως.

Εάν είναι απαραίτητο, το μη ανοιγμένο φιαλίδιο μπορεί να φυλάσσεται εκτός ψυγείου σε θερμοκρασίες ≤25 °C για έως και 12 ώρες.

Τα φιαλίδια μπορούν να αφαιρεθούν και να τοποθετηθούν ξανά στο ψυγείο, έτσι ώστε ο συνολικός συνδυαστικός χρόνος του μη ανοιγμένου φιαλιδίου εκτός ψυγείου να μην υπερβαίνει τις 12 ώρες στους ≤25 °C.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά από την προετοιμασία της σύριγγας, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

23 ml ενέσιμου διαλύματος σε φιαλίδιο (άχρωμο γυαλί Τύπου I).

Μέγεθος συσκευασίας του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για να διασφαλιστεί ότι δεν υπάρχουν σωματίδια ή αποχρωματισμός πριν από τη χορήγηση.

Το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για μία μόνο χρήση και πρέπει να προετοιμάζεται από επαγγελματία υγείας με χρήση ασηπτικής τεχνικής.

Δεν παρατηρήθηκαν ασυμβατότητες ανάμεσα σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν και τα πολυπροπυλένιο (PP), πολυανθρακικό (PC), πολυαιθυλένιο (PE), πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), πολυουρεθάνη (PUR) και ανοξείδωτο χάλυβα.

Προετοιμασία της σύριγγας

- Πριν από τη χρήση, φιαλίδιο πρέπει να αφαιρεθεί από το ψυγείο ώστε να επιτραπεί στο διάλυμα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου.
- Αναρροφήστε ολόκληρο το περιεχόμενο του ενέσιμου διαλύματος Ocrevus από το φιαλίδιο με μια σύριγγα και τη βελόνα μεταφοράς (συνιστάται 21G).
- Αφαιρέστε τη βελόνα μεταφοράς και προσαρτήστε ένα σετ υποδόριας έγχυσης (π.χ. φτερωτό/πεταλούδα) που περιέχει μια βελόνα για ένεση 24 – 26 G. Χρησιμοποιήστε ένα σετ υποδόριας έγχυσης με υπολειπόμενο συγκρατούμενο όγκο που ΔΕΝ υπερβαίνει τα 0,8ml για χορήγηση.
- Προγεμίστε τη γραμμή υποδόριας έγχυσης με το ενέσιμο διάλυμα για να αποβληθεί ο αέρας στη γραμμή έγχυσης και σταματήστε πριν το υγρό φτάσει στη βελόνα.
- Βεβαιωθείτε ότι η σύριγγα περιέχει ακριβώς 23 ml διαλύματος μετά το προγέμισμα και την αποβολή τυχόν περίσσειας όγκου από τη σύριγγα.
- Χορηγήστε αμέσως για να αποφύγετε την απόφραξη της βελόνας. Μην αποθηκεύετε την προετοιμασμένη σύριγγα που έχει προσαρτηθεί στο ήδη προγεμισμένο σετ υποδόριας έγχυσης.

Εάν η δόση δεν χορηγηθεί αμέσως, ανατρέξτε στην ενότητα «Αποθήκευση της σύριγγας» παρακάτω.

Αποθήκευση της σύριγγας

- Εάν η δόση δεν πρόκειται να χορηγηθεί αμέσως, χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική για να αναρροφήσετε ολόκληρο το περιεχόμενο του ενέσιμου διαλύματος Ocrevus από το φιαλίδιο προς στη σύριγγα ώστε να συμπεριλάβετε τον όγκο δόσης (23 ml) και τον όγκο προγεμίματος για το σετ υποδόριας έγχυσης. Αντικαταστήστε τη βελόνα μεταφοράς με ένα πώμα κλεισίματος σύριγγας. Μην συνδέετε ένα σετ υποδόριας έγχυσης για την αποθήκευση.
- Εάν η σύριγγα βρίσκεται αποθηκευμένη σε ψυγείο, αφήστε τη σύριγγα να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χορήγηση.

Απόρριψη

Τυχόν αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1231/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 8 Ιανουαρίου 2018

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Σεπτεμβρίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικής δραστικής ουσίας:

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA95688
Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ocrevus 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
οκρελιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο περιέχει 300 mg οκρελιζουμάμπης σε 10 ml (30 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Τριϋδρικό οξικό νάτριο
Κρυσταλλικό οξικό οξύ
Διυδρική τρεχαλόζη
Πολυσορβικό 20
Υδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
300 mg/10 ml
1 φιαλίδιο
2 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση
Μην ανακινείτε το φιαλίδιο

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1231/001 Συσκευασία 1 φιαλιδίου

EU/1/17/1231/002 Συσκευασία 2 φιαλιδίων

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Περιλαμβάνεται δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D), ο οποίος φέρει μοναδικό αναγνωριστικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ocrevus 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
οκρελίζουμάμπη
Ενδοφλεβίως μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

300 mg/10 ml

6. ΆΛΛΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ocrevus 920 mg ενέσιμο διάλυμα
οκρελιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο περιέχει 920 mg οκρελιζουμάμπης σε διάλυμα 23 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20), τριϋδρικό οξικό νάτριο, κρυσταλλικό οξικό οξύ, α,α-διυδρική τρεχαλόζη, πολυσορβικό 20, L-μεθειονίνη, ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
920 mg/23ml
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση
Για υποδόρια χρήση μόνο
Μην ανακινείτε το φιαλίδιο

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1231/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Περιλαμβάνεται δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D), ο οποίος φέρει μοναδικό αναγνωριστικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ocrevus 920 mg ενέσιμο διάλυμα
οκρελίζουμάμπη
Για υποδόρια χρήση μόνο

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

920 mg/23 ml

6. ΆΛΛΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Ocrevus 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση οκρελίζουμάμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Κρατήστε αυτό το φυλλάδιο. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή το νοσηλευτή σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ocrevus και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ocrevus
3. Πώς να πάρετε το Ocrevus
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ocrevus
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ocrevus και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Ocrevus

Το Ocrevus περιέχει τη δραστική ουσία «οκρελίζουμάμπη». Πρόκειται για μία μορφή πρωτεΐνης, η οποία ονομάζεται «μονοκλωνικό αντίσωμα». Τα αντισώματα δρουν μέσω σύνδεσης με ειδικούς στόχους στο σώμα σας.

Πως χρησιμοποιείται το Ocrevus

Το Ocrevus χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με:

- Υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ)
- Πρώιμη πρωτοπαθώς προϋούσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΠΠΣ)

Τι είναι η Πολλαπλή Σκλήρυνση

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) προσβάλλει το κεντρικό νευρικό σύστημα, ειδικά τα νεύρα στον εγκέφαλο και τη σπονδυλική στήλη. Στην πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ), το ανοσοποιητικό σύστημα (το αμυντικό σύστημα του οργανισμού) λειτουργεί λανθασμένα και επιτίθεται στην προστατευτική μεμβράνη (η οποία ονομάζεται έλυτρο μυελίνης) γύρω από τα νευρικά κύτταρα και προκαλεί φλεγμονή. Η διάσπαση του ελύτρου μυελίνης σταματά τη σωστή λειτουργία των νεύρων.

Τα συμπτώματα της πολλαπλής σκλήρυνσης εξαρτώνται από το σημείο του κεντρικού νευρικού συστήματος που προσβάλλεται και μπορεί να περιλαμβάνουν προβλήματα στη βάδιση και την ισορροπία, αδυναμία, αιμωδίες, διπλή και θολή όραση, πτωχό συντονισμό και προβλήματα στην ουροδόχο κύστη.

- **Στις υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης**, ο ασθενής έχει επαναλαμβανόμενα επεισόδια συμπτωμάτων (υποτροπών). Τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν ξαφνικά μέσα σε μερικές ώρες, ή με βραδύ ρυθμό σε διάστημα αρκετών ημερών. Τα συμπτώματα υποχωρούν ή βελτιώνονται μεταξύ των υποτροπών, αλλά οι βλάβες μπορεί να συσσωρευτούν και να οδηγήσουν σε οριστική αναπηρία.

- **Στην πρωτοπαθή προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση**, τα συμπτώματα συνήθως συνεχίζουν να επιδεινώνονται από την έναρξη της νόσου.

