

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ocrevus 300 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Окрелизумаб е рекомбинантно хуманизирано анти-CD20 моноклонално антитяло, получено чрез рекомбинантна ДНК технология в клетки от яйчник на китайски хамстер.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистър до слабо опалесцентен, безцветен до светлокафяв разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Премедикация за реакции, свързани с инфузията

Премедикация със следните две средства трябва да се прилага преди всяка инфузия Ocrevus с цел намаляване на честотата и тежестта на РСИ (за допълнителни стъпки за намаляване на РСИ, вижте „Реакции, свързани с инфузията“ в точка 4.4):

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

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

Дозировка:

Начална доза

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

Последващи дози

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

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

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

Коригиране на инфузията в случай на РСИ

В случай на РСИ по време на някоя инфузия вижте дадените по-долу корекции. Допълнителна информация относно РСИ може да се намери в точка 4.4.

Животозастрашаващи РСИ

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

Тежки РСИ

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

Леки до умерени РСИ

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

Коригиране на дозата по време на лечение

Горните примери за преустановяване на приложението и забавяне (при леки/умерени и тежки РСИ) ще доведат до промяна на скоростта на инфузия и увеличаване на общата

продължителност на инфузията, но не на общата доза. Не се препоръчва намаление на дозата Oscevus.

Отложени или пропуснати дози

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

Специални популации

Възрастни над 55-годишна възраст и популация в старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

След разреждане, Oscevus се прилага като интравенозна инфузия през отделна система за интравенозно вливане. Инфузиите Oscevus не трябва да се прилагат като интравенозна инжекция или болус.

Таблица 1 Доза и схема на приложение на Oscevus

		Количество Oscevus, което трябва да се приложи	Указания за инфузия
Начална доза (600 mg) разделена в 2 инфузии	Инфузия 1	300 mg в 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Инфузията се започва със скорост 30 ml/час за 30 минути. • Скоростта може да се увеличи с повишения от 30 ml/час през 30 минути до максимална скорост от 180 ml/час. • Всяка инфузия трябва да се прилага за приблизително 2,5 часа.
	Инфузия 2 (2 седмици по-късно)	300 mg в 250 ml	
Последващи дози (600 mg) единична инфузия веднъж на всеки 6 месеца	Вариант 1	600 mg в 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Инфузията се започва със скорост 40 ml/час за 30 минути. • Скоростта може да се увеличи с повишения от 40 ml/час през 30 минути до максимална скорост от 200 ml/час. • Всяка инфузия трябва да се прилага за приблизително 3,5 часа.
	Инфузия с продължителност приблизително 3,5 часа		
	ИЛИ		
	Вариант 2	600 mg в 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Инфузията се започва със скорост 100 ml/час за първите 15 минути. • Скоростта се увеличава до 200 ml/час за следващите 15 минути. • Скоростта се увеличава до 250 ml/час за следващите 30 минути. • Скоростта се увеличава до 300 ml/час за оставащите
	Инфузия с продължителност приблизително 2 часа		

		Количество Осревус, което трябва да се приложи	Указания за инфузия
			<p>60 минути.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Всяка инфузия трябва да се прилага за приблизително 2 часа.

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

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

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

- Активна инфекция в момента (вж. точка 4.4)
- Силно имунокомпрометирани пациенти (вж. точка 4.4)
- Известни активни злокачествени заболявания (вж. точка 4.4)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

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

Реакции, свързани с инфузията (РСИ)

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

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

Преди инфузията:

- Овластяване на тежки реакции: Трябва да има на разположение подходящи средства за овластяване на тежки реакции като сериозни РСИ, реакции на свръхчувствителност и/или анафилактични реакции.
- Хипотония: Може да възникне по време на инфузии Осревус като симптом на РСИ. Поради това, трябва да се има предвид спиране прилагането на антихипертензивно лечение в продължение на 12 часа преди и по време на всяка инфузия Осревус. Пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност (клас III и IV по Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association)) не са проучвани.

