

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ocrevus 300 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje ocrelizumabum 300 mg v 10 ml o koncentraci 30 mg/ml. Výsledná koncentrace léku po naředění je přibližně 1,2 mg/ml.

Okrelizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka anti-CD20 produkovaná liniemi ovariálních buněk čínského křečička pomocí technologie rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý až mírně opalescentní a bezbarvý až lehce nahnědlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ocrevus je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy (RRS) s aktivním onemocněním definovaným klinicky nebo pomocí zobrazovacích metod (viz bod 5.1).

Přípravek Ocrevus je indikován k léčbě dospělých pacientů s časnou primárně progresivní roztroušenou sklerózou (PPRS), s ohledem na délku trvání onemocnění, stupeň disability a zánětlivou aktivitu prokázanou zobrazovacími metodami (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Ocrevus má zahájit a vést specializovaný lékař se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou neurologických onemocnění, který má k dispozici příslušné zdravotnické zázemí nutné ke zvládnutí závažných reakcí, jako jsou závažné reakce související s infuzí (IRR).

Premedikace reakcí souvisejících s infuzí

Před každou infuzí přípravku Ocrevus se musí v rámci premedikace podat dva následující uvedené přípravky z důvodu snížení četnosti a závažnosti IRR (viz další kroky ke snížení IRR v části Reakce související s infuzí v bodě 4.4):

- 100 mg metylprednisolonu (nebo jeho ekvivalent) intravenózně přibližně 30 minut před každou infuzí přípravku Ocrevus;
- antihistaminikum přibližně 30-60 minut před každou infuzí přípravku Ocrevus;

Dále je možné přibližně 30-60 minut před každou infuzí přípravku Ocrevus zvážit premedikaci antipyretiky (např. paracetamol).

Dávkování:

Úvodní dávka

Úvodní dávka 600 mg se podává jako dvě samostatné intravenózní infuze; první jako 300 mg infuze, následovaná po dvou týdnech druhou 300 mg infuzí (tabulka 1).

Následné dávky

Následné dávky přípravku Ocrevus se poté podávají v podobě jednorázové 600 mg intravenózní infuze jednou za 6 měsíců (tabulka 1). První následná 600 mg dávka má být podána za 6 měsíců po první infuzi s úvodní dávkou.

V případě, že se u pacientů nevyskytne u žádné z předchozích infuzí přípravku Ocrevus závažná reakce související s infuzí (IRR), lze následné dávky podat kratší (2hodinovou) infuzí (tabulka 1, možnost 2).

Mezi každou dávkou přípravku Ocrevus musí být zachován minimální interval 5 měsíců.

Úpravy dávkování v případě IRR

V případě IRR v průběhu jakékoli infuze jsou nutné následující úpravy. Další informace o IRR můžete nalézt v bodě 4.4.

Život ohrožující IRR

Pokud se objeví v průběhu infuze život ohrožující nebo invalidizující příznaky IRR, jako je akutní hypersenzitivita nebo akutní respirační distress syndrom, musí být infuze okamžitě ukončena a pacient musí být příslušně zaléčen. U těchto pacientů musí být léčba přípravkem Ocrevus natrvalo ukončena (viz bod 4.3).

Závažné IRR

Pokud se u pacienta vyskytne závažná IRR (jako je dyspnoe) nebo soubor příznaků jako zrudnutí, horečka a bolest v krku, musí být infuze okamžitě přerušena a pacient musí dostat symptomatickou léčbu. Infuzi lze obnovit pouze po vymizení všech příznaků. Počáteční rychlost infuze při obnoveném podání musí být poloviční, než byla rychlost infuze v době vzniku reakce. Pro následující nové infuze nejsou nutné žádné úpravy, pokud u pacienta nedojde k IRR.

Mírné až středně závažné IRR

Pokud u pacienta dojde k mírné až středně závažné IRR (např. bolest hlavy), má být při vzniku příhody rychlost infuze snížena na polovinu. Tato snížená rychlost má být ponechána po dobu nejméně 30 minut. Pokud bude snížená rychlost infuze snášena, lze poté její rychlost infuze podle úvodní rychlosti infuze u daného pacienta. Pro následující nové infuze nejsou nutné žádné úpravy, pokud u pacienta nedojde k IRR.

Úpravy dávkování v průběhu léčby

Výše uvedené příklady přerušeni a snížení rychlosti infuze (u mírné / středně závažné a závažné IRR) vyžadují změnu rychlosti infuze a celkové prodloužení infuze, ale ne změny celkové dávky přípravku. Nedoporučuje se žádné snižování dávky přípravku Ocrevus.

Opožděné nebo vynechané dávky

Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Ocrevus, má být podána co nejdříve, jakmile to bude možné, nečekejte do další plánované dávky. Mezi dávkami přípravku Ocrevus má být zachován 6měsíční (minimálně 5měsíční) léčebný interval (viz tabulka 1).

Zvláštní skupiny pacientů

Dospělí od 55 let a starší pacienti

Na základě omezených dostupných údajů (viz body 5.1 a 5.2) není u pacientů starších 55 let zapotřebí žádná změna dávkování. Pacienti zařazení do probíhajících klinických hodnocení užívají i po dosažení 55 let dávku 600 mg okrelizumabu každých 6 měsíců.

Porucha funkce ledvin

Bezpečnost a účinnost přípravku Ocrevus u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla oficiálně zkoumána. Pacienti s mírnou poruchou funkce ledvin byli zařazení do studií. Nejsou žádné zkušenosti u pacientů se středně těžkým a těžkým poškozením ledvin. Přípravek Ocrevus je monoklonální protilátka odstraňovaná katabolismem (tj. rozkladem na peptidy a aminokyseliny) a neočekává se, že by u pacientů s poruchou funkce ledvin byla nutná změna dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Ocrevus u pacientů s poruchou funkce jater nebyla oficiálně zkoumána. Pacienti s mírnou poruchou funkce jater byli zařazení do studií. Nejsou žádné zkušenosti s léčbou u pacientů se středně těžkým a těžkým poškozením jater. Přípravek Ocrevus je monoklonální protilátka odstraňovaná katabolismem (spíše než jaterním metabolismem) a neočekává se, že by u pacientů s poruchou funkce jater byla nutná změna dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ocrevus u dětí a dospívajících ve věku 0 až 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Po naředění se přípravek Ocrevus podává jako intravenózní infuze k tomu určeným žilním vstupem. Infuze přípravku Ocrevus nesmí být podána jako jednorázová intravenózní injekce ani jako bolus.

Tabulka 1: Dávka a rozpis podávání přípravku Ocrevus

		Množství přípravku Ocrevus, které má být podáno	Pokyny pro infuzi
Úvodní dávka (600 mg) Rozdělená do 2 infuzí	1. infuze	300 mg ve 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • zahajte infuzi rychlostí 30 ml/hodinu po dobu 30 minut • poté lze rychlost stupňovitě zvyšovat po 30 ml/hodinu každých 30 minut na maximální průtok 180 ml/hodinu. • každá infuze má být podávána po dobu přibližně 2,5 hodiny.
	2. infuze (za 2 týdny)	300 mg ve 250 ml	
Následné dávky (600 mg) Jediná infuze Jednou za 6 měsíců	Možnost 1 Infuze po dobu přibližně 3,5 hodiny	600 mg v 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • zahajte infuzi rychlostí 40 ml/hodinu po dobu 30 minut • poté lze rychlost stupňovitě zvyšovat po 40 ml/hodinu každých 30 minut na maximální průtok 200 ml/hodinu • každá infuze má být podávána po dobu přibližně 3,5 hodiny
	NEBO		
	Možnost 2 Infuze po dobu přibližně 2 hodin	600 mg v 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • zahajte infuzi rychlostí 100 ml/hodinu po dobu prvních 15 minut • poté rychlost zvýšte na průtok 200 ml/hodinu po dobu následujících 15 minut

		Množství přípravku Ocrevus, které má být podáno	Pokyny pro infuzi
			<ul style="list-style-type: none"> • poté rychlost zvýšte na průtok 250 ml/hodinu po dobu následujících 30 minut • poté rychlost zvýšte na průtok 300 ml/hodinu po dobu zbývajících 60 minut • každá infuze má být podávána po dobu přibližně 2 hodin

Roztoky přípravku Ocrevus pro intravenózní infuzi jsou připravovány naředěním léčivého přípravku do infuzního vaku obsahujícího 0,9% chlorid sodný na konečnou koncentraci přibližně 1,2 mg/ml. Pokyny k naředění léčivého přípravku před podáním naleznete v bodě 6.6.

V průběhu infuze a nejméně jednu hodinu po skončení infuze musí být pacienti sledováni (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

- Současná aktivní infekce (viz bod 4.4)
- Pacienti v závažném imunokompromitovaném stavu (viz bod 4.4)
- Známé aktivní maligní onemocnění (viz bod 4.4)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zpětná zjistitelnost

Za účelem zlepšení zpětné zjistitelnosti biologických léčivých přípravků je třeba jasně zaznamenat název a číslo šarže podávaného přípravku.

Reakce související s infuzí (IRR)

U přípravku Ocrevus se objevují IRR, které mohou souviset s uvolněním cytokinů a/nebo jiných chemických mediátorů.

Příznaky IRR mohou nastat v průběhu jakékoli infuze, ale byly častěji hlášeny během první infuze. IRR mohou nastat v průběhu 24 hodin od podání infuze (viz bod 4.8). Tyto reakce mohou probíhat jako pruritus, vyrážka, urtika, erytém, iritace hrdla, bolest orofaryngu, dyspnoe, faryngeální nebo laryngeální edém, zrudnutí, hypotenze, horečka, únava, bolest hlavy, závrať, nauzea, tachykardie a anafylaxe.

Před infuzí:

- Léčba závažných reakcí: Musí být k dispozici příslušné prostředky pro zvládnutí závažných reakcí, jako jsou závažné IRR, hypersenzitivní reakce a/nebo anafylaktické reakce.
- Hypotenze: V průběhu infuze přípravku Ocrevus může jako příznak IRR nastat hypotenze. Proto je po dobu 12 hodin před a v průběhu každé infuze přípravku Ocrevus třeba zvážit vysazení antihypertenzní léčby. Pacienti s anamnézou městnavého srdečního selhání (třídy III & IV dle NYHA) nebyli studováni.
- Premedikace: Pacienti musí dostat premedikaci, aby se snížila četnost a závažnost IRR (viz bod 4.2).