Πως δρα το Ocrevus;

Το Ocrevus συνδέεται με ορισμένα Β-κύτταρα, τα οποία είναι ένα είδος λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος, τα οποία αποτελούν μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος και διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην πολλαπλή σκλήρυνση. Το Ocrevus στοχεύει και απομακρύνει αυτά τα ειδικά Β-κύτταρα. Αυτό μειώνει τη φλεγμονή και τις επιθέσεις στο έλυτρο μυελίνης, μειώνει την πιθανότητα υποτροπής και επιβραδύνει την επιδείνωση της νόσου σας.

- Στις **υποτροπιάζουσες μορφές της πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ)**, το Ocrevus βοηθά στη σημαντική μείωση του αριθμού των επεισοδίων (υποτροπών) και μειώνει σημαντικά την εξέλιξη της νόσου. Το Ocrevus αυξάνει επίσης σημαντικά την πιθανότητα μη εμφάνισης στοιχείων ενεργότητας της νόσου σε έναν ασθενή (εγκεφαλικές βλάβες, υποτροπές και επιδείνωση της αναπηρίας).
- Στην **πρωτοπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΠΠΣ)**, το Ocrevus βοηθά στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου και στη μείωση της επιδείνωσης της ταχύτητας βάδισης.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ocrevus

Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί Ocrevus:

- εάν είστε αλλεργικοί στην οκρελίζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε επί του παρόντος κάποια λοίμωξη.
- εάν σας έχουν πει ότι έχετε σοβαρά προβλήματα με το ανοσοποιητικό σας σύστημα.
- εάν έχετε καρκίνο.

Εάν δεν είστε σίγουρος, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε το Ocrevus.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μιλήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε το Ocrevus εάν οποιοδήποτε από τα ακόλουθα ισχύει για εσάς. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να καθυστερήσει τη θεραπεία σας με το Ocrevus, ή μπορεί να αποφασίσει ότι δεν μπορείτε να λάβετε Ocrevus εάν:

- έχετε **λοίμωξη**. Ο γιατρός σας θα περιμένει μέχρι να υποχωρήσει η λοίμωξη πριν σας χορηγήσει το Ocrevus.
- είχατε ποτέ **ηπατίτιδα Β** ή είστε φορέας του ιού της ηπατίτιδας Β. Αυτό συμβαίνει γιατί φάρμακα όπως το Ocrevus μπορούν να προκαλέσουν την επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β. Πριν από τη θεραπεία σας με το Ocrevus, ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν διατρέχετε κίνδυνο λοίμωξης από ηπατίτιδα Β. Οι ασθενείς που είχαν ηπατίτιδα Β ή είναι φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β θα πραγματοποιήσουν αιματολογική εξέταση και θα παρακολουθηθούν από τον γιατρό για σημεία λοίμωξης από ηπατίτιδα Β.
- έχετε **καρκίνο** ή εάν είχατε καρκίνο στο παρελθόν. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να καθυστερήσει τη θεραπεία σας με το Ocrevus.

Επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα:

- **Ασθένειες που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα:** εάν έχετε κάποια άλλη πάθηση που επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να μην μπορείτε να λάβετε το Ocrevus.

- **Φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα:** έχετε πάρει ποτέ, παίρνετε ή σχεδιάζετε να πάρετε φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα - όπως είναι η χημειοθεραπεία, τα ανοσοκατασταλτικά ή άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να καθυστερήσει τη θεραπεία σας με το Ocrevus ή μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε αυτά τα φάρμακα πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Ocrevus. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στην ενότητα «Άλλα φάρμακα και Ocrevus» παρακάτω.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

- Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις είναι η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με Ocrevus.
- **Απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό ή το νοσηλευτή σας εάν εμφανίσετε αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση** (βλ. παράγραφο 4 για τον κατάλογο των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων). Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή έως 24 ώρες μετά από την έγχυση.
- Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος της σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης, ο γιατρός σας θα σας δώσει άλλα φάρμακα πριν από κάθε έγχυση του Ocrevus (βλ. παράγραφο 3) και θα παρακολουθείστε στενά κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για τουλάχιστον μία ώρα μετά από τη χορήγηση της έγχυσης.

Λοιμώξεις

- Μιλήστε με τον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Ocrevus εάν νομίζετε ότι έχετε κάποια λοίμωξη. Ο γιατρός σας θα περιμένει μέχρι την υποχώρηση της λοίμωξης πριν σας δώσει Ocrevus.
- Μπορεί να παθαίνετε λοιμώξεις ευκολότερα με τη θεραπεία με Ocrevus. Αυτό συμβαίνει γιατί τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, στα οποία στοχεύει το Ocrevus βοηθούν επίσης στην καταπολέμηση των λοιμώξεων.
- Πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Ocrevus και πριν από τις επόμενες εγχύσεις, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε μια εξέταση αίματος για να επιβεβαιώσει την κατάσταση του ανοσοποιητικού σας συστήματος, καθώς οι λοιμώξεις μπορεί να εμφανιστούν πιο συχνά σε περίπτωση σοβαρών προβλημάτων με το ανοσοποιητικό σας σύστημα.
- Εάν λαμβάνετε θεραπεία με Ocrevus για την πρωτοπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση και αντιμετωπίζετε δυσκολίες κατάποσης, το Ocrevus ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρής πνευμονίας.
- **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή το νοσηλευτή σας εάν εμφανίζετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία λοίμωξης κατά τη διάρκεια και μετά από τη θεραπεία με το Ocrevus:**
 - πυρετό ή ρίγη
 - βήχα που δεν υποχωρεί
 - έρπη (όπως είναι απλός έρπης, ο έρπης ζωστήρας ή ο έρπης γεννητικών οργάνων).
- **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή το νοσηλευτή σας εάν πιστεύετε ότι η πολλαπλή σκλήρυνση επιδεινώνεται ή εάν παρατηρήσετε τυχόν νέα συμπτώματα.** Αυτό συμβαίνει εξαιτίας μίας πολύ σπάνιας και απειλητικής για τη ζωή εγκεφαλικής λοίμωξης, η οποία ονομάζεται «προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια» (ΠΠΑ), η οποία μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα παρόμοια με αυτά της πολλαπλής σκλήρυνσης. Η ΠΠΑ μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που παίρνουν Ocrevus.
- **Ενημερώστε τον σύντροφο ή φροντιστή σας σχετικά με τη θεραπεία σας με Ocrevus.** Μπορεί να παρατηρήσουν συμπτώματα ΠΠΑ που δεν έχετε παρατηρήσει εσείς, όπως είναι κενά μνήμης, προβλήματα σκέψης, δυσκολία στη βάδιση, απώλεια της όρασης, μεταβολές στον τρόπο ομιλίας, τις οποίες θα πρέπει να διερευνήσει ο γιατρός σας.

Εμβολιασμοί

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν σας έχει χορηγηθεί πρόσφατα οποιοδήποτε εμβόλιο ή μπορεί να σας χορηγηθεί ένα εμβόλιο στο άμεσο μέλλον.

- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Ocrevus, δεν θα πρέπει να σας δοθούν εμβόλια με «ζωντανούς» ή «ζωντανούς εξασθενημένους» μικροοργανισμούς (για παράδειγμα BCG για τη φυματίωση ή εμβόλια κατά του κίτρινου πυρετού).
- Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να σας χορηγηθεί εμβόλιο εποχικής γρίπης.
- Ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν χρειάζεστε τυχόν εμβολιασμούς πριν από την έναρξη της θεραπείας σας με Ocrevus. Τυχόν εμβολιασμοί θα πρέπει να χορηγηθούν τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας με Ocrevus.

Παιδιά και έφηβοι

Το Ocrevus δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό συμβαίνει γιατί δεν έχει μελετηθεί ακόμα στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Ocrevus

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας:

- εάν έχετε πάρει ποτέ, παίρνετε ή σχεδιάζετε να πάρετε **φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα** - όπως είναι η χημειοθεραπεία, τα ανοσοκατασταλτικά ή άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης. Η επίδραση αυτών των φαρμάκων στο ανοσοποιητικό σύστημα με το Ocrevus θα μπορούσε να είναι πολύ ισχυρή. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να καθυστερήσει τη θεραπεία σας με το Ocrevus ή μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε αυτά τα φάρμακα πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Ocrevus.
- εάν λαμβάνετε **φάρμακα για την υψηλή αρτηριακή πίεση**. Αυτό συμβαίνει επειδή το Ocrevus μπορεί να μειώσει την αρτηριακή πίεση. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε να παίρνετε τα φάρμακα για την αρτηριακή πίεση 12 ώρες πριν από κάθε έγχυση του Ocrevus.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος), ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Ocrevus.