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

По време на инфузията:

- Следните мерки трябва да се предприемат при пациенти, които получат тежки белодробни симптоми, като бронхоспазъм или обостряне на астма:
 - инфузията трябва да се прекрати незабавно и окончателно
 - трябва да се приложи симптоматично лечение
 - пациентът трябва да се проследява до отзвучаване на белодробните симптоми, защото началното подобрене на клиничната симптоматика може да бъде последвано от влошаване
- Може да бъде трудно да се отличат симптомите на свръхчувствителност от тези на РСИ. Ако се подозира реакция на свръхчувствителност по време на инфузията, тя трябва да се спре незабавно и окончателно (вж. „Реакции на свръхчувствителност“ по-долу).

След инфузията:

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

За указания относно дозировката при пациенти, получили симптоми на РСИ, вижте точка 4.2.

Реакции на свръхчувствителност

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

Реакция на свръхчувствителност може да възникне по време на всяка инфузия, въпреки че обикновено не възникна по време на първата инфузия. При последващите инфузии, при появата на по-тежки симптоми от получените преди това или нови тежки симптоми, трябва да се мисли за евентуална реакция на свръхчувствителност. Пациенти с известна IgE медирана свръхчувствителност към окрелизумаб не трябва да бъдат лекувани с Oscevus (вж. точка 4.3).

Инфекция

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

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

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

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

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

Не може да се изключи риск от ПМЛ, тъй като инфекция с вируса на John Cunningham (JC), водеща до ПМЛ, е наблюдавана при пациенти, лекувани с анти-CD20 антитела и други терапии за МС, и е свързана с рискови фактори (популация пациенти, напр. с лимфопения, напреднала възраст, политерапия с имunosупресори).

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

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

Реактивация на хепатит В

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

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

Късна неутропения

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

Злокачествени заболявания

Повишен брой на злокачествени заболявания (включително рак на гърдата) се наблюдава в клинични изпитвания при пациенти, лекувани с окрелизумаб, в сравнение с контролните групи. Честотата обаче е в рамките на очакваната основна честота в популацията с МС. Трябва да се вземе предвид индивидуалното съотношение полза-риск при пациенти с известни рискови фактори за злокачествени заболявания и при пациенти, които активно са наблюдавани за рецидив на злокачествено заболяване. Пациенти с известно активно злокачествено заболяване не трябва да се лекуват с Ocrevus (вж. точка 4.3). Пациентите трябва да се подлагат на обичайното скриниране за рак на гърдата според местните клинични ръководства. Моля, вижте точка 4.2 относно популации, които не са проучвани.

В контролирания период на клиничните изпитвания честотата на немеланомни видове рак на кожата е ниска и няма дисбаланс между групите на лечение. Повишение на честотата е наблюдавано между 3-та и 4-та година на лечение, дължащо се на базално-клетъчен карцином,

което не е наблюдавано през следващите години. Честотата остава в рамките на очакваната основна честота в популацията с МС.

Лечение на силно имунокомпрометирани пациенти

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

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

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

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

Ваксинации

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

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

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

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

Вижте точка 4.5 и 5.1 за допълнителна информация относно ваксинациите.

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

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

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

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

Натрий

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани формални изпитвания на лекарствените взаимодействия, тъй като не се очакват лекарствени взаимодействия чрез цитохром P450 ензимите, други метаболизиращи ензими или транспортери.

Ваксинации

Не е проучвана безопасността на имунизация с живи или живи атенюирани ваксини след терапия с Oscrevus.

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

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

Имуносупресори

Не се препоръчва употребата на други имуносупресори едновременно с Oscrevus с изключение на кортикостероиди за симптоматично лечение на пристъпи.

Вижте точка 4.4 „Лечение на силно имунокомпрометирани пациенти“ за информация относно употребата на имуносупресори преди, по време на или след лечение с Oscrevus.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват контрацепция, докато получават Oscrevus и в продължение на 12 месеца след последната инфузия Oscrevus (вж. по-долу и точки 5.1 и 5.2).