V průběhu infuze:

- U pacientů, u nichž dojde k závažným plicním příznakům, jako je bronchospasmus nebo exacerbace astmatu, musí být přijata následující opatření:
 - infuze musí být přerušena okamžitě a natrvalo
 - musí být zahájena symptomatická léčba
 - pacient musí být sledován, dokud plicní příznaky nevyjmizí, protože úvodní zlepšení klinických příznaků může být následováno zhoršením
- Z hlediska příznaků může být těžké odlišit hypersenzitivitu od IRR. Pokud je v průběhu infuze podezření na hypersenzitivní reakci, musí být infuze přerušena okamžitě a natrvalo (viz „Hypersenzitivní reakce“ níže).

Po infuzi:

- Pacienti léčení přípravkem Ocrevus musí být sledováni nejméně hodinu po skončení infuze, zda nedochází k příznakům IRR.
- Lékaři musí upozornit pacienty, že IRR může nastat v průběhu 24 hodin od podání infuze.

Doporučení týkající se dávkování u pacientů, u nichž dojde k příznakům IRR, naleznete v bodě 4.2.

Hypersenzitivní reakce

Může se vyskytnout hypersenzitivní reakce (akutní alergická reakce na léčivý přípravek). Akutní hypersenzitivní reakce typu 1 (zprostředkované IgE) nemusí být klinicky odlišitelná od příznaků IRR.

Hypersenzitivní reakce se mohou projevit v průběhu jakékoli infuze, ale typicky se neprojevují v průběhu první infuze. U následných infuzí se mohou objevit závažnější příznaky, než které byly pozorovány dříve, nebo nové závažné příznaky, což má vést k úvahám o možné hypersenzitivní reakci. Pacienti se známou IgE zprostředkovanou hypersenzitivitou na okrelizumab nesmějí být tímto přípravkem léčeni (viz bod 4.3).

Infekce

Podání přípravku Ocrevus musí být u pacientů s aktivní infekcí odloženo, dokud infekce neodezní.

Před podáním se doporučuje zkontrolovat imunitní stav pacienta, protože těžce imunokompromitovaní pacienti (např. s lymfopenií, neutropenií, hypogamaglobulinemií) nesmějí být tímto přípravkem léčeni (viz body 4.3 a 4.8).

Celkové zastoupení pacientů se závažnou infekcí bylo podobné jako u komparátorů (viz bod 4.8). Četnost výskytu infekcí 4. stupně (život ohrožující) a 5. stupně (fatální) byla ve všech léčebných skupinách nízká, ale výskyt život ohrožujících (1,6 % vs. 0,4 %) a fatálních (0,6 % vs. 0 %) infekcí u pacientů s PPRS užívajících přípravek Ocrevus byl vyšší ve srovnání s placebem. Všechny život ohrožující infekce byly vyřešeny bez přerušování léčby okrelizumabem.

Pacienti s PPRS s obtížným polykáním mají vyšší riziko aspirační pneumonie. Léčba přípravkem Ocrevus může riziko závažné pneumonie u těchto pacientů dále zvyšovat. Lékaři musí zahájit okamžitou léčbu pacientů s pneumonií.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

Nelze vyloučit riziko rozvoje PML, protože infekce virem Johna Cunninghama (JC), který může rozvoj PML vyvolat, byla pozorována u pacientů léčených jinými anti-CD20 protilátkami a jinými přípravky užívanými k léčbě roztroušené sklerózy (RS), a zároveň souvisí s dalšími rizikovými faktory (např. určitou populací pacientů, polyterapií imunosupresivy).

Lékaři musí věnovat pozornost časným příznakům PML, které mohou zahrnovat nový rozvoj nebo zhoršení neurologických příznaků a mohou být podobné RS.

Pokud existuje podezření na PML, musí být ukončeno podávání přípravku Ocrevus. Je nutné vyšetření včetně magnetické rezonance (MRI) mozku nejlépe s kontrastní látkou (porovnávané s MRI před zahájením léčby), vyšetření mozkomíšního moku (CSF) na přítomnost kyseliny deoxyribonukleové (DNA) viru Johna Cunninghama (JC virus) a opakovaná neurologická vyšetření. Pokud bude potvrzena PML, je nutné natrvalo ukončit léčbu přípravkem Ocrevus.

Reaktivace hepatitidy B

U pacientů léčených anti-CD20 protilátkami byla hlášena reaktivace viru hepatitidy B (HBV), která měla v některých případech za následek fulminantní hepatitidu, jaterní selhání a úmrtí.

Před zahájením léčby přípravkem Ocrevus musí být u všech pacientů proveden screening HBV podle místní praxe. Pacienti s aktivní HBV (tj. aktivní infekcí potvrzenou pozitivními výsledky na HBsAg a testování anti HB) nesmějí být léčeni přípravkem Ocrevus. Pacienti s pozitivní sérologií (tj. negativní HBsAg a pozitivní na HB core protilátky (HBcAb +)); nosiči HBV (pozitivní povrchový antigen, HBsAg+) musí před zahájením léčby konzultovat odborníka na jaterní onemocnění a je třeba tyto pacienty sledovat a zacházet s nimi podle místních léčebných standardů, aby nedošlo k reaktivaci hepatitidy B.

Pozdní neutropenie

Byly hlášeny případy pozdního nástupu neutropenie. I když byly některé případy stupně 3 nebo 4, většina případů byla stupně 1 nebo 2. Případy pozdního nástupu neutropenie byly hlášeny nejméně 4 týdny po poslední infuzi přípravku Ocrevus. U pacientů se známkami a příznaky infekce je doporučeno sledování hodnot neutrofilů v krvi (viz bod 4.8).

Malignity

Ve studiích byl u pacientů léčených okrelizumabem zjištěn zvýšený počet malignit (včetně karcinomů prsu) ve srovnání s kontrolními skupinami. Incidence se ale neodchylovala od četnosti očekávané v RS populaci.

U pacientů se známými rizikovými faktory pro vznik malignit a u pacientů aktivně sledovaných pro rekurentní malignitu musí být zvážen individuální poměr přínosů a rizik. Pacienti se známou aktivní malignitou nesmějí být léčeni přípravkem Ocrevus (viz bod 4.3). Pacienti musí absolvovat standardní screening nádorových onemocnění podle místních směrnic. Viz údaje o nezkoumaných populacích v bodě 4.2.

V kontrolovaném období klinických hodnocení byl výskyt nemelanomových karcinomů kůže nízký a mezi léčebnými skupinami neexistovala nerovnováha. Byl zjištěn zvýšený výskyt bazocelulárního karcinomu (bazaliomu) mezi 3. a 4. rokem léčby, v následujících letech ale jeho vyšší četnost pozorována nebyla. Výskyt bazaliomu se neodchyloval od četnosti očekávané v RS populaci.

Léčba závažně imunokompromitovaných pacientů

Pacienti v závažně imunokompromitovaném stavu nesmí být léčeni tímto přípravkem, dokud se stav nevyřeší (viz bod 4.3).

U jiných autoimunních onemocnění mělo užívání přípravku Ocrevus současně s imunosupresivními látkami (např. chronickou léčbou kortikosteroidy, nebiologickými a biologickými chorobu-modifikujícími antirevmatiky [DMARDs], mykofenolát mofetilem, cyklofosfamidem, azathioprinem) za následek zvýšení četnosti závažných infekcí včetně oportunních infekcí. Infekce zahrnovaly zejména atypickou pneumonii a pneumonii způsobenou *Pneumocystis jirovecii*, pneumonii způsobenou virem varicelly, tuberkulózu, histoplasmózu. Ve vzácných případech byly některé tyto infekce fatální. Výzkumná analýza stanovila následující faktory spojené s rizikem závažných infekcí: vyšší dávky přípravku Ocrevus, než se doporučují u RS, další komorbidity a chronické užívání imunosupresiv/kortikosteroidů.

Nedoporučuje se používat souběžně s přípravkem Ocrevus další imunosupresiva, s výjimkou kortikosteroidů k symptomatické léčbě relapsů. Informace o souvislosti souběžného užívání steroidů k symptomatické léčbě relapsů a zvýšeného rizika infekcí v klinické praxi jsou omezené. V pivotalních studiích léčby RS okrelizumabem nebylo podávání kortikosteroidů k léčbě relapsu spojeno se zvýšeným rizikem závažné infekce.

Pokud se zahajuje léčba přípravkem Ocrevus po imunosupresivní léčbě, nebo se zahajuje léčba imunosupresivy po léčbě přípravkem Ocrevus, musí být brána v úvahu možnost překrývajících se farmakodynamických účinků (viz bod 5.1 Farmakodynamické účinky). Při předepisování přípravku Ocrevus je zapotřebí zvýšená opatrnost a zohlednění farmakodynamických vlastností dalších chorobu-modifikujících přípravků k léčbě RS.

Očkování

Bezpečnost imunizace živými nebo živými atenuovanými vakcínami po léčbě přípravkem Ocrevus nebyla zkoumána a očkování živými nebo živými atenuovanými vakcínami se v průběhu léčby a dokud nedojde k doplnění B-buněk (v klinických studiích byl medián doby do doplnění B-buněk 72 týdnů) nedoporučuje. Viz bod 5.1.

V randomizované otevřené studii dokázali pacienti s RRS reagovat humorální odpovědí, i když sníženou, na tetanový toxoid, 23valentní pneumokokový polysacharid s posilovací vakcínou nebo bez ní, neoantigen z hemocyaninu plže děrnatky obrovské (*Megathura crenulata*) a sezónní chřipkové vakcíny. Viz body 4.5 a 5.1.

Doporučuje se očkovat pacienty léčené přípravkem Ocrevus sezónními chřipkovými vakcínami, které jsou usmrcené.

Lékaři musí zkontrolovat stav imunizace pacientů, u kterých je zvažována léčba přípravkem Ocrevus. Pacienti, kteří potřebují očkování, musí svou imunizaci dokončit nejméně 6 týdnů před zahájením léčby přípravkem Ocrevus.

Viz další informace o očkování v bodech 4.5 a 5.1.

Expozice okrelizumabu in utero a očkování novorozenců a kojenců živými nebo živými atenuovanými vakcínami

Vzhledem k potenciálnímu úbytku B-buněk u kojenců matek, které byly vystaveny přípravku Ocrevus během těhotenství, se doporučuje odložit očkování živými nebo živými atenuovanými očkovacími látkami, dokud počet B-buněk nebude obnoven; proto se u novorozenců a kojenců doporučuje před očkováním stanovit hladiny CD19-pozitivních B-buněk.

Doporučuje se, aby se při všech očkováních jiných než živými či živými atenuovanými vakcínami dodržoval místní očkovací kalendář. Je vhodné zvážit stanovení titrů protilátek vyvolaných vakcínou ke kontrole vytvoření ochranné imunitní odpovědi u jednotlivých pacientů, protože mohlo dojít ke snížení účinnosti vakcíny.