Κύηση

- Εάν είστε έγκυος, πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε μωρό, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Αυτό συμβαίνει γιατί το Ocrevus μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα και να επηρεάσει το μωρό σας.
- Μην χρησιμοποιήσετε το Ocrevus εάν είστε έγκυος εκτός εάν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το όφελος της θεραπείας με Ocrevus για εσάς έναντι του κινδύνου για το μωρό σας.
- Συζητήστε με το γιατρό σας πριν εμβολιάσετε το μωρό σας.

Αντισύλληψη για τις γυναίκες

Οι γυναίκες που θα μπορούσαν να μείνουν έγκυες, πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη:

- κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ocrevus και
- για 4 μήνες μετά από την τελευταία σας έγχυση του Ocrevus.

Θηλασμός

Το Ocrevus μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Μιλήστε με το γιατρό σας σχετικά με τον καλύτερο τρόπο για να ταΐσετε το μωρό σας εάν σας χορηγηθεί το Ocrevus.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν είναι γνωστό εάν το Ocrevus επιδρά στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού εργαλείων ή μηχανημάτων.

Ο γιατρός σας θα σας πει εάν η πολλαπλή σκλήρυνση μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα σας να οδηγείτε οχήματα ή να χρησιμοποιείτε με ασφάλεια εργαλεία και μηχανήματα.

Το Ocrevus περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol **νατρίου** (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Ocrevus

Το Ocrevus θα σας χορηγηθεί από έναν γιατρό ή νοσηλεύτη με εμπειρία στη χορήγηση αυτής της θεραπείας. Θα σας παρακολουθούν στενά κατά τη χορήγηση του φαρμάκου. Αυτό συμβαίνει για την πιθανότητα εμφάνισης τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών. Το Ocrevus θα σας χορηγείται πάντα με ενστάλαξη (ενδοφλέβια έγχυση).

Φάρμακα που θα πάρετε πριν πάρετε το Ocrevus

Πριν πάρετε το Ocrevus, θα πάρετε άλλα φάρμακα για την πρόληψη ή τη μείωση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως είναι οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (βλ. παραγράφους 2 και 4 για πληροφορίες σχετικά με τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις).

Θα παίρνετε ένα κορτικοστεροειδές και ένα αντιϊσταμινικό πριν από την κάθε έγχυση και μπορεί να πάρετε, επίσης, φάρμακα για να μειώσετε τον πυρετό.

Σε ποια δοσολογία και πόσο συχνά θα παίρνετε το Ocrevus

Θα σας χορηγείται συνολική δόση 600 mg Ocrevus κάθε 6 μήνες.

- Η πρώτη δόση 600 mg Ocrevus θα δίνεται ως ξεχωριστές εγχύσεις (300 mg έκαστη), οι οποίες θα χορηγούνται με μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων. Κάθε έγχυση θα διαρκεί περίπου 2 ώρες και 30 λεπτά.
- Οι επόμενες δόσεις των 600 mg Ocrevus θα χορηγούνται ως εφάπαξ έγχυση. Ανάλογα με το ρυθμό της επόμενης έγχυσης, κάθε έγχυση θα διαρκεί είτε περίπου 3 ώρες και 30 λεπτά είτε 2 ώρες.

Πώς να πάρετε το Ocrevus

- Το Ocrevus θα σας χορηγηθεί από γιατρό ή νοσηλεύτη. Θα χορηγείται ως έγχυση μέσα στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση ή ΕΦ έγχυση).
- Θα παρακολουθείστε στενά κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Ocrevus και για τουλάχιστον 1 ώρα μετά από τη χορήγηση της έγχυσης. Αυτό συμβαίνει για την πιθανότητα εμφάνισης τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών όπως είναι οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις. Η έγχυση μπορεί να επιβραδυνθεί, ή να διακοπεί προσωρινά ή οριστικά εάν εμφανίσετε σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση, ανάλογα με το πόσο σοβαρή είναι (βλ. παραγράφους 2 και 4 για τις πληροφορίες σχετικά με τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις).

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία έγχυση Ocrevus

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία έγχυση Ocrevus, μιλήστε με τον γιατρό σας για να προγραμματίσετε να την κάνει το συντομότερο δυνατό. Μην περιμένετε μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη σας έγχυση.
- Για να ωφεληθείτε πλήρως από το Ocrevus, είναι σημαντικό να παίρνετε την κάθε έγχυση στην ώρα της.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Ocrevus

- Είναι σημαντικό να συνεχίσετε τη θεραπεία σας για όσο διάστημα εσείς και ο γιατρός σας κρίνετε ότι σας βοηθά.
- Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να σχετίζονται με τον χαμηλό αριθμό B κυττάρων. Μετά από τη διακοπή της θεραπείας του Ocrevus, μπορεί να συνεχίσετε να εμφανίζετε ανεπιθύμητες ενέργειες μέχρι να γίνουν και πάλι φυσιολογικά τα επίπεδα των B κυττάρων. Τα επίπεδα των B-κυττάρων στο αίμα σας θα αυξηθούν σταδιακά στα φυσιολογικά επίπεδα. Αυτό μπορεί να διαρκέσει από έξι μήνες έως δύομιση χρόνια, ή έως αρκετά χρόνια σε σπάνιες περιπτώσεις.
- Πριν ξεκινήσετε τυχόν άλλα φάρμακα, ενημερώστε τον γιατρό σας όταν κάνετε την τελευταία έγχυση του Ocrevus.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ασθενείς.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με το Ocrevus:

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

- Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις είναι η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με Ocrevus (πολύ συχνή: μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα). Στις περισσότερες περιπτώσεις, πρόκειται για ήπιες αντιδράσεις αλλά μπορεί να εμφανιστούν ορισμένες σοβαρές αντιδράσεις.
- **Απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό ή το νοσηλευτή σας εάν εμφανίσετε τυχόν σημεία ή συμπτώματα σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή έως 24 ώρες μετά την έγχυση.** Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τα εξής:
 - φαγούρα στο δέρμα
 - εξάνθημα
 - κνίδωση
 - ερυθρότητα του δέρματος
 - ερεθισμός του φάρυγγα ή πόνος
 - δύσπνοια
 - οίδημα στο φάρυγγα
 - έξαψη
 - χαμηλή αρτηριακή πίεση
 - πυρετός
 - αίσθημα κόπωσης
 - πονοκέφαλος
 - αίσθημα ζάλης
 - αίσθημα ασθένειας (ναυτία)
 - ταχυπαλμία.
- Εάν εμφανίσετε κάποια σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση, θα σας δοθούν φάρμακα για την αντιμετώπισή της και ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να χρειαστεί να επιβραδυνθεί ή μπορεί να χρειαστεί να διακοπεί η έγχυση. Μετά το πέρας της αντίδρασης, η έγχυση μπορεί να συνεχιστεί. Εάν η σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση είναι απειλητική για τη ζωή, ο γιατρός σας θα διακόψει οριστικά τη θεραπεία σας με το Ocrevus.

Λοιμώξεις

- Μπορεί να παρουσιάσετε λοιμώξεις ευκολότερα με τη θεραπεία με Ocrevus.
Σε ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με Ocrevus στην πολλαπλή σκλήρυνση έχουν παρατηρηθεί οι ακόλουθες λοιμώξεις:
 - **Πολύ συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)
 - πονόλαιμος και καταρροή (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος)
 - γρίπη
 - **Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)
 - ιγμορίτιδα
 - βρογχίτιδα (φλεγμονή του βρογχικού σωλήνα)
 - ερπητική λοίμωξη (απλός έρπης ή έρπης ζωστήρας)
 - λοίμωξη του στομάχου και των εντέρων (γαστρεντερίτιδα)
 - αναπνευστική λοίμωξη
 - ιογενής λοίμωξη
 - δερματική λοίμωξη (κυτταρίτιδα)

Κάποιες από αυτές ενδέχεται να είναι σοβαρές.