Бременност

Осревус е хуманизирано моноклонално антителио от имуноглобулинов подтип G1, а е известно, че имуноглобулините преминават плацентарната бариера.

Има ограничени данни от употребата на Осревус при бременни жени. Трябва да се има предвид отлагане на ваксинацията с живи или живи атенюирани ваксини при новородени и кърмачета, родени след експозиция на Осревус *in utero*. Няма събрани данни по отношение на броя на В-клетки при новородени и кърмачета с експозиция на окрелизумаб, неизвестна е и възможната продължителност на изчерпване на В-клетки при новородени и кърмачета (вж. точка 4.4).

Преходно изчерпване на В-клетки в периферната кръв и лимфоцитопения се съобщават при кърмачета, родени от майки с експозиция на други анти-CD20 антитела по време на бременността.

Изпитванията при животни (ембрио-фетална токсичност) не показват тератогенни ефекти. Установява се изчерпване на В-клетки *in utero*. Репродуктивна токсичност е наблюдавана в изпитвания на пре- и постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

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

Кърмене

Не е известно дали метаболитите на окрелизумаб се екскретират в кърмата при човека. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на окрелизумаб в кърмата (за подробности вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените и кърмачетата. Жените трябва да се съветват да преустановят кърменето по време на терапия с Осревус.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-важните и често съобщавани нежелани лекарствени реакции (НЛР) са РСИ и инфекции. Вижте точка 4.4 и точка 4.8 (раздел „Описание на избрани нежелани реакции“) за повече подробности.

Табличен списък на нежеланите реакции

Общият профил на безопасност на Осревус при множествена склероза се основава на данни от пациенти от основните клинични изпитвания при МС (ПМС и ППМС).

Таблица 2 обобщава НЛР, съобщени във връзка с употребата на Осревус при 1 311 пациенти (3 054 пациентогодини) по време на контролираните периоди на лечение в клиничните изпитвания при МС.

Честотата е определена като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всеки системно-органен клас, нежеланите лекарствени реакции са представени по реда на намаляваща честота.

Таблица 2 НЛР, съобщени при Oscevus (при ПМС или ППМС)

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

¹ Симптомите, съобщени като РСИ в рамките на 24 часа от инфузията, са описани по-долу в „Реакции, свързани с инфузията“.

² Наблюдавана в постмаркетинговите условия – от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции, свързани с инфузията

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

В активно-контролираните (ПМС) клинични изпитвания РСИ е най-честото нежелано събитие при пациентите, лекувани с Ocrevus, с обща честота 34,3% в сравнение с честота 9,9% в групата на лечение с интерферон бета-1а (плацебо инфузия). Честотата на РСИ е най-висока по време на Доза 1, инфузия 1 (27,5%) и намалява с времето до <10% при Доза 4. Повечето РСИ в двете групи на лечение са леки до умерени. 21,7% и 10,1% от пациентите, лекувани с Ocrevus, са получили съответно леки и умерени РСИ, 2,4% са получили тежки РСИ и 0,1% са получили животозастрашаващи РСИ. Вижте точка 4.4.

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

Алтернативна по-кратка инфузия за последващи дози

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

Инфекция

В активно-контролираните изпитвания при ПМС, инфекции възникват при 58,5% от пациентите, получаващи Ocrevus, спр. 52,5% от пациентите, получаващи интерферон бета 1а. Сериозни инфекции възникват при 1,3% от пациентите, получаващи Ocrevus, спр. 2,9% от пациентите, получаващи интерферон бета-1а. В плацебо-контролираното изпитване при ППМС, инфекции възникват при 72,2% от пациентите, получаващи Ocrevus, спр. 69,9% от пациентите, получаващи плацебо. Сериозни инфекции възникват при 6,2% от пациентите, получаващи Ocrevus, спр. 6,7% от пациентите, получаващи плацебо. Повишаване на честотата на сериозни инфекции е наблюдавано при ПМС между Година 2 и 3, но не и през последващите години. Не е наблюдавано повишение при ППМС.