Bezpečnost a načasování očkování je třeba projednat s dětským lékařem (viz bod 4.6).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly prováděny žádné formální studie sledující lékové interakce, protože se nepředpokládají žádné lékové interakce prostřednictvím enzymů cytochromu P450, jiných metabolizujících enzymů nebo transportérů.

Vakcinace

Bezpečnost imunizace živými nebo živými atenuovanými vakcínami po léčbě přípravkem Ocrevus nebyla zkoumána.

Jsou k dispozici údaje o účincích očkování tetanového toxoidu, 23valentního pneumokokového polysacharidu, neoantigenu z hemocyaninu plže děrnatky obrovské (*Megathura crenulata*) a sezónní chřipkové vakcíny u pacientů, kteří dostávají přípravek Ocrevus. Viz body 4.4 a 5.1.

Po léčbě přípravkem Ocrevus po dobu 2 let byl podíl pacientů s pozitivními titry protilátek proti *S. pneumoniae*, parotitidě, rubeole a varicelle celkově podobný podílům při zahájení.

Imunosupresivní přípravky

Souběžné užívání dalších imunosupresivních přípravků, kromě kortikosteroidů k symptomatické léčbě relapsů, s přípravkem Ocrevus se nedoporučuje.

Viz informace o užívání imunosupresivních přípravků před léčbou přípravkem Ocrevus, během ní a po ní v bodě 4.4 „Léčba závažně imunokompromitovaných pacientů“.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu doby, kdy dostávají přípravek Ocrevus a po dobu 12 měsíců po poslední infuzi přípravku Ocrevus používat antikoncepci (viz níže a body 5.1 a 5.2).

Těhotenství

Přípravek Ocrevus je humanizovaná monoklonální protilátka G1 podtypu imunoglobulinů a o imunoglobulinech je známo, že prostupují placentární bariérou.

Množství údajů o užívání přípravku Ocrevus těhotnými ženami je omezené. U novorozenců a kojenců, kteří se narodili matkám, jež byly během těhotenství vystaveny přípravku Ocrevus, má být zváženo odklad očkování živými nebo živými atenuovanými vakcínami. Nebyly zjištěny žádné údaje o počtu B-buněk u novorozenců a kojenců vystavených okrelizumabu a potenciální doba deplece B-buněk u novorozenců a kojenců není známa (viz bod 4.4).

U dětí narozeným matkám, které byly vystaveny jiným anti-CD20 protilátkám v průběhu těhotenství, byla hlášena přechodná deplece periferních B-buněk a lymfocytopenie.

Studie u zvířat (embryofetální toxicita) neprokázaly teratogenní účinky. Byla zjištěna deplece B-buněk in utero. Ve studiích prenatalního a postnatalního vývoje byla pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

Je třeba se vyvarovat podávání přípravku Ocrevus v těhotenství, pokud potenciální prospěch pro matku nepřevažuje nad potenciálními riziky pro plod.

Kojení

Není známo, zda jsou okrelizumab a jeho metabolity vylučovány do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické / toxikologické údaje pro zvířata prokázaly vylučování okrelizumabu do mléka (viz podrobné údaje v bodě 5.3). Nelze vyloučit riziko pro novorozence a kojence. Ženám má být doporučeno, aby v průběhu léčby přípravkem Ocrevus ukončily kojení.

Fertilita

Preklinické údaje vycházející ze studií samčí a samičí fertility u opic cynomolgus (makak jávský) neodhalily žádná zvláštní rizika pro lidi.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ocrevus nemá žádný nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejdůležitější a nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (adverse drug reactions -ADR) byly IRR a infekce. Další podrobnosti naleznete v bodech 4.4 a 4.8 (dílčí bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Celkový bezpečnostní profil přípravku Ocrevus u roztroušené sklerózy vychází z údajů od pacientů z pivotních klinických studií u RS (RRS a PPRS).

Tabulka 2 shrnuje nežádoucí účinky (ADR), které byly hlášeny v souvislosti s užíváním přípravku Ocrevus u 1311 pacientů (3054 pacientoroků) v průběhu kontrolovaných léčebných období v klinických studiích u RS.

Četnosti jsou definované jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (nelze určit z dostupných údajů). V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí s klesající četností.

Tabulka 2 Nežádoucí účinky (ADR) hlášené u přípravku Ocrevus (u RRS nebo PPRS)

MedDRA Třídy orgánových systémů (SOC)	Velmi časté	Časté	Není známo ²
Infekce a infestace	Infekce horních dýchacích cest, nasofaryngitida, influenza	Sinusitida, bronchitida, orální herpes, gastroenteritida, infekce respiračního traktu, virové infekce, herpes zoster, konjunktivitida, celulitida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel, katar	
Vyšetření	Snížený imunoglobulin M v krvi	Snížený imunoglobulin G v krvi	
Poruchy krve a lymfatického systému		Neutropenie	Pozdní nástup neutropenie
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce související s infuzí ¹		

¹ Symptomy hlášené jako IRR v rozmezí 24 hodin od podání infuze jsou popsány níže v „Reakcích souvisejících s infuzí“.

² Pozorováno v době po uvedení přípravku na trh – četnost není možné určit z dostupných údajů.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s infuzí

Příznaky spojené s IRR zahrnovaly napříč studiemi u RRS a PPRS zejména: pruritus, vyrážku, urtiku, erytém, zrudnutí, hypotenzi, pyrexii, únavu, bolest hlavy, závrať, iritaci hrdla, bolest orofaryngu, dyspnoe, faryngeální nebo laryngeální edém, nauzeu, tachykardii. V kontrolovaných studiích se nevyskytly žádné fatální IRR. Příznaky IRR v době po uvedení přípravku na trh zahrnovaly také anafylaxi.

V aktivně kontrolovaných klinických studiích (RRS) byly u pacientů léčených přípravkem Ocrevus nejčastějšími nežádoucími účinky IRR s celkovou incidencí 34,3 % ve srovnání s incidencí 9,9 % v léčebné skupině s interferonem beta-1a (infuze placebo). Incidence IRR byla nejvyšší v průběhu 1. dávky, 1. infuze (27,5 %) a v průběhu času klesala na <10 % při 4. dávce. Většina IRR v obou léčebných skupinách byla mírných až středně závažných. U 21,7 %, respektive 10,1 % pacientů léčených přípravkem Ocrevus došlo k mírným, respektive středně závažným IRR, u 2,4 % došlo k závažným IRR a u 0,1 % došlo k život ohrožujícím IRR. Viz bod 4.4.

Ve studii kontrolované placebem (PPRS) byla IRR nejčastějším nežádoucím účinkem u pacientů léčených přípravkem Ocrevus s celkovou incidencí 40,1 % ve srovnání s incidencí 25,5 % ve skupině s placebem. Incidence IRR byla nejvyšší v průběhu 1. dávky, 1. infuze (27,4 %), u následujících dávek klesala na <10 % při 4. dávce. U velkého podílu pacientů v každé skupině došlo k IRR při první infuzi každé dávky ve srovnání s druhou infuzí této dávky. Většina IRR byla mírných až středně závažných.

U 26,7 %, respektive 11,9 % pacientů léčených přípravkem Ocrevus došlo k mírným, respektive středně závažným IRR, u 1,4 % došlo k závažným IRR. Nedošlo k žádným život ohrožujícím IRR. Viz bod 4.4.

Alternativní kratší infuze následných dávek

Ve studii (Podstudie s kratší infuzí MA30143), jejímž cílem bylo určit bezpečnostní profil kratších (2hodinových) infuzí přípravku Ocrevus u pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy, byly výskyt, intenzita a třídy symptomů IRR shodné s těmi, které se vyskytují po infuzích podávaných po dobu 3,5 hodiny (viz bod 5.1 Farmakodynamické vlastnosti). Celkový počet potřebných zásahů byl nízký v obou infuzních skupinách, ve skupině s kratší (2hodinovou) infuzí bylo však zapotřebí ke zvládnutí IRR více zásahů (zpomalení nebo dočasné přerušení) ve srovnání se skupinou s 3,5hodinovou infuzí (8,7 % vs. 4,8 %).

Infekce

V aktivně kontrolovaných studiích u RRS se infekce vyskytly u 58,5 % pacientů užívajících přípravek Ocrevus ve srovnání s 52,5 % pacientů užívajících interferon beta-1a. Závažné infekce se vyskytly u 1,3 % pacientů, kteří dostávali přípravek Ocrevus, oproti 2,9 % pacientů, kteří dostávali interferon beta-1a. Ve studii kontrolované placebem u PPRS se infekce vyskytly u 72,2 % pacientů užívajících přípravek Ocrevus ve srovnání se 69,9 % pacientů užívajících placebo. Závažné infekce se vyskytly u 6,2 % pacientů, kteří dostávali přípravek Ocrevus, oproti 6,7 % pacientů, kteří dostávali placebo. U RRS byl mezi roky 2 a 3, ale ne v následujících letech, zjištěn zvýšený výskyt závažných infekcí. U PPRS nebylo zjištěno žádné zvýšení.

Infekce respiračního traktu

Podíl infekcí dýchacích cest byl vyšší u pacientů léčených přípravkem Ocrevus ve srovnání s interferonem beta-1a a placebem.

V klinických studiích u RRS došlo u 39,9 % pacientů léčených přípravkem Ocrevus a 33,2 % pacientů léčených interferonem beta-1a k infekci horních cest dýchacích a u 7,5 % pacientů léčených přípravkem Ocrevus a 5,2 % pacientů léčených interferonem beta-1a k infekci dolních cest dýchacích. V klinické studii u PPRS došlo k infekci horních cest dýchacích u 48,8 % pacientů léčených přípravkem Ocrevus a u 42,7 % pacientů, kteří dostávali placebo; a u 9,9 % pacientů léčených přípravkem Ocrevus a u 9,2 % pacientů, kteří dostávali placebo, došlo k infekci dolních cest dýchacích.

Infekce dýchacích cest hlášené u pacientů léčených přípravkem Ocrevus byly převážně mírné až středně závažné (80 – 90 %).

Herpes

V aktivně kontrolovaných klinických studiích (u RRS) byly herpetické infekce hlášeny častěji u pacientů léčených přípravkem Ocrevus než u pacientů léčených interferonem beta-1a včetně herpes zoster (2,1 % vs 1,0 %), herpes simplex (0,7 % vs 0,1 %), orálního herpesu (3,0 % vs 2,2 %), genitálního herpesu (0,1 % vs 0 %) a infekcí herpetickými viry (0,1 % vs 0 %). Infekce byly převážně mírné až středně závažné a pacienti se uzdravili při standardním způsobu léčby.