- **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή το νοσηλευτή σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία λοίμωξης κατά τη διάρκεια και μετά από τη θεραπεία:**
 - πυρετό ή ρίγη
 - βήχα που δεν υποχωρεί
 - έρπη (όπως είναι ο απλός έρπης, ο έρπης ζωστήρας και ο έρπης των γεννητικών οργάνων)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- μείωση της τιμής ορισμένων πρωτεϊνών στο αίμα (ανοσοσφαιρίνες) που βοηθούν στην προστασία ενάντια στη λοίμωξη

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- έκκριση από το μάτι με φαγούρα, ερυθρότητα και πρήξιμο (επιπεφυκίτιδα)
- βήχας
- συσσώρευση παχύρευστης βλέννης στη μύτη, τον φάρυγγα ή τον πνεύμονα
- χαμηλά επίπεδα ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία)

Όχι γνωστό (Δεν είναι γνωστό πόσο συχνά συμβαίνουν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες)

- μία μείωση στα λευκά κύτταρα του αίματος που μπορεί να καθυστερήσει

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή το νοσηλευτή σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ocrevus

Το Ocrevus θα φυλάσσεται από επαγγελματίες της υγείας στο νοσοκομείο ή την κλινική στις ακόλουθες συνθήκες:

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

- Το φάρμακο αυτό δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου με τη συντομογραφία «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C). Δεν πρέπει να καταψύχεται. Τα φιαλίδια πρέπει να φυλάσσονται στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Το Ocrevus πρέπει να αραιωθεί πριν σας χορηγηθεί. Η αραιώση θα πραγματοποιείται από επαγγελματία της υγείας. Συνιστάται η χρήση του προϊόντος αμέσως μετά την αραιώση. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο επαγγελματίας υγείας είναι υπεύθυνος για το χρόνο και τις συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση και κανονικά ο χρόνος δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες στους 2°C - 8°C και ακολούθως τις 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ocrevus

- Η δραστική ουσία είναι η οκρελιζουμάμπη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 300 mg οκρελιζουμάμπης σε 10 ml σε πυκνό διάλυμα 30 mg/mL.
- Τα άλλα συστατικά είναι το τριϋδρικό οξικό νάτριο (βλ. παράγραφο 2 «Το Ocrevus περιέχει νάτριο»), το κρυσταλλικό οξικό οξύ, η διϋδρική τρεχαλόζη, το πολυσορβικό 20 και το ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Ocrevus και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Το Ocrevus είναι διαυγές προς ελαφρώς ιριδίζον, και άχρωμο προς ανοιχτό καφέ διάλυμα.
- Παρέχεται ως ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
- Αυτό το φάρμακο είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες που περιέχουν 1 ή 2 φιαλίδια (φιαλίδια πυκνού διαλύματος των 10 ml). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φάρμακο, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

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

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Ανατρέξτε στην Π.Χ.Π. για επιπλέον πληροφορίες.

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Δοσολογία

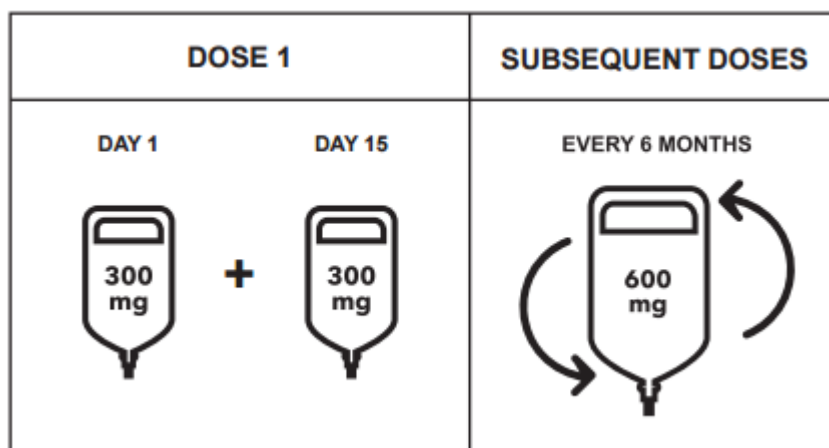
- Αρχική δόση

Η αρχική δόση των 600 mg χορηγείται ως δύο ξεχωριστές ενδοφλέβιες εγχύσεις. Αρχικά, ως έγχυση των 300 mg, ακολουθούμενη από δεύτερη έγχυση 300 mg 2 εβδομάδες αργότερα.

- Επόμενες δόσεις

Οι επόμενες δόσεις της οκρελίζουμάμπης έπειτα χορηγούνται ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση 600 mg κάθε 6 μήνες (βλ. Πίνακα 1). Η πρώτη επάκόλουθη δόση των 600 mg θα πρέπει να χορηγηθεί έξι μήνες μετά από την πρώτη έγχυση της αρχικής δόσης. Θα πρέπει να τηρείται ελάχιστο διάστημα 5 μηνών ανάμεσα σε κάθε δόση οκρελίζουμάμπης.

Εικόνα 1: Δόση και σχήμα του Ocrevus



Χειρισμός των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) πριν από την έγχυση

- Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά και να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη έμπειρου επαγγελματία υγείας με πρόσβαση σε κατάλληλη ιατρική υποστήριξη για την αντιμετώπιση σοβαρών αντιδράσεων όπως είναι οι σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs), οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας και/ή οι αναφυλακτικές αντιδράσεις.
- Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή για τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs)
Οι ακόλουθες δύο προκαταρκτικές φαρμακευτικές αγωγές πρέπει να χορηγούνται πριν από κάθε έγχυση της οκρελίζουμάμπης προκειμένου να μειωθεί η συχνότητα και η βαρύτητα των σχετιζόμενων με έγχυση αντιδράσεων (IRR):
 - 100 mg ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης (ή ισοδύναμου) περίπου 30 λεπτά πριν από κάθε έγχυση,
 - αντιισταμινικό περίπου 30-60 λεπτά πριν από κάθε έγχυσηΕπιπρόσθετα, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής με αντιπυρετικό (π.χ., παρακεταμόλη) περίπου 30-60 λεπτά πριν από κάθε έγχυση.

- Κατά τη διάρκεια των εγχύσεων μπορεί να εμφανιστεί υπόταση, ως σύμπτωμα της σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR). Επομένως, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής των αντιυπερτασικών θεραπειών 12 ώρες πριν από και κατά τη διάρκεια της κάθε έγχυσης του Ocrevus. Οι ασθενείς με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (τάξη III & IV σύμφωνα με την Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης) δεν έχουν μελετηθεί.

Οδηγίες για την αραίωση

- Το προϊόν θα πρέπει να προετοιμάζεται από επαγγελματία της υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο. Για την παρασκευή του αραιωμένου διαλύματος έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται μία αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα.
- Το προϊόν προορίζεται για εφάπαξ μόνο χρήση.
- Το συμπτυνωμένο διάλυμα ενδέχεται να περιέχει λεπτά ημιδιαφανή και/ή αντανakλαστικά σωματίδια, που προκαλούν αυξημένο ιριδισμό. Μην χρησιμοποιείτε το συμπτυνωμένο διάλυμα εάν έχει αποχρωματιστεί ή εάν το συμπτυνωμένο διάλυμα περιέχει διακριτά ξένα σωματίδια.
- Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χορήγηση. Τα διαλύματα για ενδοφλέβια χορήγηση παρασκευάζονται με αραίωση του συμπτυνωμένου διαλύματος σε σάκο έγχυσης που περιέχει ισότονο διάλυμα για έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9%) (300mg/250 ml ή 600mg/500ml), σε τελική συγκέντρωση οκρελιζουμάμπης περίπου 1,2 mg/ml.
- Το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης πρέπει να χορηγείται χρησιμοποιώντας σετ έγχυσης με φίλτρο γραμμής 0,2 ή 0,22 μm.
- Πριν την έναρξη της ενδοφλέβιας έγχυσης, το περιεχόμενο του σάκου έγχυσης πρέπει να βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου προκειμένου να αποφευχθεί η αντίδραση στην έγχυση λόγω της χορήγησης τους διαλύματος σε χαμηλές θερμοκρασίες.

Τρόπος χορήγησης

- Μετά από την αραίωση, η θεραπεία χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μέσω γραμμής που προορίζεται αποκλειστικά για τον σκοπό αυτό.
- Οι εγχύσεις δε θα πρέπει να χορηγούνται ως ενδοφλέβια χορήγηση push ή bolus.