Инфекции на дихателните пътища

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

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

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

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

Херпес

В активно-контролирани (ПМС) клинични изпитвания херпесни инфекции се съобщават по-често при лекувани с Осревус пациенти отколкото при пациенти, лекувани с интерферон-бета-1а, включително херпес зостер (2,1% спр. 1,0%), херпес симплекс (0,7% спр. 0,1%), орален херпес (3,0% спр. 2,2%), генитален херпес (0,1% до 0%) и инфекция с херпес вирус (0,1% спр. 0%). Инфекциите са предимно леки до умерени по тежест и пациентите се възстановяват с лечение със стандартни терапии.

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

Лабораторни отклонения

Имуноглобулини

Лечението с Осревус е довело до понижение на общите имуноглобулини по време на контролирания период на изпитванията, главно поради намаление на IgM. Данните от клинични изпитвания показват връзка между понижените нива на IgG (в по-малка степен на IgM или IgA) и сериозни инфекции.

Лимфоцити

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

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

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

Неутрофили

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

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

Други

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Има ограничен опит от клинични изпитвания с дози, по-високи от разрешената интравенозна доза Ocrevus. Най-високата изследвана досега доза при пациенти с МС е 2 000 mg, прилагана като две интравенозни инфузии от 1 000 mg на интервал от 2 седмици (изпитване фаза II за установяване на доза при ППМС). Нежеланите лекарствени реакции съответстват на профила на безопасност на Ocrevus в основните клинични изпитвания.

Моля, вижте точка 4.8 за информацията относно синдрома на системен възпалителен отговор (SIRS), възникнал при пациент, лекуван с 2 000 mg Ocrevus.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективни имуносупресори, АТС код: L04AA36.

Механизъм на действие

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

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

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

Фармакодинамични ефекти

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

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

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

Клинична ефикасност и безопасност

Пристъпни форми на МС

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

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

Таблица 3 Дизайн на изпитването, демографски и изходни характеристики

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

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

** Пациенти, които не са лекувани с никакво лекарство за МС 2 години преди рандомизирането.

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

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

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

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

¹ Сборни проспективни данни от изпитване 1 и 2

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

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

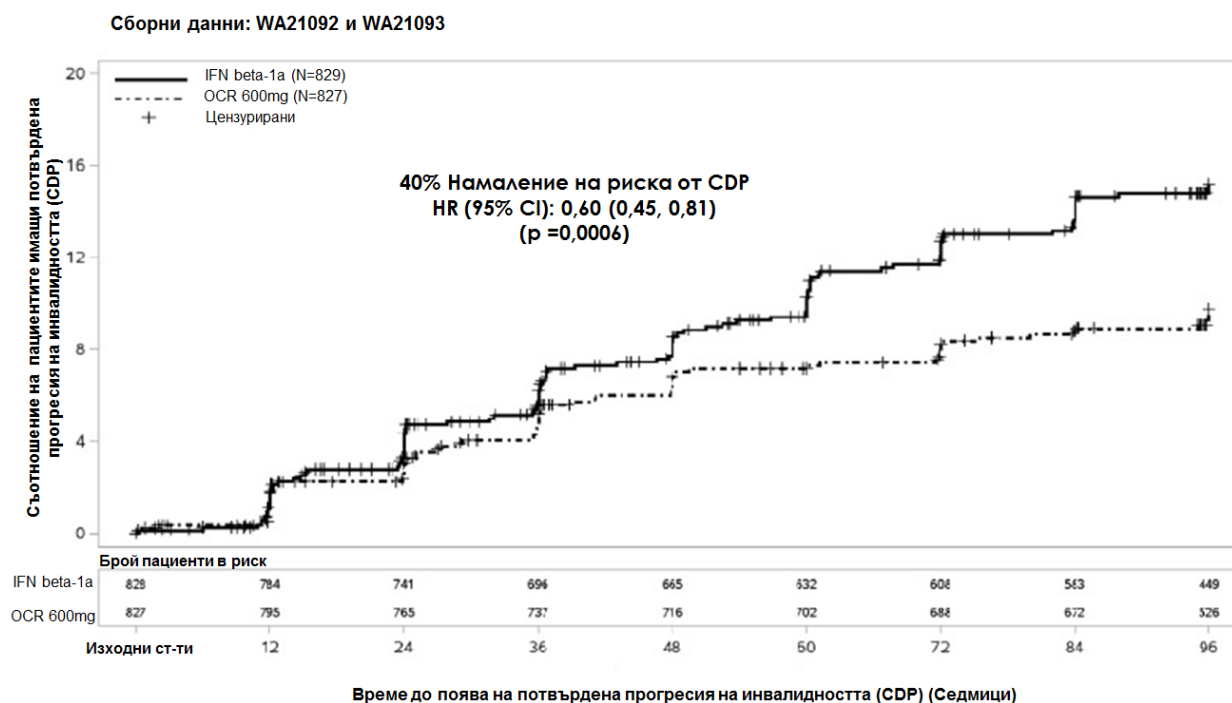
⁴ Определено като понижение $\geq 1,0$ точка от изходния EDSS скор при пациенти с изходен EDSS скор ≥ 2 и $\leq 5,5$ или $\geq 0,5$, когато изходният скор е $> 5,5$. Пациенти с изходен скор < 2 не са включвани в анализа.