V klinické studii kontrolované placebem (u PPRS) byl v léčebném rameni s přípravkem Ocrevus pozorován vyšší podíl pacientů s orálním herpesem (2,7 % vs 0,8 %).

Laboratorní odchylky

Imunoglobuliny

V průběhu kontrolovaného období studií vedla léčba přípravkem Ocrevus k poklesu celkových imunoglobulinů, způsobenému především snížením hladin IgM. Údaje z klinických studií ukázaly souvislost mezi sníženými hladinami IgG (a méně pak v případě IgM a IgA) a závažnými infekcemi.

Lymfocyty

U RRS bylo zjištěno snížení lymfocytů < DLN u 20,7 % pacientů užívajících přípravek Ocrevus ve srovnání s 32,6 % pacientů léčených interferonem beta-1a. U PPRS bylo zjištěno snížení lymfocytů < DLN u 26,3 % pacientů užívajících přípravek Ocrevus ve srovnání s 11,7 % pacientů léčených placebem.

Většina případů snížení lymfocytů u pacientů léčených přípravkem Ocrevus měla závažnost 1. stupně (< DLN - 800 buněk/mm³) a 2. stupně (500 až 800 buněk/mm³). Přibližně 1 % pacientů ve skupině léčené přípravkem Ocrevus měla lymfopenii 3. stupně (200 až 500 buněk/mm³). Žádný z nahlášených pacientů neměl lymfopenii 4. stupně (< 200 buněk/mm³).

Během epizod potvrzeného snížení celkového počtu lymfocytů byl u pacientů léčených okrelizumabem zjištěn zvýšený výskyt závažných infekcí. Počet závažných infekcí byl příliš nízký, aby bylo možné činit konečné závěry.

Neutrofily

V aktivně kontrolovaném léčebném období (u RRS) bylo pozorováno snížení počtu neutrofilů < DLN u 14,7 % pacientů léčených přípravkem Ocrevus oproti 40,9 % pacientů léčených interferonem beta-1a. V klinické studii kontrolované placebem (u PPRS) byl podíl pacientů léčených přípravkem Ocrevus se sníženým počtem neutrofilů vyšší (12,9 %) než u pacientů léčených placebem (10,0 %); z těchto pacientů mělo vyšší procento pacientů (4,3 %) ve skupině s přípravkem Ocrevus neutropenii 2. nebo vyššího stupně ve srovnání s 1,3 % ve skupině s placebem; přibližně 1 % pacientů ve skupině s přípravkem Ocrevus mělo neutropenii 4. stupně ve srovnání s 0 % ve skupině s placebem.

Většina případů poklesu neutrofilů byla přechodná (byly pozorovány pouze jednorázově u daného pacienta léčeného přípravkem Ocrevus) a jejich závažnost byla 1. stupně (mezi < DLN a 1 500 buněk/mm³) a 2. stupně (1 000 až 1 500 buněk/mm³). Jeden pacient s neutropenií 3. stupně (500 až 1 000 buněk/mm³) a jeden pacient s neutropenií 4. stupně (< 500 buněk/mm³) vyžadovali specifickou léčbu faktorem stimujícím růst kolonií granulocytů a zůstali po této epizodě na okrelizumabu. Neutropenie se může objevit několik měsíců po podání přípravku Ocrevus (viz bod 4.4).

Ostatní

Jeden pacient, který dostal 2 000 mg přípravku Ocrevus, zemřel na syndrom systémové zánětlivé odpovědi (SIRS) neznámé etiologie po vyšetření magnetickou rezonancí (MR) 12 týdnů po poslední infuzi; k SIRS mohla přispět anafylaktoidní reakce na kontrastní látku na bázi gadolinia použitou při MR.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Existuje omezená zkušenost z klinických studií s dávkami vyššími, než je schválená intravenózní dávka přípravku Ocrevus. Nejvyšší dávka, která byla dosud testovaná u pacientů s RS, je 2000 mg podávaná jako dvě infuze po 1000 mg po 2 týdnech (studie fáze II zkoumající dávku u RRRS). Nežádoucí polékové reakce byly konzistentní s bezpečnostním profilem přípravku Ocrevus v pivotních klinických studiích.

Informace o syndromu systémové zánětlivé odpovědi (SIRS), který se vyskytl u jednoho pacienta léčeného přípravkem Ocrevus 2 000 mg, jsou uvedeny v bodě 4.8.

V případě předávkování neexistuje žádné specifické antidotum; přerušte okamžitě infuzi a pozorujte pacienta, zda nedochází k IRR (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA36.

Mechanismus účinku

Okrelizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka, která selektivně cílí na B-buňky exprimující CD20.

CD20 je buněčný povrchový antigen, který se nachází na pre-B-buňkách, zralých a paměťových B-buňkách, ale není exprimován na lymfoidních kmenových buňkách a plazmatických buňkách.

Přesný mechanismus, prostřednictvím kterého okrelizumab uplatňuje své terapeutické klinické účinky u RS, není zcela objasněn, ale předpokládá se, že zahrnuje imunomodulaci snížením počtu a funkce CD20-exprimujících B-buněk. Po navázání na buněčný povrch okrelizumab selektivně snižuje hladiny CD20-exprimující B-buňky prostřednictvím na protilátkách závislé buněčné fagocytózy (ADCP), na protilátkách závislé buněčné cytotoxicity (ADCC), na komplementu závislé cytotoxicity (CDC), a apoptózy. Schopnost rekonstrukce B-buněk a již existující humorální imunita zůstávají zachovány. Navíc není ovlivněna vrozená imunita a celkový počet T-buněk.

Farmakodynamické účinky

Léčba přípravkem Ocrevus vede v rámci očekávaného farmakologického účinku k rychlé depleci CD19+ B-buněk v krvi od 14 dnů po léčbě (první časový bod hodnocení). To v průběhu léčebného období přetrvávalo. Při počítání B-buněk se používá CD19, protože přítomnost přípravku Ocrevus interferuje při kvantitativním rozboru s rozpoznáním CD20.

Ve studiích fáze III vykazovalo až 5 % pacientů mezi každou dávkou přípravku Ocrevus v nejméně jednom časovém bodě doplnění B-buněk (> dolní limit normy (DLN) nebo výchozí hodnota). Rozsah a trvání deplece B-buněk byly konzistentní ve studiích u PPRS i RRS.

Nejdelší doba sledování po poslední infuzi přípravku Ocrevus (studie fáze II WA21493, n=51) ukazuje, že medián doby do doplnění B-buněk (návrat k výchozí hodnotě/DLN podle toho, co nastane dřív) byl 72 týdnů (rozmezí 27 - 175 týdnů). U 90 % všech pacientů došlo k doplnění B-buněk k DLN nebo výchozí hodnotě za přibližně dva a půl roku po poslední infuzi.

Klinická účinnost a bezpečnost

Relabující formy RS

Účinnost a bezpečnost přípravku Ocrevus byla posuzována ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, dvojitě maskovaných, účinným komparátorem kontrolovaných klinických studiích (WA21092 a WA21093) s identickým designem u pacientů s relabujícími formami RS (podle McDonaldových kritérií z roku 2010) s aktivním onemocněním (definovaným klinicky nebo pomocí zobrazovacích metod) v předchozích dvou letech. Design studie a výchozí charakteristiky studijní populace jsou shrnuty v tabulce 3.

Demografické a výchozí charakteristiky byly v obou léčebných skupinách dobře vyvážené. Pacienti, kteří dostávali přípravek Ocrevus (Skupina A), dostávali 600 mg každých 6 měsíců (1. dávka jako 2 x 300 mg v intravenózních infuzích podávaných s odstupem 2 týdnů a následné dávky byly podávány jako jednorázová 600 mg intravenózní infuze). Pacienti ve skupině B dostávali interferon beta-1a (Rebif) 44 µg podkožně 3krát týdně.

Tabulka 3 Design studie, demografické a výchozí charakteristiky

	Studie1		Studie2	
Název studie	WA21092 (OPERA I) (n=821)		WA21093 (OPERA II) (n=835)	
Design studie				
Studijní populace	Pacienti s relabujícími formami RS			
Anamnéza onemocnění při skríninku	Nejméně dva relapsy v předchozích dvou letech nebo jeden relaps v předchozím roce; EDSS* mezi 0 a 5,5 včetně			
Trvání studie	2 roky			
Léčebné skupiny	Skupina A: Ocrevus 600 mg Skupina B: interferon beta-1a 44 µg s.c. (IFN)			
Výchozí charakteristiky	Ocrevus 600 mg (n=410)	IFN 44 µg (n=411)	Ocrevus 600 mg (n=417)	IFN 44 µg (n=418)
Průměrný věk (roky)	37,1	36,9	37,2	37,4
Věkové rozmezí (roky) při zařazení	18 - 56	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Rozložení podle pohlaví (% mužů/% žen)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Průměr/Medián trvání onemocnění od diagnózy (roky)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Pacienti, kteří dosud nedostávali chorobu-modifikující léčbu (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Průměrný počet relapsů v posledním roce	1,31	1,33	1,32	1,34
Podíl pacientů s Gd posilujícími T1 lézemi	42,5	38,1	39,0	41,4
Průměrná hodnota EDSS*	2,82	2,71	2,73	2,79

* Expanded Disability Status Scale (rozšířená škála stavu invalidity)

** Pacienti, kteří nebyli léčeni žádnou léčbou na RS v období 2 let před randomizací.

Klíčové výsledky klinické a MRI účinnosti jsou uvedeny v tabulce 4 a na obrázku 1.

Výsledky těchto studií ukazují, že přípravek Ocrevus významně snižoval relapsy, subklinickou aktivitu onemocnění měřenou pomocí MRI a progresi onemocnění ve srovnání s podkožním podáním interferonu beta-1a 44 µg.