Πίνακας 1: Δόση και σχήμα

		Ποσότητα οκρελίζουμάμπης προς χορήγηση	Οδηγίες έγχυσης
Αρχική δόση (600 mg) διαιρείται σε 2 εγχύσεις	Έγχυση 1	300 mg σε 250 ml	- Ξεκινήστε την έγχυση σε ρυθμό 30 ml/ώρα για 30 λεπτά - Ο ρυθμός μπορεί να αυξηθεί κατά 30 ml/ώρα κάθε 30 λεπτά μέχρι το μέγιστο ρυθμό έγχυσης 180 ml/ώρα. - Κάθε έγχυση θα πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 2,5 περίπου ωρών.
	Έγχυση 2 (2 εβδομάδες αργότερα)	300 mg σε 250 ml	
Επόμενες δόσεις (600 mg) εφάπαξ έγχυση μία φορά κάθε 6 μήνες	Επιλογή 1	600 mg σε 500 ml	- Ξεκινήστε την έγχυση σε ρυθμό 40 ml/ώρα για 30 λεπτά - Ο ρυθμός μπορεί να αυξηθεί κατά 40 ml/ώρα κάθε 30 λεπτά μέχρι το μέγιστο ρυθμό έγχυσης 200 ml/ώρα. - Κάθε έγχυση θα πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 3,5 περίπου ωρών.
	Η΄		
	Επιλογή 2	600 mg σε 500 ml	- Ξεκινήστε την έγχυση σε ρυθμό 100 ml/ώρα για τα πρώτα 15 λεπτά - Αυξήστε το ρυθμό έγχυσης σε 200 ml/ώρα για τα επόμενα 15 λεπτά - Αυξήστε το ρυθμό έγχυσης σε 250 ml/ώρα για τα επόμενα 30 λεπτά - Αυξήστε το ρυθμό έγχυσης σε 300 ml/ώρα για τα υπολειπόμενα 60 λεπτά - Κάθε έγχυση θα πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 2 περίπου ωρών.

Αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και τουλάχιστον μία ώρα μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης.

Κατά τη διάρκεια της έγχυσης

- Προσαρμογές της δόσης σε περίπτωση σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs)
Σε περίπτωση σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) κατά τη διάρκεια της έγχυσης, βλέπε τις ακόλουθες προσαρμογές.

Απειλητικές για τη ζωή σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs)

Εάν εμφανιστούν σημεία αντίδρασης κατά την έγχυση (IRR) που μπορεί να καταστεί απειλητική για τη ζωή ή να προκαλέσει αναπηρία, όπως είναι η οξεία υπερευαισθησία ή το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο ασθενής θα πρέπει να λάβει κατάλληλη θεραπεία. Η έγχυση πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.3).

Σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs)

Εάν ο ασθενής εμφανίσει σοβαρή σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) (όπως η δύσπνοια) ή σύνθετο συμβάν έξαψης, πυρετού και πόνου στον φάρυγγα, η έγχυση θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο ασθενής θα πρέπει να λάβει συμπτωματική θεραπεία. Η έγχυση θα πρέπει να ξεκινήσει και πάλι μόνο μετά από την αποδρομή όλων των συμπτωμάτων. Ο αρχικός ρυθμός έγχυσης κατά την επανέναρξη θα πρέπει να αντιστοιχεί στο ήμισυ του ρυθμού έγχυσης κατά την έναρξη της αντίδρασης. Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή στην έγχυση για τις επόμενες νέες εγχύσεις, εκτός εάν ο ασθενής εμφανίσει σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR).

Ήπιες έως μέτριες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs)

Εάν ο ασθενής εμφανίσει ήπια έως μέτρια σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRRs) (π.χ. κεφαλαλγία), ο ρυθμός της έγχυσης θα πρέπει να μειωθεί κατά το ήμισυ σε σχέση με τον ρυθμό της έγχυσης που χρησιμοποιούνταν κατά την έναρξη του συμβάντος. Ο μειωμένος ρυθμός θα πρέπει να διατηρηθεί για τουλάχιστον 30 λεπτά. Εάν γίνεται ανεκτός, ο ρυθμός της έγχυσης ενδέχεται στη συνέχεια να αυξηθεί ανάλογα με τον αρχικό ρυθμό έγχυσης του ασθενούς. Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή στην έγχυση για τις επόμενες νέες εγχύσεις, εκτός εάν ο ασθενής εμφανίσει σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR).

- Οι ασθενείς που θα εμφανίσουν σοβαρά αναπνευστικά συμπτώματα, όπως είναι ο βρογχόσπασμος ή οι παροξύνσεις του άσθματος, πρέπει να διακόψουν άμεσα και οριστικά την έγχυσή τους. Μετά από τη χορήγηση της συμπτωματικής θεραπείας, παρακολουθήστε τον ασθενή μέχρι την υποχώρηση των αναπνευστικών συμπτωμάτων επειδή η αρχική βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων θα μπορούσε να συνοδευτεί κατόπιν της επιδείνωσης.
- Η διάκριση ανάμεσα στην υπερευαισθησία και τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) ενδέχεται να είναι κλινικά δυσδιάκριτη σε επίπεδο συμπτωμάτων. Εάν πιθανολογείται αντίδραση υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια της έγχυσης, η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και οριστικά .

Μετά από την έγχυση

- Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον μία ώρα μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης για τυχόν συμπτώματα σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR).

- Οι ιατροί θα πρέπει να ενημερώσουν τους ασθενείς ότι μπορεί να εμφανιστεί σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση.

Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο

2 χρόνια

Αραιωμένο διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

- Έχει δειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2-8°C και ακολούθως για 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.
- Από μικροβιολογικής απόψεως, η παρασκευασθείσα έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρήστης είναι υπεύθυνος για το χρόνο και τις συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση και, κανονικά, ο χρόνος δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες στους 2-8°C και ακολούθως τις 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, εκτός αν η αραίωση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.
- Σε περίπτωση που η ενδοφλέβια έγχυση δεν μπορεί να ολοκληρωθεί μέσα στην ίδια μέρα, το υπόλοιπο διάλυμα θα πρέπει να απορριφθεί.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Ocrevus 920 mg ενέσιμο διάλυμα οκρελίζουμάμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Κρατήστε αυτό το φυλλάδιο. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή το νοσηλευτή σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ocrevus και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ocrevus
3. Πώς να πάρετε το Ocrevus
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ocrevus
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ocrevus και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Ocrevus

Το Ocrevus περιέχει τη δραστική ουσία «οκρελίζουμάμπη». Πρόκειται για μία μορφή πρωτεΐνης, η οποία ονομάζεται «μονοκλωνικό αντίσωμα». Τα αντισώματα δρουν μέσω σύνδεσης με ειδικούς στόχους στο σώμα σας.

Πως χρησιμοποιείται το Ocrevus

Το Ocrevus χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με:

- Υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ)
- Πρώιμη πρωτοπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΠΠΣ)

Τι είναι η Πολλαπλή Σκλήρυνση

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) προσβάλλει το κεντρικό νευρικό σύστημα, ειδικά τα νεύρα στον εγκέφαλο και τη σπονδυλική στήλη. Στην πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ), το ανοσοποιητικό σύστημα (το αμυντικό σύστημα του οργανισμού) λειτουργεί λανθασμένα και επιτίθεται στην προστατευτική μεμβράνη (η οποία ονομάζεται έλυτρο μυελίνης) γύρω από τα νευρικά κύτταρα και προκαλεί φλεγμονή. Η διάσπαση του ελύτρου μυελίνης σταματά τη σωστή λειτουργία των νεύρων.

Τα συμπτώματα της πολλαπλής σκλήρυνσης εξαρτώνται από το σημείο του κεντρικού νευρικού συστήματος που προσβάλλεται και μπορεί να περιλαμβάνουν προβλήματα στη βάδιση και την ισορροπία, αδυναμία, αιμωδίες, διπλή και θολή όραση, πτωχό συντονισμό και προβλήματα στην ουροδόχο κύστη.

- **Στις υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης**, ο ασθενής έχει επαναλαμβανόμενα επεισόδια συμπτωμάτων (υποτροπών). Τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν ξαφνικά μέσα σε μερικές ώρες, ή με βραδύ ρυθμό σε διάστημα αρκετών ημερών. Τα συμπτώματα υποχωρούν ή βελτιώνονται μεταξύ των υποτροπών, αλλά οι βλάβες μπορεί να συσσωρευτούν και να οδηγήσουν σε οριστική αναπηρία.
- **Στην πρωτοπαθή προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση**, τα συμπτώματα συνήθως συνεχίζουν να επιδεινώνονται από την έναρξη της νόσου.