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

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

⁷ Log-rank тест

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



*Предварително определен сборен анализ на WA21092 и WA21093

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

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

Първично прогресираща МС

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

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

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

По време на изпитването фаза 3 при ППМС пациентите получават доза 600 mg Осревус през 6 месеца като две инфузии по 300 mg, прилагани през две седмици, през целия период на лечение. Инфузиите на 600 mg при ПМС и инфузиите на 2 x 300 mg при ППМС показват стабилни ФК/ФД профили. Профилите на РСИ на инфузия са също подобни, независимо дали дозата от 600 mg се прилага като единична инфузия на 600 mg или като две инфузии на 300 mg през две седмици (вж. точки 4.8 и 5.2), но поради повечето инфузии като цяло по схемата 2 x 300 mg общият брой на РСИ е по-голям. Поради това, след Доза 1 се препоръчва Осревус да се прилага чрез единична инфузия на 600 mg (вж. точка 4.2), за да се намали общият брой на инфузиите (с едновременна експозиция профилактично на метилпреднизолон и антихистамин) и реакциите, свързани с инфузията.

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

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

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

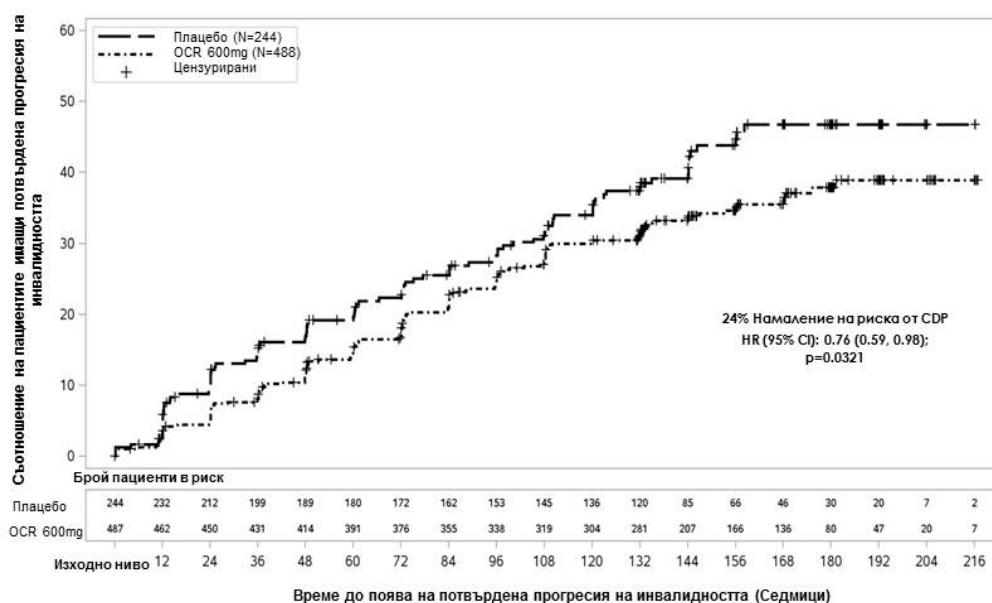
Резултатите от това изпитване показват, че Осревус значимо забавя прогресията на заболяването и намалява влошаването на скоростта на ходене в сравнение с плацебо.