Tabulka 4 Klíčové klinické a MRI cílové parametry ze studií WA21092 a WA21093 (RRS)

Cílové parametry	Studie 1: WA21092 (OPERA I)		Studie 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrevus 600 mg (n=410)	IFN 44 µg (n=411)	Ocrevus 600 mg (n=417)	IFN 44 µg (n=418)
Klinické cílové parametry				
Anualizovaná míra relapsů (ARR) (primární cílový parametr) Relativní snížení	0,156 46 % (p<0,0001)	0,292	0,155 47 % (p<0,0001)	0,290
Podíl pacientů s 12týdenní potvrzenou progresí invalidity ³ Redukce rizika (Souhrnná analýza ¹) Redukce rizika (Jednotlivé studie ²)	9,8 % Ocrevus vs 15,2 % IFN 40 % (p=0,0006) ⁷			
	43 % (p=0,0139) ⁷		37 % (p=0,0169) ⁷	
Podíl pacientů s 24týdenní potvrzenou progresí invalidity ³ Redukce rizika (Souhrnná analýza ¹) Redukce rizika (Jednotlivé studie ²)	7,6 % Ocrevus vs 12,0 % IFN 40% (p=0,0025) ⁷			
	43 % (p=0,0278) ⁷		37 % (p=0,0370) ⁷	
Podíl pacientů s nejméně 12týdenním potvrzeným zlepšením invalidity ⁴ Relativní zvýšení (Souhrnná analýza ¹) Relativní zvýšení (Jednotlivé studie ²)	20,7 % Ocrevus vs 15,6 % IFN 33 % (p=0,0194)			
	61 % (p=0,0106)		14 % (p=0,4019)	
Podíl pacientů bez relapsu v 96 týdních ²	80,4 % (p<0,0001)	66,7 %	78,9 % (p<0,0001)	64,3 %
Podíl pacientů bez jakéhokoli průkazu aktivity onemocnění (NEDA) ⁵ Relativní zvýšení ²	48 % 64% (p<0,0001)	29 %	48 % 89% (p<0,0001)	25 %
Cílové parametry MRI				
Průměrný počet T1 Gd-enhancujících lézí při jednotlivém MRI vyšetření Relativní snížení	0,016 94 % (p<0,0001)	0,286	0,021 95 % (p<0,0001)	0,416
Průměrný počet nových a/nebo zvětšujících se T2 hyperintenzních lézí při jednotlivém MRI vyšetření Relativní snížení	0,323 77 % (p<0,0001)	1,413	0,325 83 % (p<0,0001)	1,904
Procento změny objemu mozku od 24. do 96. týdne Relativní snížení ztráty objemu mozku	-0,572 22,8 % (p=0,0042) ⁶	-0,741	-0,638 14,9 % (p=0,0900)	-0,750

¹ Prospektivně souhrnné údaje ze studií 1 a 2

² Nepotvrzující analýza p-hodnoty; není součástí předem specifikované hierarchie testování

³ Definováno jako zvýšení o $\geq 1,0$ bod oproti skóre rozšířené škály stavu invalidity (Expanded Disability Status Scale (EDSS)) u pacientů s výchozí hodnotou skóre 5,5 nebo méně, nebo $\geq 0,5$ pokud je výchozí skóre $> 5,5$, Kaplan-Meierovy odhady v 96. týdnu

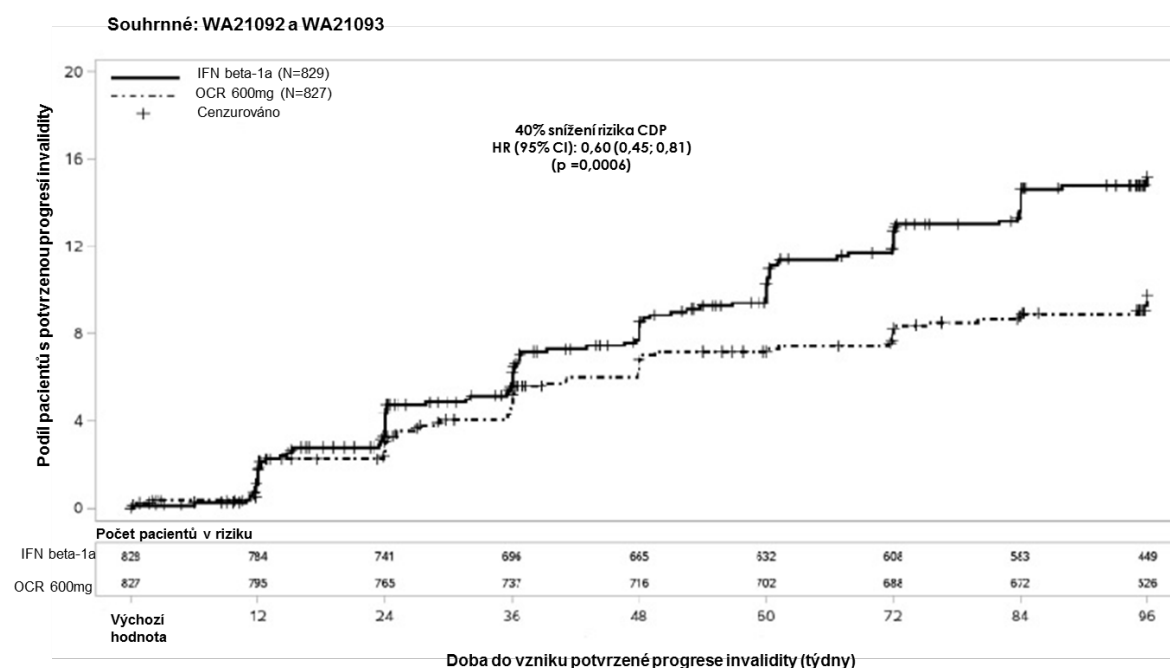
⁴ Definováno jako zvýšení o $\geq 1,0$ bod oproti výchozímu skóre EDSS u pacientů s výchozí hodnotou skóre EDSS ≥ 2 a $\leq 5,5$, nebo $\geq 0,5$ pokud je výchozí skóre $> 5,5$. Pacienti s výchozí hodnotou skóre < 2 nebyli zařazeni do analýzy.

⁵ NEDA je definováno jako nepřítomnost protokolem definovaných relapsů, nepřítomnost 12týdenní potvrzené progresí invalidity (CDP), a žádná MRI aktivity (buď Gd-enhancující T1 léze nebo nové nebo zvětšující se T2 léze) v průběhu celé 96týdenní léčby. Výzkumný výsledek vycházející z úplné ITT populace.

⁶ Nepotvrzující p-hodnota; postup hierarchického testování ukončený před dosažením cílového parametru.

⁷ Log-rank test

Obrázek 1: Kaplan-Meierův graf* doby do vzniku potvrzené progresivní invalidity (CDP) přetrvávající po dobu nejméně 12 týdnů s úvodní epizodou neurologického zhoršení vzniklou v průběhu dvojitě zaslepeného léčebného období (souhrnná ITT populace pro studie WA21092 a WA21093)*



*Předem specifikovaná souhrnná analýza studií WA21092 a WA21093

Výsledky předem specifikovaných souhrnných analýz doby do CDP přetrvávající nejméně 12 týdnů (40% snížení rizika u přípravku Ocrevus ve srovnání s interferonem beta-1a (p=0,0006)) byly vysoce konzistentní s výsledky přetrvávajícími po dobu nejméně 24 týdnů (40% snížení rizika u přípravku Ocrevus ve srovnání s interferonem beta-1a, p=0,0025).

Do studií byli zařazeni pacienti s aktivním onemocněním. Patřili k nim jak pacienti bez předchozí aktivní léčby, tak pacienti bez adekvátní odpovědi na předchozí léčbu. Adekvátní odpověď byla definovaná klinickým stavem nebo pomocí zobrazovacích metod. Analýza populací pacientů s odlišnými výchozími stupni aktivity onemocnění včetně aktivního a vysoce aktivního onemocnění ukázala, že účinnost přípravku Ocrevus na ARR a 12týdenní CDP byla v celkové populaci konzistentní.

Primárně progresivní RS

Účinnost a bezpečnost přípravku Ocrevus byla rovněž posuzována v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii u pacientů s primárně progresivní RS (studie WA25046), kteří měli časné stádium onemocnění podle hlavních kritérií pro zařazení, tj. stáří od 18 do 55 let včetně; EDSS při vstupní návštěvě od 3,0 do 6,5 bodu; trvání onemocnění od nástupu příznaků RS kratší než 10 let u pacientů s EDSS při vstupní návštěvě $\leq 5,0$ nebo kratší než 15 let u pacientů s EDSS při vstupní návštěvě $> 5,0$. Co se týče aktivity onemocnění, znaky charakteristické pro zánětlivou aktivitu dokonce i v progresivní MS mohou být prokázány zobrazovacími metodami (tj. T1 Gd-zesilující léze a / nebo aktivní [nová nebo zvětšující se] T2 léze). Pro potvrzení zánětlivé aktivity u všech pacientů má být použita MRI. Pacienti starší 55 let nebyli do studie zařazeni. Design studie a výchozí charakteristiky studijní populace jsou předloženy v tabulce 5.

Demografické a výchozí charakteristiky byly v obou léčebných skupinách dobře vyvážené. Kraniální MRI ukázalo znaky charakteristické pro zánětlivou aktivitu buď pomocí T1 Gd zesilujících lézí, nebo lézí T2.

V průběhu studie fáze 3 u PPRS dostávali pacienti v průběhu léčebného období 600 mg přípravku Ocrevus každých 6 měsíců jako dvě 300 mg infuze podávané s odstupem dvou týdnů. Infuze 600 mg u RRS a infuze 2 x 300 mg u PPRS prokázaly konzistentní PK/PD profily. Profily IRR na jednu infuzi byly rovněž podobné bez ohledu na to, zda byla dávka 600 mg podávána jako jediná infuze 600 mg nebo jako dvě infuze 300 mg s odstupem dvou týdnů (viz body 4.8 a 5.2), ale z důvodu celkového podání více infuzí při režimu 2 x 300 mg byl celkový počet IRR vyšší. Proto se za účelem snížení celkového množství infuzí (se souběžným profylaktickým podáním metylprednisolonu a antihistaminika) a reakcí souvisejících s infuzí doporučuje po 1. dávce podávat přípravek Ocrevus v jediné infuzi 600 mg (viz bod 4.2).

Tabulka 5 Design studie, demografické a výchozí charakteristiky studie WA25046

Název studie	Studie WA25046 ORATORIO (n=732)	
	Design studie	
Studijní populace	Pacienti s primárně progresivní formou RS	
Trvání studie	Podle příhod (<i>Minimálně 120 týdnů a 253 příhod potvrzené progrese invalidity</i>) (<i>Medián doby sledování: Ocrevus 3,0 roky, Placebo 2,8 roků</i>)	
Anamnéza onemocnění při skríninku	Věk 18-55 let, EDSS 3,0 až 6,5	
Léčebné skupiny	Skupina A: Ocrevus 600 mg Skupina B: Placebo, randomizace v poměru 2:1	
Výchozí charakteristiky	Ocrevus 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Průměrný věk (roky)	44,7	44,4
Věkové rozmezí (roky) při zařazení	20 - 56	18 – 56
Rozložení podle pohlaví (% mužů/% žen)	51,4/48,6	49,2/50,8
Průměr/Medián trvání onemocnění od diagnózy (roky)	2,9/1,6	2,8/1,3
Průměrná hodnota EDSS	4,7	4,7

Klíčové výsledky klinické a MRI účinnosti jsou uvedeny v tabulce 6 a na obrázku 2.