Πως δρα το Ocrevus;

Το Ocrevus συνδέεται με ορισμένα Β-κύτταρα, τα οποία είναι ένα είδος λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος, τα οποία αποτελούν μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος και διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην πολλαπλή σκλήρυνση. Το Ocrevus στοχεύει και απομακρύνει αυτά τα ειδικά Β-κύτταρα. Αυτό μειώνει τη φλεγμονή και τις επιθέσεις στο έλυτρο μυελίνης, μειώνει την πιθανότητα υποτροπής και επιβραδύνει την επιδείνωση της νόσου σας.

- Στις **υποτροπιάζουσες μορφές της πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ)**, το Ocrevus βοηθά στη σημαντική μείωση του αριθμού των επεισοδίων (υποτροπών) και μειώνει σημαντικά την εξέλιξη της νόσου. Το Ocrevus αυξάνει επίσης σημαντικά την πιθανότητα μη εμφάνισης στοιχείων ενεργότητας της νόσου σε έναν ασθενή (εγκεφαλικές βλάβες, υποτροπές και επιδείνωση της αναπηρίας).
- Στην **πρωτοπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΠΠΣ)**, το Ocrevus βοηθά στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου και στη μείωση της επιδείνωσης της ταχύτητας βάδισης.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ocrevus

Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί Ocrevus:

- εάν είστε αλλεργικοί στην οκρελιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε επί του παρόντος κάποια λοίμωξη.
- εάν σας έχουν πει ότι έχετε σοβαρά προβλήματα με το ανοσοποιητικό σας σύστημα.
- εάν έχετε καρκίνο.

Εάν δεν είστε σίγουρος, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε το Ocrevus.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μιλήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε το Ocrevus εάν οποιοδήποτε από τα ακόλουθα ισχύει για εσάς. Ο γιατρός σας μπορεί να καθυστερήσει τη θεραπεία σας με το Ocrevus, ή μπορεί να αποφασίσει ότι δεν μπορείτε να λάβετε Ocrevus εάν:

- έχετε **λοίμωξη**. Ο γιατρός σας θα περιμένει μέχρι να υποχωρήσει η λοίμωξη πριν σας χορηγήσει το Ocrevus.
- είχατε ποτέ **ηπατίτιδα Β** ή είστε φορέας του ιού της ηπατίτιδας Β. Αυτό συμβαίνει γιατί φάρμακα όπως το Ocrevus μπορούν να προκαλέσουν την επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β. Πριν από τη θεραπεία σας με το Ocrevus, ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν διατρέχετε κίνδυνο λοίμωξης από ηπατίτιδα Β. Οι ασθενείς που είχαν ηπατίτιδα Β ή είναι φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β θα πραγματοποιήσουν αιματολογική εξέταση και θα παρακολουθηθούν από τον γιατρό για σημεία λοίμωξης από ηπατίτιδα Β.
- έχετε **καρκίνο** ή εάν είχατε καρκίνο στο παρελθόν. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να καθυστερήσει τη θεραπεία σας με το Ocrevus.

Επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα:

- **Ασθένειες που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα:** εάν έχετε κάποια άλλη πάθηση που επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να μην μπορείτε να λάβετε το Ocrevus.
- **Φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα:** έχετε πάρει ποτέ, παίρνετε ή σχεδιάζετε να πάρετε φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα - όπως είναι η χημειοθεραπεία, τα ανοσοκατασταλτικά ή άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να καθυστερήσει τη θεραπεία σας με το Ocrevus ή μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε αυτά τα φάρμακα πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Ocrevus. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στην ενότητα «Άλλα φάρμακα και Ocrevus» παρακάτω.

Αντιδράσεις στην ένεση

- Οι αντιδράσεις στην ένεση είναι η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με Ocrevus όταν δίνεται ως ένεση κάτω από το δέρμα σας (υποδόρια ένεση).
- **Απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό ή το νοσηλευτή σας εάν εμφανίσετε αντίδραση στην ένεση** (βλ. παράγραφο 4 για τον κατάλογο των αντιδράσεων στην ένεση). Αντιδράσεις στην ένεση μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της ένεσης ή έως 24 ώρες μετά από την ένεση.
- Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος της αντίδρασης στην ένεση, ο γιατρός σας θα σας δώσει άλλα φάρμακα πριν από κάθε ένεση του Ocrevus (βλ. παράγραφο 3) και θα παρακολουθείτε κατά τη διάρκεια της ένεσης και για τουλάχιστον μία ώρα μετά από τη χορήγηση της πρώτης ένεσης.

Λοιμώξεις

- Μιλήστε με τον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Ocrevus εάν νομίζετε ότι έχετε κάποια λοίμωξη. Ο γιατρός σας θα περιμένει μέχρι την υποχώρηση της λοίμωξης πριν σας δώσει Ocrevus.
- Μπορεί να παθαίνετε λοιμώξεις ευκολότερα με τη θεραπεία με Ocrevus. Αυτό συμβαίνει γιατί τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, στα οποία στοχεύει το Ocrevus βοηθούν επίσης στην καταπολέμηση των λοιμώξεων.
- Πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Ocrevus και πριν από τις επόμενες ενέσεις, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε μια εξέταση αίματος για να επιβεβαιώσει την κατάσταση του ανοσοποιητικού σας συστήματος, καθώς οι λοιμώξεις μπορεί να εμφανιστούν πιο συχνά σε περίπτωση σοβαρών προβλημάτων με το ανοσοποιητικό σας σύστημα.
- Εάν λαμβάνετε θεραπεία με Ocrevus για την πρωτοπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση και αντιμετωπίζετε δυσκολίες κατάποσης, το Ocrevus ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρής πνευμονίας.
- **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή το νοσηλευτή σας εάν εμφανίζετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία λοίμωξης κατά τη διάρκεια και μετά από τη θεραπεία με το Ocrevus:**
 - πυρετό ή ρίγη
 - βήχα που δεν υποχωρεί
 - έρπη (όπως είναι απλός έρπης, ο έρπης ζωστήρας ή ο έρπης γεννητικών οργάνων).
- **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή το νοσηλευτή σας εάν πιστεύετε ότι η πολλαπλή σκλήρυνση επιδεινώνεται ή εάν παρατηρήσετε τυχόν νέα συμπτώματα.** Αυτό συμβαίνει εξαιτίας μίας πολύ σπάνιας και απειλητικής για τη ζωή εγκεφαλικής λοίμωξης, η οποία ονομάζεται «προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια» (ΠΠΛ), η οποία μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα παρόμοια με αυτά της πολλαπλής σκλήρυνσης. Η ΠΠΛ μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που παίρνουν Ocrevus.
- **Ενημερώστε τον σύντροφο ή φροντιστή σας σχετικά με τη θεραπεία σας με Ocrevus.** Μπορεί να παρατηρήσουν συμπτώματα ΠΠΛ που δεν έχετε παρατηρήσει εσείς, όπως είναι κενά μνήμης, προβλήματα σκέψης, δυσκολία στη βάδιση, απώλεια της όρασης, μεταβολές στον τρόπο ομιλίας, τις οποίες θα πρέπει να διερευνήσει ο γιατρός σας.

Εμβολιασμοί

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν σας έχει χορηγηθεί πρόσφατα οποιοδήποτε εμβόλιο ή μπορεί να σας χορηγηθεί ένα εμβόλιο στο άμεσο μέλλον.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Ocrevus, δεν θα πρέπει να σας δοθούν εμβόλια με «ζωντανούς» ή «ζωντανούς εξασθενημένους» μικροοργανισμούς (για παράδειγμα BCG για τη φυματίωση ή εμβόλια κατά του κίτρινου πυρετού).
- Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να σας χορηγηθεί εμβόλιο εποχικής γρίπης.
- Ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν χρειάζεστε τυχόν εμβολιασμούς πριν από την έναρξη της θεραπείας σας με Ocrevus. Τυχόν εμβολιασμοί θα πρέπει να χορηγηθούν τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας με Ocrevus.