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

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

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

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



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

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

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

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

Подпроучване с по-кратка инфузия

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

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

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

Имуногенност

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

Имунизации

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

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

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

Абсорбция

Oсгеvus се прилага като интравенозна инфузия. Не са правени изпитвания с други пътища на приложение.

Разпределение

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

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

Фармакокинетика при специални популации

Педиатрична популация

Не са провеждани изпитвания за изследване на фармакокинетиката на окрелизумаб при деца и юноши на възраст <18 години.

Старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

Отбелязани са пет случая на смъртност при новородени – един се отдава на слабост поради преждевременно раждане, придружена от опортюнистична бактериална инфекция, един вследствие на инфекциозен менингоенцефалит, засягащ малкия мозък на новородено от майка с активна бактериална инфекция (мастит), а три с доказателства за жълтеница и чернодробно увреждане с подозирана вирусна етиология, вероятно полиомавирус. Възможно е ходът на тези пет потвърдени или подозирани инфекции да е повлиян от В-клетъчно изчерпване. Установено е, че новороденото потомство на животни с експозиция на окрелизумаб има изчерпани В-клетъчни популации по време на постнаталната фаза. Измерими нива на окрелизумаб са открити в кърмата (приблизително 0,2% от най-ниските серумни нива в стационарно състояние) по време на периода на кърмене.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

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

6.2 Несъвместимости

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

Да не се използват други разреждатели освен описаните в точка 6.6 за разреждане на Ocrevus, тъй като тяхната употреба не е изследвана.

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

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

24 месеца

Разреден инфузионен разтвор

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

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

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

6.4 Специални условия на съхранение

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

Да не се замразява.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 ml концентрат в стъклен флакон. Опаковка от 1 или 2 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за разреждане

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

Продуктът е предназначен само за еднократна употреба.

Не използвайте разтвора, ако цветът му е променен или ако съдържа чужди видими частици (вж. точка 3. за описание на разтвора).

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

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

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

Изхвърляне

Изхвърляне на неизползвани лекарства/лекарства с изтекъл срок на годност

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1231/001

EU/1/17/1231/002

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

Дата на първо разрешаване: 8 януари 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

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

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
САЩ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

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

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

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Осревус 300 mg концентрат за инфузионен разтвор
окрелизумаб

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

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

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

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

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

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

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1231/001 опаковка с 1 флакон

EU/1/17/1231/002 опаковка с 2 флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

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

Осревус 300 mg концентрат за инфузионен разтвор
Окрелизумаб
i.v. след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

300 mg/10 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Oscevus 300 mg концентрат за инфузионен разтвор окрелизумаб (ocrelizumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

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

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Oscevus и за какво се използва

Какво представлява Oscevus

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

За какво се използва Oscevus

Oscevus се използва за лечение на възрастни с:

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

Какво представлява множествената склероза

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

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

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

Как действа Ocrevus

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

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

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

Не трябва да Ви се прилага Ocrevus:

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

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

Предупреждения и предпазни мерки

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

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

Ефект върху имунната система:

- **Заболявания, които засягат имунната Ви система:** ако имате друго заболяване, което засяга имунната Ви система. Възможно е да не можете да получавате Ocrevus.