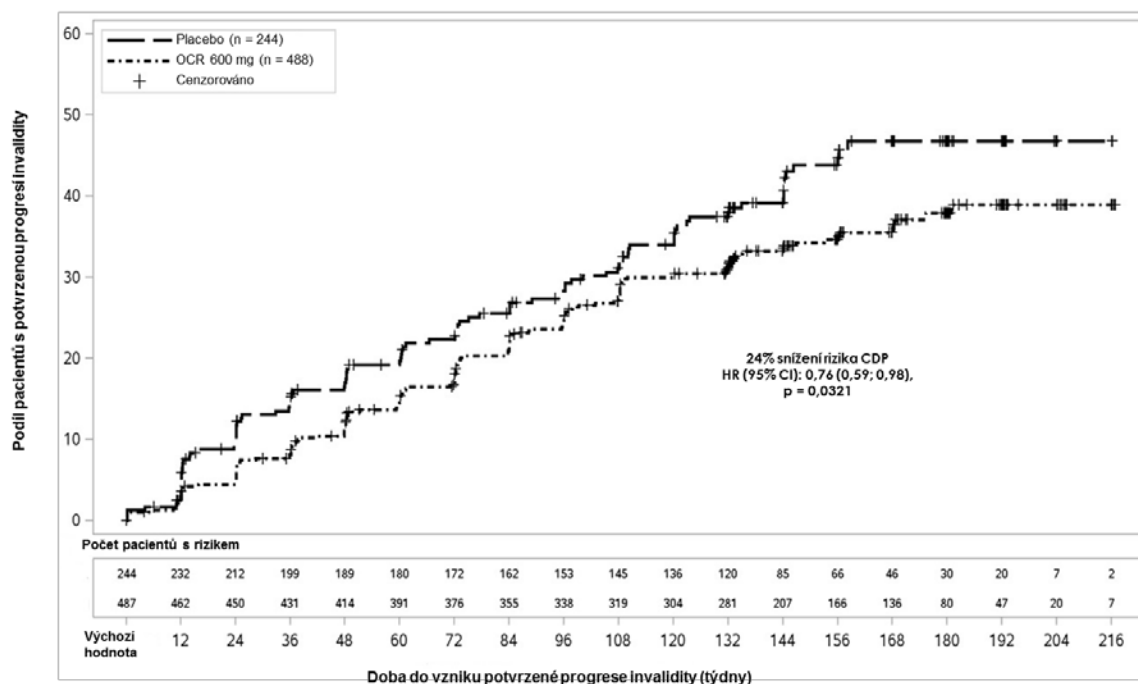
Výsledky této studie ukazují, že přípravek Ocrevus významně oddaluje progresi onemocnění a snižuje pokles rychlosti chůze v porovnání s placebem.

Tabulka 6 Klíčové klinické a MRI cílové parametry ze studie WA25046 (PPRS)

	Studie 3	
	WA25046 (Oratorio)	
Cílové parametry	Ocrevus 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Klinické cílové parametry		
Primární cílový parametr účinnosti Podíl pacientů s 12týdenní potvrzenou progresí invalidity ¹ (primární cílový parametr)	30,2 %	34,0 %
Redukce rizika	24 % (p=0,0321)	
Podíl pacientů s 24týdenní potvrzenou progresí invalidity ¹	28,3 %	32,7 %
Redukce rizika	25 % (p=0,0365)	
Procento změny v časované chůzi na vzdálenost 25 stop (cca 7,6 m) od zahájení do 120. týdne	38,9	55,1
Relativní snížení míry progresu doby chůze	29,4 % (p=0,0404)	
Cílové parametry MRI		
Procento změny objemu T2 hyperintenzních lézí od zahájení do 120. týdne	-3,4	7,4
	(p<0,0001)	
Procento změny objemu mozku od 24. do 120. týdne	-0,902	-1,093
Relativní snížení míry ztráty objemu mozku	17,5 % (p=0,0206)	

¹ Definováno jako zvýšení o $\geq 1,0$ bod oproti výchozímu skóre u pacientů s výchozí hodnotou skóre 5,5 nebo méně, nebo $\geq 0,5$ pokud je výchozí skóre $> 5,5$, Kaplan-Meierův odhad ve 120. týdnu.

Obrázek 2: Kaplan-Meierův graf* doby do vzniku potvrzené progresí invalidity (CDP) přetrvávající po dobu nejméně 12 týdnů s úvodní epizodou neurologického zhoršení vzniklou v průběhu dvojité zaslepeného léčebného období (ITT populace ve studii WA25046)*



* Všichni pacienti v této analýze měli dobu sledování nejméně 120 týdnů. Primární analýza vychází ze všech vzniklých příhod.

Předem specifikovaná podskupinová analýza primárního cíle naznačuje, že pacienti, kteří jsou mladší nebo pacienti s T1 Gd vychytávajícími lézemi na počátku léčby, mají z léčby větší prospěch než pacienti, kteří jsou starší ≤ 45 let nebo bez T1 Gd vychytávajícími lézemi: HR 0,64 (0,45, 0,92), > 45 let: HR 0,88 (0,62, 1,26), u lézí zvyšujících T1 Gd na výchozí hodnotě: HR 0,65 (0,40-1,06), bez výchozích lézí zvyšujících T1 Gd: HR 0,84 (0,62-1,13).

Kromě toho post-hoc analýzy naznačovaly, že mladší pacienti s T1 Gd vychytávajícími lézemi na počátku léčby mají lepší výsledky léčby (≤ 45 let: HR 0,52 (0,27-1,00); ≤ 46 let (medián věku ve studii WA25046); HR 0,48 (0,25-0,92); < 51 let: HR 0,53 (0,31-0,89).

Byly provedeny post-hoc analýzy v prodlouženém kontrolovaném období (Extended Controlled Period, ECP), které zahrnovalo dvojité zaslepenou léčbu a dalších přibližně 9 měsíců kontrolovaného následného sledování před pokračováním v otevřeném prodloužení (Open-Label Extension, OLE) nebo do ukončení studijní léčby. Podíl pacientů s 24týdenní potvrzenou progresí invalidity (Confirmed Disability Progression, CDP) s EDSS $\geq 7,0$ (24týdenní CDP s EDSS $\geq 7,0$, doba do potřeby invalidního vozíku) byl 9,1 % ve skupině s placebem ve srovnání s 4,8 % ve skupině s přípravkem Ocrevus ve 144. týdnu, což mělo za následek 47% snížení rizika doby do potřeby invalidního vozíku (HR 0,53; [0,31; 0,92]) po dobu ECP. Protože tyto výsledky byly exploračního charakteru a zahrnovaly údaje po odslepení, mají být interpretovány s opatrností.

Podstudie s kratší infuzí

Bezpečnost kratší (2hodinové) infuze přípravku Ocrevus byla hodnocena v prospektivní, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, kontrolované, paralelní podstudii ke studii MA30143 (Ensemble) u pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy, kteří dosud nedostávali jinou chorobu-modifikující léčbu. První dávka přípravku Ocrevus byla podávána ve formě dvou 300mg infuzí (celkem 600 mg) po 14 dnech. Pacienti byli randomizováni od své druhé dávky (dávka 2 až 6) v poměru 1:1 buď do konvenční infuzní skupiny s přípravkem Ocrevus podávaným po dobu

přibližně 3,5 hodiny každých 24 týdnů, nebo do skupiny s kratší infuzí přípravku Ocrevus podávaným po dobu přibližně 2 hodin každých 24 týdnů. Randomizace byla stratifikována podle oblastí a dávky, při které byli pacienti poprvé randomizováni.

Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů s IRR, které se vyskytly během nebo do 24 hodin od první randomizované infuze přípravku Ocrevus. Primární analýza byla provedena, když bylo randomizováno 580 pacientů. Podíl pacientů s IRR, které se vyskytly během nebo do 24 hodin od první randomizované infuze, byl 24,6 % ve skupině s kratší infuzí ve srovnání s 23,1 % v konvenční infuzní skupině. Stratifikovaný rozdíl mezi skupinami byl podobný. Celkově byla u všech randomizovaných dávek většina IRR mírná nebo středně těžká a pouze dvě IRR byly těžké, s jednou těžkou IRR v každé skupině. Nevyskytly se žádné život ohrožující, smrtelné ani závažné IRR.

Imunogenita

Pacienti ve studiích u RS (WA21092, WA21093 a WA25046) byli v opakovaných časových bodech (při zahájení a každých 6 měsíců po léčbě po dobu trvání klinické studie) testováni na protilátky proti léku (anti-drug antibodies (ADAs)). Ze 1311 pacientů léčených přípravkem Ocrevus bylo 12 (~1%) pozitivně testováno na přítomnost protilátek proti léku, z toho byli 2 pacienti pozitivně testováni na neutralizační protilátky. Dopad léčbou vyprovokované tvorby protilátek proti léku na bezpečnost a účinnost nelze posoudit vzhledem k nízké incidenci ADA související s přípravkem Ocrevus.

Imunizace

V randomizované otevřené studii u pacientů s RRS (n = 102) bylo zastoupení pacientů s pozitivní odpovědí na tetanovou vakcínu 8 týdnů po očkování 23,9 % ve skupině s okrelizumabem ve srovnání s 54,5 % v kontrolní skupině (bez léku k modifikaci onemocnění s výjimkou interferonu-beta). Geometrické střední titry specifických protilátek proti tetanovému toxoidu po 8 týdnech byly 3,74 IU/ml, resp. 9,81 IU/ml. Pozitivní odpověď na ≥ 5 sérotypů ve 23-PPV 4 týdny po očkování byla 71,6 % ve skupině s okrelizumabem a 100 % v kontrolní skupině. U pacientů léčených okrelizumabem nezvýšila posilovací vakcína (13-PCV) podaná 4 týdny po 23-PPV významně odpověď na 12 sérotypů společně s 23-PPV.

Zastoupení pacientů se séroprotektivními titry proti 5 chřipkovým kmenům se pohybovalo od 20,0 do 60,0 % a od 16,7 do 43,8 % před očkováním a od 55,6 do 80,0 % 4 týdny po očkování u pacientů léčených okrelizumabem a od 75,0 do 97,0 % v kontrolní skupině. Viz body 4.4 a 4.5.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ocrevus u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě roztroušené sklerózy. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika okrelizumabu ve studiích u RS byla popsána dvoukompartmentálními modely s clearance závislou na čase a s PK parametry typickými pro IgG1 monoklonální protilátky.