Παιδιά και έφηβοι

Το Ocrevus δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό συμβαίνει γιατί δεν έχει μελετηθεί ακόμα στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Ocrevus

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας:

- εάν έχετε πάρει ποτέ, παίρνετε ή σχεδιάζετε να πάρετε **φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα** - όπως είναι η χημειοθεραπεία, τα ανοσοκατασταλτικά ή άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης. Η επίδραση αυτών των φαρμάκων στο ανοσοποιητικό σύστημα με το Ocrevus θα μπορούσε να είναι πολύ ισχυρή. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να καθυστερήσει τη θεραπεία σας με το Ocrevus ή μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε αυτά τα φάρμακα πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Ocrevus.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος), ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Ocrevus.

Κύηση

- Εάν είστε έγκυος, πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε μωρό, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Αυτό συμβαίνει γιατί το Ocrevus μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα και να επηρεάσει το μωρό σας.
- Μην χρησιμοποιήσετε το Ocrevus εάν είστε έγκυος εκτός εάν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το όφελος της θεραπείας με Ocrevus για εσάς έναντι του κινδύνου για το μωρό σας.
- Συζητήστε με το γιατρό σας πριν εμβολιάσετε το μωρό σας.

Αντισύλληψη για τις γυναίκες

Οι γυναίκες που θα μπορούσαν να μείνουν έγκυες, πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη:

- κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ocrevus και
- για 4 μήνες μετά από την τελευταία σας δόση Ocrevus.

Θηλασμός

Το Ocrevus μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Μιλήστε με το γιατρό σας σχετικά με τον καλύτερο τρόπο για να ταΐσετε το μωρό σας εάν σας χορηγηθεί το Ocrevus.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν είναι γνωστό εάν το Ocrevus επιδρά στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού εργαλείων ή μηχανημάτων.

Ο γιατρός σας θα σας πει εάν η πολλαπλή σκλήρυνση μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα σας να οδηγείτε οχήματα ή να χρησιμοποιείτε με ασφάλεια εργαλεία και μηχανήματα.

Το Ocrevus περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol **νατρίου** (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Ocrevus

Φάρμακα που θα πάρετε πριν πάρετε το Ocrevus

Πριν πάρετε το Ocrevus, θα πάρετε άλλα φάρμακα για την πρόληψη ή τη μείωση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως είναι οι αντιδράσεις στην ένεση (βλ. παραγράφους 2 και 4 για πληροφορίες σχετικά με τις αντιδράσεις στην ένεση).

Θα παίρνετε ένα κορτικοστεροειδές και ένα αντιϊσταμινικό πριν από την κάθε ένεση και μπορεί να πάρετε, επίσης, φάρμακα για να μειώσετε τον πυρετό.

Σε ποια δοσολογία και πόσο συχνά θα παίρνετε το Ocrevus

Θα σας χορηγείται συνολική δόση 920 mg Ocrevus κάθε 6 μήνες.

Πώς να πάρετε το Ocrevus

- Το Ocrevus θα σας χορηγηθεί από γιατρό ή νοσηλεύτη. Θα σας χορηγηθεί ως ένεση κάτω από το δέρμα σας (υποδόρια ένεση).
- Οι ενέσεις θα γίνονται στην κοιλιά σε περίπου 10 λεπτά.
- Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα βεβαιωθεί ότι κάθε ένεση γίνεται στην κοιλιά, όπου το δέρμα δεν είναι κόκκινο, μελανιασμένο, ευαίσθητο, σκληρό ή σε περιοχές όπου υπάρχουν σπίλοι ή ουλές.
- Θα παρακολουθείστε κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Ocrevus και για τουλάχιστον 1 ώρα μετά από τη χορήγηση της πρώτης ένεσης. Αυτό συμβαίνει για την πιθανότητα εμφάνισης τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών όπως είναι οι αντιδράσεις ένεσης. Η ένεση μπορεί να διακοπεί προσωρινά ή οριστικά εάν εμφανίσετε αντίδραση στην ένεση, ανάλογα με το πόσο σοβαρή είναι (βλ. παραγράφους 2 και 4 για τις πληροφορίες σχετικά με τις αντιδράσεις ένεσης).

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία ένεση Ocrevus

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία ένεση Ocrevus, μιλήστε με τον γιατρό σας για να προγραμματίσετε να την κάνει το συντομότερο δυνατό. Μην περιμένετε μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη σας ένεση.
- Για να ωφεληθείτε πλήρως από το Ocrevus, είναι σημαντικό να παίρνετε την κάθε ένεση στην ώρα της.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Ocrevus

- Είναι σημαντικό να συνεχίσετε τη θεραπεία σας για όσο διάστημα εσείς και ο γιατρός σας κρίνεται ότι σας βοηθά.
- Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να σχετίζονται με τον χαμηλό αριθμό B κυττάρων. Μετά από τη διακοπή της θεραπείας του Ocrevus, μπορεί να συνεχίσετε να εμφανίζετε ανεπιθύμητες ενέργειες μέχρι να γίνουν και πάλι φυσιολογικά τα επίπεδα των B κυττάρων. Τα επίπεδα των B-κυττάρων στο αίμα σας θα αυξηθούν σταδιακά στα φυσιολογικά επίπεδα. Αυτό μπορεί να διαρκέσει από έξι μήνες έως δύομιση χρόνια, ή έως αρκετά χρόνια σε σπάνιες περιπτώσεις.
- Πριν ξεκινήσετε τυχόν άλλα φάρμακα, ενημερώστε τον γιατρό σας όταν κάνετε την τελευταία δόση του Ocrevus.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ασθενείς.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με το Ocrevus:

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

- Οι αντιδράσεις στην ένεση είναι η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με Ocrevus όταν δίνεται ως υποδόρια ένεση (πολύ συχνή: μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα). Στις περισσότερες περιπτώσεις, πρόκειται για ήπιες ή μέτριες αντιδράσεις αλλά σοβαρές αντιδράσεις έχουν συμβεί με τη θεραπεία Ocrevus όταν δίνεται ως έγχυση στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση).
- **Απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό ή το νοσηλευτή σας εάν εμφανίσετε τυχόν σημεία ή συμπτώματα αντίδρασης στην ένεση κατά τη διάρκεια της ένεσης ή έως 24 ώρες μετά από την ένεση.** Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τα εξής:
 - φαγούρα στο δέρμα
 - εξάνθημα
 - κνίδωση
 - ερυθρότητα του δέρματος
 - πόνος ή πρήξιμο στην θέση ένεσης
 - ερεθισμός του φάρυγγα ή πόνος
 - δύσπνοια
 - οίδημα στο φάρυγγα
 - έξαψη
 - χαμηλή αρτηριακή πίεση
 - πυρετός
 - αίσθημα κόπωσης
 - πονοκέφαλος
 - αίσθημα ζάλης
 - αίσθημα ασθένειας (ναυτία)
 - ταχυπαλμία.
- Εάν εμφανίσετε κάποια αντίδραση στην ένεση, μπορεί να σας δοθούν φάρμακα για την αντιμετώπισή της και η ένεση μπορεί να χρειαστεί να επιβραδυνθεί ή μπορεί να διακοπεί. Εάν η αντίδραση στην ένεση είναι απειλητική για τη ζωή, ο γιατρός σας θα διακόψει οριστικά τη θεραπεία σας με το Ocrevus.

Λοιμώξεις

- Μπορεί να παρουσιάσετε λοιμώξεις ευκολότερα με τη θεραπεία με Ocrevus.
Σε ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με Ocrevus στην πολλαπλή σκλήρυνση έχουν παρατηρηθεί οι ακόλουθες λοιμώξεις:
 - **Πολύ συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)
 - πονόλαιμος και καταρροή (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος)
 - γρίπη
 - **Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)
 - ιγμορίτιδα
 - βρογχίτιδα (φλεγμονή του βρογχικού σωλήνα)
 - ερπητική λοίμωξη (απλός έρπης ή έρπης ζωστήρας)
 - λοίμωξη του στομάχου και των εντέρων (γαστρεντερίτιδα)
 - αναπνευστική λοίμωξη
 - ιογενής λοίμωξη
 - δερματική λοίμωξη (κυτταρίτιδα)

Κάποιες από αυτές ενδέχεται να είναι σοβαρές.