- **Лекарства, които засягат имунната Ви система:** ако някога сте приемали, приемате в момента или възнамерявате да приемате лекарства, които повлияват имунната система – като химиотерапия, имуносупресори или други лекарства, използвани за лечение на МС. Вашият лекар може да реши да отложи лечението Ви с Осгеvus или може да поиска да спрете тези лекарства преди започване на лечение с Осгеvus. Вижте по-долу в „Други лекарства и Осгеvus“ за повече информация.

Реакции, свързани с инфузията

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

Инфекции

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

Ваксинации

- Кажете на Вашия лекар, ако наскоро Ви е прилагана каквато и да е ваксина или може да Ви се приложи ваксина в близко бъдеще.
- Докато се лекувате с Осгеvus, не трябва да Ви се прилагат живи или живи атенюирани ваксини (например БЦЖ срещу туберкулоза или ваксини срещу жълта треска).
- Вашият лекар може да препоръча да Ви се приложи сезонна противогрипна ваксина.

- Вашият лекар ще провери дали се нуждаете от някакви ваксинации преди да започнете лечение с Ocrevus. Всички ваксинации трябва да се приложат най-малко 6 седмици преди да започнете лечение с Ocrevus.

Деца и юноши

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

Други лекарства и Ocrevus

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

По-специално кажете на Вашия лекар ако:

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

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

Бременност

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

Контрацепция за жени

Ако има възможност да забременеете (да заченете), трябва да използвате контрацепция:

- по време на лечение с Ocrevus и
- в продължение на 12 месеца след последната Ви инфузия Ocrevus.

Кърмене

Не кърмете, докато се лекувате с Ocrevus, защото Ocrevus може да премине в кърмата.

Шофиране и работа с машини

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

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

Осревус съдържа натрий

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

3. Как се прилага Осревус

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

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

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

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

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

Как се прилага Осревус

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

Какво количество и колко често ще Ви се прилага Осревус

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

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

Ако сте пропуснали инфузия Осревус

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

Ако сте спрели лечението с Осревус

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

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

4. Възможни нежелани реакции

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

Следните нежелани ефекти се съобщават при Осревус:

Реакции, свързани с инфузията

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

Инфекции

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

Някои от тях може да бъдат сериозни.

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

Други нежелани реакции

Много чести: може да засегнат над 1 на 10 души

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

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- кашлица
- натрупване на гъста слуз в носа, гърлото или гърдите
- ниски нива на един вид бели кръвни клетки (неутропения)

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

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

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Осревус

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

- Това лекарство трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Това лекарство не трябва да се използва след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“ или „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

- Това лекарство трябва да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Не трябва да се замразява. Флаконите трябва да се съхраняват във външната картонена кутия, за да се предпазят от светлина.

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

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ocrevus

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

Как изглежда Ocrevus и какво съдържа опаковката

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

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Danmark
Roche 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 a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Дата на последно преразглеждане на листовката <{ММ /ГГГГ}>

Други източници на информация

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

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

Прочетете КХП за допълнителна информация.