Celková expozice (AUC v průběhu 24týdenního intervalu dávkování) byla identická u 2 x 300 mg ve studii u PPRS a u 1 x 600 mg ve studiích u RRS, jak bylo očekáváno, za předpokladu, že byly podávány identické dávky. Plocha pod křivkou (AUC τ) po 4. dávce 600 mg okrelizumabu byla 3510 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{den}$, a průměrná maximální koncentrace (C $_{\text{max}}$) byla 212 $\mu\text{g/ml}$ u RRS (infuze 600 mg) a 141 $\mu\text{g/ml}$ u PPRS (infuze 300 mg).

Absorpce

Přípravek Ocrevus je podáván jako intravenózní infuze. Nebyly provedeny žádné studie s jinými cestami podání.

Distribuce

Na základě populační farmakokinetiky byl odhadovaný centrální distribuční objem 2,78 l. Periferní objem a interkompartimentová clearance byly odhadovány na 2,68 l a 0,294 l/den.

Biotransformace

Metabolismus přípravku Ocrevus nebyl přímo studován, protože protilátky jsou odstraňovány hlavně katabolismem (tj. rozkladem na peptidy a aminokyseliny).

Eliminace

Konstantní clearance byla odhadnuta na 0,17 l/den a úvodní na čase závislá clearance na 0,0489 l/den, která klesala s poločasem 33 týdnů. Konečný eliminační poločas okrelizumabu byl 26 dnů.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Pediatrická populace

Nebyly provedeny žádné studie zkoumající farmakokinetiku okrelizumabu u dětí a dospívajících <18 let.

Starší pacienti

Z důvodu omezených klinických zkušeností (viz bod 4.2) nebyly provedeny žádné exkluzivní farmakokinetické studie okrelizumabu u pacientů ≥ 55 let.

Porucha funkce ledvin

Nebyla prováděna žádná formální farmakokinetická studie. Pacienti s mírnou poruchou funkce ledvin byli zařazeni do klinických studií a u těchto pacientů nebyla pozorována žádná změna farmakokinetiky přípravku Ocrevus. Neexistují žádné dostupné PK informace u pacientů se středně závažnou a závažnou poruchou funkce ledvin.

Jaterní poruchy

Nebyla prováděna žádná formální farmakokinetická studie. Pacienti s mírnou poruchou funkce jater byli zařazeni do klinických studií a u těchto pacientů nebyla pozorována žádná změna farmakokinetiky přípravku Ocrevus. Neexistují žádné dostupné PK informace u pacientů se středně závažnou a závažnou poruchou funkce jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a embryofetálního vývoje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. U okrelizumabu nebyly prováděny ani studie karcinogenity ani mutagenity.

Ve dvou studiích prenatálního a postnatálního vývoje u opic cynomolgus souviselo podávání okrelizumabu od 20. gestačního dne nejméně do porodu s glomerulopatií, tvorbou lymfoidních folikulů v kostní dřeni, lymfoplasmocytárním zánětem ledvin a sníženou hmotností varlat u potomků. Maternální dávky podávané v těchto studiích vedly k maximálním průměrným sérovým koncentracím (C_{max}), které byly 4,5 až 21násobně vyšší než ty, které očekáváme v klinických podmínkách.

Došlo k pěti případům úmrtí novorozeneckých potomků, jeden byl přisuzován slabosti způsobené předčasným porodem doprovázené oportunní bakteriální infekcí, jeden byl způsobený infekční meningoencefalitidou postihující mozeček novorozence matky s aktivní bakteriální infekcí (mastitida)

a u tří případů se prokázala žloutenka a poškození jater, s podezřením na virovou etiologii, pravděpodobně polyomavirus. Průběh těchto pěti potvrzených nebo suspektních infekcí mohl být potenciálně ovlivněn deplecí B-buněk. Bylo zpozorováno, že novorození potomci zvířecích matek vystavených působení okrelizumabu měli v průběhu postnatální fáze depleci populací B-buněk. V průběhu laktčního období byly v mléku detekovány měřitelné hladiny okrelizumabu (přibližně 0,2 % nejnižších sérových hladin v ustáleném stavu).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trihydrát natrium-acetátu
Ledová kyselina octová
Dihydrát trehalózy
Polysorbát 20
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Nebyly pozorovány inkompatibility mezi přípravkem Ocrevus a polyvinylchloridovými (PVC) nebo polyolefinovými (PO) vaky a sety pro intravenózní podání.

Nepoužívejte na ředění přípravku Ocrevus jiné ředící látky než ty, které jsou uvedeny v bodě 6.6, protože jejich použití nebylo testováno.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky kromě těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

24 měsíců

Naředěný roztok pro intravenózní infuzi

Po naředění byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po dobu 24 hodin při 2-8°C a následně po dobu 8 hodin při pokojové teplotě.

Z mikrobiologického hlediska má být roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C a následně po dobu 8 hodin při pokojové teplotě, pokud ředění proběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

V případě, že intravenózní infuzi nelze dokončit tentýž den, je nutné zbytek roztoku zlikvidovat.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ml koncentráту ve skleněné injekční lahvičce. Balení obsahuje 1 nebo 2 injekční lahvičky. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k naředění

Přípravek Ocrevus má připravit zdravotnický pracovník za použití aseptické techniky. Injekční lahvičku neprotřepávejte. K přípravě naředěného infuzního roztoku má být použita sterilní jehla a injekční stříkačka.

Přípravek je pouze pro jedno použití.

Nepoužívejte roztok, pokud je zbarvený nebo pokud roztok obsahuje částice cizích látek (viz popis roztoku v bodě 3).

Léčivý přípravek Ocrevus musí být před podáním naředěný. Roztoky pro intravenózní podání přípravku Ocrevus se připravují naředěním léčivého přípravku do infuzního vaku obsahujícího izotonický 0,9% chlorid sodný (300 mg / 250 ml nebo 600 mg / 500 ml) na konečnou koncentraci léku přibližně 1,2 mg/ml.

Naředěný infuzní roztok musí být podán infuzním setem s 0,2 nebo 0,22 mikronovým in-line filtrem.

Před zahájením intravenózní infuze má být obsah infuzního vaku udržován při pokojové teplotě.

Likvidace

Likvidace nepoužitých/expirovaných léků

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. ledna 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
USA

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ocrevus 300 mg koncentrát pro infuzní roztok
ocrelizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje ocrelizumabum 300 mg v 10 ml (30 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Trihydrát natrium-acetátu
Ledová kyselina octová
Dihydrát trehalózy
Polysorbát 20
Voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
300 mg/10 ml
1 injekční lahvička
2 injekční lahvičky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Pro intravenózní použití po naředění
Injekční lahvičku neprotřepávejte

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1231/001 1 injekční lahvička v balení

EU/1/17/1231/002 2 injekční lahvičky v balení

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Ocrevus 300 mg koncentrát pro infuzní roztok
ocrelizumabum
i.v. po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

300 mg/10 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Ocrevus 300 mg koncentrát pro infuzní roztok ocrelizumabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ocrevus a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Ocrevus podán
3. Jak se přípravek Ocrevus podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ocrevus uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ocrevus a k čemu se používá

Co je přípravek Ocrevus

Přípravek Ocrevus obsahuje léčivou látku „okrelizumab“. Ta patří do skupiny léků zvaných „monoklonální protilátky“. Protilátky účinkují tak, že se navážou na specifické cíle v těle.

K čemu se přípravek Ocrevus používá

Přípravek Ocrevus se používá k léčbě dospělých:

- s relabujícími formami (příznaky onemocnění se vrací po přechodném období klidu) roztroušené sklerózy (RRS)
- s časnou primárně progresivní formou (postupné stálé zhoršování stavu) roztroušené sklerózy (PPRS).

Co je to roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza (RS) postihuje centrální nervový systém, zejména nervy v mozku a míše. Při RS imunitní systém (ochranný systém organismu) nefunguje správně a útočí na ochrannou vrstvu obklopující nervové buňky (která se nazývá „myelinové pouzdro“) a způsobuje zánět. Rozklad myelinového pouzdra znemožňuje správné fungování nervového systému.

Příznaky RS závisí na tom, která část nervového systému je postižena, a mohou zahrnovat potíže s chůzí a rovnováhou, slabost, necitlivost, dvojité a rozmazané vidění, špatnou koordinaci a potíže s močením.

- U **relabujících forem RS** se příznaky opakovaně záchvatovitě vracejí (tzv. „relapsy“). Příznaky se mohou objevit náhle v průběhu několika hodin nebo se rozvíjejí pomalu v průběhu několika dnů. Mezi relapsy příznaky vymizí nebo se zlepší, ale poškození se může zhoršovat a vést k trvalé invaliditě.
- U **primárně progresivní RS** se příznaky od začátku onemocnění obecně trvale zhoršují.

Jak přípravek Ocrevus účinkuje?

Přípravek Ocrevus se napojuje na povrch konkrétních bílých krvinek nazvaných B-buňky, které jsou součástí imunitního systému a hrají určitou úlohu u RS. Přípravek Ocrevus je zacílený na tyto konkrétní B-buňky a odstraňuje je. Tím snižuje zánětlivou reakci a útoky imunitního systému na myelinové pouzdro, snižuje pravděpodobnost relapsu a zpomaluje průběh onemocnění.

- U **relabujících forem RS (RRS)** pomáhá přípravek Ocrevus významně snížit počet relapsů a významně zpomaluje postup onemocnění. Přípravek Ocrevus také významně zvyšuje pravděpodobnost, že u pacienta nebude prokázána žádná aktivita onemocnění (poškození mozku, relaps a zhoršení invalidity).
- U **primárně progresivní RS (PPRS)** pomáhá přípravek Ocrevus zpomalit progresi onemocnění a snížit zhoršení rychlosti chůze.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Ocrevus podán

Přípravek Ocrevus Vám nesmí být podán:

- jestliže jste alergický(á) na okrelizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže máte v současnosti infekci
- jestliže jste byl(a) informován(a) o tom, že máte závažné problémy s imunitním systémem
- jestliže máte nádorové onemocnění.

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem předtím, než Vám bude podán přípravek Ocrevus.

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Ocrevus se poraďte se svým lékařem, pokud se Vás týká něco z níže uvedeného. Váš lékař se může rozhodnout, že odloží léčbu přípravkem Ocrevus, nebo může rozhodnout, že nemůžete dostat přípravek Ocrevus, pokud:

- máte **infekci**. Váš lékař před podáním přípravku Ocrevus počká, dokud se infekce nevyhlídí.
- jste někdy měl(a) **hepatitidu B** nebo jste přenašečem viru hepatitidy B. Je to proto, že léky jako přípravek Ocrevus mohou způsobit, že se virus hepatitidy B stane znovu aktivním. Před zahájením léčby přípravkem Ocrevus Váš lékař zkontroluje, jestli je u Vás riziko infekce hepatitidou B. Pacientům, kteří prodělali hepatitidu B nebo jsou přenašeči viru hepatitidy B, bude proveden krevní test a budou lékařem sledováni, zda nemají příznaky infekce hepatitidou B.
- máte **nádorové onemocnění** nebo jste je měl(a) v minulosti. Váš lékař se může rozhodnout, že odloží léčbu přípravkem Ocrevus.