- **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή το νοσηλευτή σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία λοίμωξης κατά τη διάρκεια και μετά από τη θεραπεία:**
 - πυρετό ή ρίγη
 - βήχα που δεν υποχωρεί
 - έρπη (όπως είναι ο απλός έρπης, ο έρπης ζωστήρας και ο έρπης των γεννητικών οργάνων)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- μείωση της τιμής ορισμένων πρωτεϊνών στο αίμα (ανοσοσφαιρίνες) που βοηθούν στην προστασία ενάντια στη λοίμωξη

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- έκκριση από το μάτι με φαγούρα, ερυθρότητα και πρήξιμο (επιπεφυκίτιδα)
- βήχας
- συσσώρευση παχύρευστης βλέννης στη μύτη, τον φάρυγγα ή τον πνεύμονα
- χαμηλά επίπεδα ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία)

Όχι γνωστό (Δεν είναι γνωστό πόσο συχνά συμβαίνουν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες)

- μία μείωση στα λευκά κύτταρα του αίματος που μπορεί να καθυστερήσει

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή το νοσηλευτή σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ocrevus

Το Ocrevus θα φυλάσσεται από επαγγελματίες της υγείας στο νοσοκομείο ή την κλινική στις ακόλουθες συνθήκες:

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

- Το φάρμακο αυτό δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου με τη συντομογραφία «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C). Δεν πρέπει να καταψύχεται. Τα φιαλίδια πρέπει να φυλάσσονται στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως. Μην ανακινείτε.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ocrevus

- Η δραστική ουσία είναι η οκρελιζουμάμπη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 920 mg οκρελιζουμάμπης σε 23 ml (40 mg/ml).
- Τα άλλα συστατικά είναι η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20), το τριϋδρικό οξικό νάτριο (βλ. παράγραφο «Το Ocrevus περιέχει νάτριο»), το κρυσταλλικό οξικό οξύ, η α,α-διυδρική τρεχαλόζη, το πολυσορβικό 20, η L-μεθειονίνη και το ύδωρ για ενέσιμα

Εμφάνιση του Ocrevus και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Το Ocrevus είναι διαυγές προς ελαφρώς ιριδίζον, και άχρωμο προς ανοιχτό καφέ διάλυμα.
- Παρέχεται ως ενέσιμο διάλυμα.
- Το Ocrevus διατίθεται σε συσκευασία που περιέχει 1 γυάλινο φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φάρμακο, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

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

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Ανατρέξτε στην Π.Χ.Π. για επιπλέον πληροφορίες.

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Είναι σημαντικό να ελέγχετε τις ετικέτες του προϊόντος για να βεβαιωθείτε ότι το σωστό σκεύασμα (ενδοφλέβιο ή υποδόριο) χορηγείται στον ασθενή μέσω της σωστής οδού, όπως έχει συνταγογραφηθεί.

Το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για να διασφαλιστεί ότι δεν υπάρχουν σωματίδια ή αποχρωματισμός πριν από τη χορήγηση.

Το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για μία μόνο χρήση και πρέπει να προετοιμάζεται από επαγγελματία υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος και του πολυπροπυλενίου (PP), του πολυανθρακικού (PC), του πολυαιθυλενίου (PE), του πολυβινυλοχλωριδίου (PVC) και της πολυουρεθάνης (PUR) και του ανοξείδωτου χάλυβα.

Προετοιμασία της σύριγγας

- Πριν από τη χρήση, το φιαλίδιο πρέπει να αφαιρεθεί από το ψυγείο για να επιτραπεί στο διάλυμα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου.
- Αναρροφήστε όλο το περιεχόμενο του ενέσιμου διαλύματος Ocrenus από το φιαλίδιο με μια σύριγγα και βελόνα μεταφοράς (συνιστάται 21G).
- Αφαιρέστε τη βελόνα μεταφοράς και προσαρτήστε ένα σετ υποδόριας έγχυσης (π.χ. φτερωτό/πεταλούδα) που περιέχει μια βελόνα για ένεση 24-26G. Χρησιμοποιήστε για τη χορήγηση ένα σετ υποδόριας έγχυσης με υπολειπόμενο συγκρατούμενο όγκο που ΔΕΝ υπερβαίνει τα 0,8 ml.
- Προγεμίστε τη γραμμή υποδόριας έγχυσης με το ενέσιμο διάλυμα για να αποβληθεί ο αέρας από τη γραμμή έγχυσης και σταματήστε πριν το υγρό φτάσει στη βελόνα.
- Βεβαιωθείτε ότι η σύριγγα περιέχει ακριβώς 23 ml διαλύματος μετά το προγέμισμα και την αποβολή τυχόν περίσσειας όγκου από τη σύριγγα.
- Χορηγήστε αμέσως για να αποφύγετε την απόφραξη της βελόνας. Μην αποθηκεύετε την προετοιμασμένη σύριγγα που έχει προσαρτηθεί στο ήδη προγεμισμένο σετ υποδόριας έγχυσης.

Εάν η δόση δεν χορηγηθεί αμέσως, ανατρέξτε στην παράγραφο «Αποθήκευση της σύριγγας» παρακάτω.

Αποθήκευση της σύριγγας

- Εάν η δόση δεν πρόκειται να χορηγηθεί αμέσως, χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική για να αναρροφήσετε όλο το περιεχόμενο του ενέσιμου διαλύματος Ocrenus από το φιαλίδιο προς τη σύριγγα ώστε να συμπεριλάβετε τον όγκο δόσης (23 ml) και τον όγκο προγεμίσματος για το σετ υποδόριας έγχυσης. Αντικαταστήστε τη βελόνα μεταφοράς με ένα πώμα κλεισίματος σύριγγας. Μην συνδέετε σετ υποδόριας έγχυσης για την αποθήκευση.
- Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 30 ημέρες στους 2 °C έως 8 °C και επιπλέον για 8 ώρες χωρίς προστασία από το φως στους ≤30 °C.
- Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μόλις μεταφερθεί από το φιαλίδιο στη σύριγγα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η προετοιμασία έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.
- Εάν η σύριγγα βρίσκεται αποθηκευμένη σε ψυγείο, αφήστε τη σύριγγα να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χορήγηση.

Τρόπος χορήγησης

Το Ocrevus 920 mg ενέσιμο διάλυμα δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση και θα πρέπει πάντα να χορηγείται με υποδόρια ένεση, από επαγγελματία υγείας.

Οι ασθενείς μπορούν να ξεκινήσουν θεραπεία χρησιμοποιώντας ενδοφλέβια ή υποδόρια οκρελιζουμάμπη και οι ασθενείς που λαμβάνουν επί του παρόντος ενδοφλέβια οκρελιζουμάμπη μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία με ενδοφλέβια οκρελιζουμάμπη ή να μεταβούν σε Ocrevus 920 mg ενέσιμο διάλυμα.

Πριν από τη χορήγηση, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να αφαιρεθεί από το ψυγείο και ώστε να επιτραπεί στο διάλυμα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου. Για οδηγίες σχετικά με τη χρήση και το χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

Η δόση των 920 mg θα πρέπει να χορηγείται ως υποδόρια ένεση στην κοιλιακή χώρα σε περίπου 10 λεπτά. Συνιστάται η χρήση σετ υποδόριας έγχυσης (π.χ. φτερωτό/πεταλούδα). Τυχόν υπολειπόμενος συγκρατούμενος όγκος που παραμένει στο σετ υποδόριας έγχυσης δεν πρέπει να χορηγηθεί στον ασθενή.

Το σημείο της ένεσης πρέπει να είναι η κοιλιακή χώρα, εκτός από 5 cm γύρω από τον ομφαλό. Οι ενέσεις δεν πρέπει ποτέ να γίνονται σε περιοχές όπου το δέρμα είναι κόκκινο, μελανιασμένο, ευαίσθητο ή σκληρό ή σε περιοχές όπου υπάρχουν σπίλοι ή ουλές.

Το ενέσιμο διάλυμα Ocrevus θα πρέπει πάντα να χορηγείται από επαγγελματία υγείας. Για την αρχική δόση, συνιστάται παρακολούθηση με πρόσβαση σε κατάλληλη ιατρική υποστήριξη για τη διαχείριση σοβαρών αντιδράσεων όπως οι IRs για τουλάχιστον μία ώρα μετά την ένεση. Για τις επόμενες δόσεις, η ανάγκη παρακολούθησης μετά την ένεση είναι στη διακριτική ευχέρεια του θεράποντος ιατρού (βλ. παράγραφο 4.4).