Дозировка

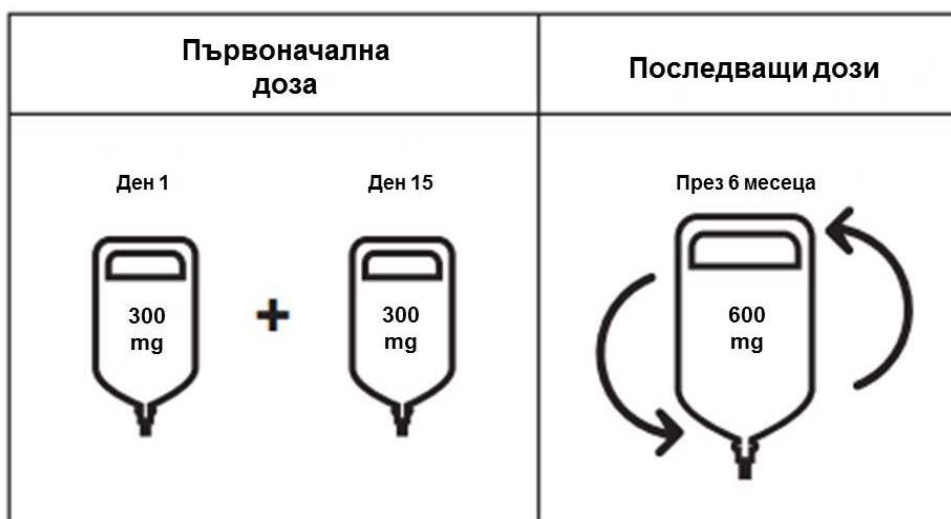
- Начална доза

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

- Последващи дози

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

Фигура 1: Доза и схема на приложение на Oscevus



Превенция на РСИ преди инфузията

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

- Премедикация за РСИ

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

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

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

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

Указания за разреждане

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

Начин на приложение

- След разреждане, Осревус се прилага като интравенозна инфузия през отделна система за интравенозно вливане.
- Инфузиите Осревус не трябва да се прилагат като интравенозна инжекция или болус.

Таблица 1 Доза и схема на приложение на Oscevus

		Количество Oscevus, което трябва да се приложи	Указания за инфузия
Начална доза (600 mg) разделена в 2 инфузии	Инфузия 1	300 mg в 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Инфузията се започва със скорост 30 ml/час за 30 минути. • Скоростта може да се увеличи с повишения от 30 ml/час през 30 минути до максимална скорост 180 ml/час. • Всяка инфузия трябва да се прилага за приблизително 2,5 часа.
	Инфузия 2 (2 седмици по-късно)	300 mg в 250 ml	
Последващи дози (600 mg) единична инфузия веднъж на всеки 6 месеца	Вариант 1	600 mg в 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Инфузията се започва със скорост 40 ml/час за 30 минути. • Скоростта може да се увеличи с повишения от 40 ml/час през 30 минути до максимална скорост от 200 ml/час. • Всяка инфузия трябва да се прилага за приблизително 3,5 часа.
	Инфузия с продължителност приблизително 3,5 часа		
	ИЛИ		
	Вариант 2	600 mg в 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Инфузията се започва със скорост 100 ml/час за първите 15 минути. • Скоростта се увеличава до 200 ml/час за следващите 15 минути. • Скоростта се увеличава до 250 ml/час за следващите 30 минути. • Скоростта се увеличава до 300 ml/час за оставащите
	Инфузия с продължителност приблизително 2 часа		

		Количество Oscrevus, което трябва да се приложи	Указания за инфузия
			60 минути. <ul style="list-style-type: none"> • Всяка инфузия трябва да се прилага за приблизително 2 часа.

Овластяване на РСИ по време на и след инфузията

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

По време на инфузията

- Коригиране на инфузията в случай на РСИ
В случай на РСИ по време на някоя инфузия вижте следните корекции.

Животозастрашаващи РСИ

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

Тежки РСИ

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

Леки до умерени РСИ

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

- При пациенти, които получат тежки белодробни симптоми, като бронхоспазм или обостряне на астма, инфузията трябва да се прекъсне незабавно и окончателно. След прилагане на симптоматично лечение пациентът трябва да се наблюдава до отзвучаване на белодробните симптоми, защото началното подобрение на клиничната симптоматика може да бъде последвано от влошаване.

- Може да бъде трудно да се отличи свръхчувствителността от РСИ по отношение на симптомите. Ако се подозира реакция на свръхчувствителност по време на инфузия, тя трябва да се спре незабавно и окончателно.

След инфузията

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

Срок на годност

Неотворен флакон

24 месеца

Разреден инфузионен разтвор

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