Účinek na imunitní systém:

- **Onemocnění ovlivňující imunitní systém:** máte-li jiné onemocnění ovlivňující imunitní systém, je možné, že nebudete moci přípravek Ocrevus užívat.

- **Léky ovlivňující imunitní systém:** jestliže jste někdy užíval(a), užíváte nebo plánujete užívat léky, které ovlivňují imunitní systém – jako je např. chemoterapie nebo imunosupresiva nebo jiné léky používané k léčbě RS, lékař se může rozhodnout, že odloží léčbu přípravkem Ocrevus nebo Vás může požádat, abyste před zahájením léčby přípravkem Ocrevus přestal(a) užívat tyto léky. Další informace jsou uvedeny níže v části „Další léčivé přípravky a přípravek Ocrevus“.

Reakce související s infuzí

- Reakce související s infuzí jsou nejčastějšími nežádoucími účinky léčby přípravkem Ocrevus.
- **Neprodleně sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud budete mít jakékoli reakce související s infuzí** (přehled reakcí souvisejících s infuzí viz bod 4). Reakce související s infuzí se mohou objevit v průběhu infuze nebo až do 24 hodin po podání infuze.
- Před podáním každé infuze přípravku Ocrevus Vám lékař podá další léky, aby se zmírnilo riziko reakce související s infuzí (viz bod 3) a v průběhu infuze a nejméně hodinu po jejím podání budete velmi pečlivě sledován(a).

Infekce

- Domníváte-li se, že máte infekci, poraďte se před podáním přípravku Ocrevus s lékařem. Lékař s podáním přípravku Ocrevus počká, dokud se infekce nevyřeší.
- Při léčbě přípravkem Ocrevus můžete snadněji dostat infekci. Je to proto, že imunitní buňky, na které je přípravek Ocrevus zacílen, také pomáhají v boji proti infekci.
- Před zahájením léčby přípravkem Ocrevus a před následujícími infuzemi Vás může lékař požádat o absolvování rozboru krve ke kontrole imunitního systému, protože v případě závažných potíží s imunitním systémem se mohou častěji vyskytnout infekce.
- Jestliže máte během léčby primární progresivní roztroušenou sklerózu přípravkem Ocrevus potíže s polykáním, přípravek Ocrevus může zvýšit riziko závažného zápalu plic.
- **Informujte okamžitě svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás v průběhu léčby přípravkem Ocrevus nebo po jejím skončení objeví některý z těchto příznaků infekce:**
 - horečka nebo zimnice
 - kašel, který neustupuje
 - herpes (například opar na rtu, pásový opar nebo opary na pohlavních orgánech).
- **Informujte okamžitě svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se budete domnívat, že se Vaše RS zhoršuje nebo pokud zaznamenáte nějaké nové příznaky.** Je to z důvodu velmi vzácné a život ohrožující infekce mozku nazvané „progresivní multifokální leukoencefalopatie“ (PML), která může způsobit příznaky podobné příznakům RS. PML se může vyskytnout u pacientů, kteří užívají léky podobné přípravku Ocrevus a jiné přípravky k léčbě RS.
Řekněte svému partnerovi/své partnerce nebo osobě, která o Vás pečuje, o tom, že se léčíte přípravkem Ocrevus. Mohou si všimnout příznaků PML, které Váš lékař bude muset vyšetřit a kterých si Vy nevšimnete, například výpadků paměti, poruch myšlení, potíží s chůzí, ztráty zraku, změny ve způsobu, jak mluvíte.

Očkování

- Oznamte svému lékaři, pokud jste nedávno dostal(a) jakýkoli druh očkování nebo je možné, že v blízké budoucnosti dostanete jakýkoli druh očkování.
- Po dobu léčení přípravkem Ocrevus nesmíte dostávat živé nebo živé oslabené vakcíny (například BCG proti tuberkulóze nebo očkování proti žluté zimnici).
- Váš lékař Vám může doporučit očkování proti sezónní chřipce.
- Váš lékař zkontroluje, jestli před zahájením léčby přípravkem Ocrevus budete potřebovat nějaká očkování. Všechna očkování je třeba podat nejméně 6 týdnů před zahájením léčby přípravkem Ocrevus.

Děti a dospívající

Přípravek Ocrevus není určen pro podání dětem a dospívajícím mladším 18 let. Je to proto, že v této věkové skupině nebyl zkoumán.

Další léčivé přípravky a přípravek Ocrevus

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat. Zejména oznamte lékaři, pokud:

- jste někdy užíval(a), užíváte nebo plánujete užívat **léky, které ovlivňují imunitní systém** – jako je chemoterapie, imunosupresiva nebo jiné léky používané v léčbě onemocnění RS. Účinek těchto léků společně s přípravkem Ocrevus na imunitní systém by mohl být příliš silný. Váš lékař se může rozhodnout, že odloží Vaši léčbu přípravkem Ocrevus nebo Vás může požádat, abyste před zahájením léčby přípravkem Ocrevus přestal(a) tyto léky užívat.
- užíváte **léky na vysoký krevní tlak**. Je to proto, že přípravek Ocrevus může snižovat krevní tlak. Váš lékař Vás může požádat, abyste po dobu 12 hodin před každou infuzí přípravku Ocrevus přestal(a) léky na krevní tlak užívat.

Pokud se Vás něco z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), promluvte si před podáním přípravku Ocrevus s lékařem.

Těhotenství

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude podán přípravek Ocrevus. Je to proto, že přípravek Ocrevus může procházet placentou a ovlivňovat Vaše dítě.
- V případě, že jste těhotná, neužívejte přípravek Ocrevus, pokud to neproberete se svým lékařem. Váš lékař zváží, jaký je přínos užívání přípravku Ocrevus pro Vás oproti rizikům pro Vaše dítě.
- Před očkovaním Vašeho dítěte se poraďte se svým lékařem.

Antikoncepce u žen

Pokud můžete otěhotnět (počít dítě), musíte užívat antikoncepci:

- v průběhu léčby přípravkem Ocrevus a
- po dobu 12 měsíců po poslední infuzi přípravku Ocrevus.

Kojení

V průběhu léčby přípravkem Ocrevus nekojte. Je to proto, že přípravek Ocrevus může přecházet do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není známo, zda přípravek Ocrevus může ovlivňovat Vaši schopnost řídit, nebo obsluhovat stroje a používat nástroje.

Lékař Vám řekne, jestli Vaše onemocnění RS může ovlivňovat schopnost bezpečně řídit, nebo obsluhovat stroje a používat nástroje.

Přípravek Ocrevus obsahuje sodík

Tento lék obsahuje méně než 1 mmol **sodíku** (23 mg) na jednu dávku, tj. je tedy v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Ocrevus podává

Přípravek Ocrevus Vám podá lékař nebo zdravotní sestra s praxí v používání tohoto léku. Během podávání léku Vás budou pečlivě sledovat pro případ, že se u Vás vyskytnou jakékoliv nežádoucí účinky. Přípravek Ocrevus budete vždy dostávat z kapačky (infuze do žíly).

Léky, které dostanete před podáním přípravku Ocrevus

Předtím, než Vám bude podán přípravek Ocrevus, dostanete další léky za účelem prevence nebo zmírnění možných nežádoucích účinků, například reakcí souvisejících s infuzí (informace o reakcích souvisejících s infuzí viz body 2 a 4).

Před každou infuzí dostanete kortikosteroid a antihistaminikum a můžete také dostat léky na snížení horečky.

Jak se přípravek Ocrevus podává

- Přípravek Ocrevus Vám podá lékař nebo zdravotní sestra. Bude podáván jako infuze do žíly (intravenózní (nitrožilní) infuze nebo i.v. infuze).
- Po dobu podávání přípravku Ocrevus a nejméně hodinu po podání infuze budete pečlivě sledován(a). Je to pro případ, že by se u Vás vyskytly jakékoli nežádoucí účinky, například reakce související s infuzí. Pokud budete mít nějakou reakci související s infuzí, může být infuze zpomalena, dočasně přerušena nebo natrvalo ukončena, podle toho, jak závažná reakce to bude (informace o reakcích souvisejících s infuzí viz body 2 a 4).

Kolik přípravku Ocrevus budete dostávat a jak často

Budete každých 6 měsíců dostávat celkovou dávku 600 mg přípravku Ocrevus.

- První dávka 600 mg přípravku Ocrevus bude podána jako 2 samostatné infuze (po 300 mg), podané v odstupu 2 týdnů. Každá infuze bude trvat asi 2 hodiny 30 minut.
- Následné dávky 600 mg přípravku Ocrevus budou podávány v jediné infuzi. Podle rychlosti následné infuze bude každá infuze trvat buď přibližně 3 hodiny a 30 minut, nebo 2 hodiny.

Pokud vynecháte infuzi přípravku Ocrevus

- Pokud vynecháte infuzi přípravku Ocrevus, promluvte si se svým lékařem, aby zařídil, že Vám bude podána co nejdříve. Nečekejte do další plánované infuze.
- Abyste plně využili(a) přínos léčby přípravkem Ocrevus, je důležité, abyste dostal(a) každou infuzi v době, kdy je naplánována.

Pokud ukončíte léčbu přípravkem Ocrevus

- Je důležité, abyste pokračoval(a) v léčbě, dokud Vy i Váš lékař usoudíte, že Vám pomáhá.
- Některé nežádoucí účinky mohou souviset s nízkým počtem B-buněk. Až ukončíte léčbu přípravkem Ocrevus, mohou se u Vás i nadále vyskytovat nežádoucí účinky, dokud se počet B-buněk nenormalizuje. Počet B-buněk se postupně zvýší na normální hodnotu. To může trvat mezi šesti měsíci až dvěma a půl rokem, nebo v ojedinělých případech až několik let.
- Předtím, než začnete užívat nové léky, řekněte svému lékaři, kdy jste měl(a) poslední infuzi přípravku Ocrevus.

Máte-li nějaké další otázky o užívání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U přípravku Ocrevus byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Reakce související s infuzí

- Reakce související s infuzí jsou nejčastějšími nežádoucími účinky léčby přípravkem Ocrevus (velmi časté: mohou postihnout více než 1 osobu z 10). Ve většině případů se jedná o mírné reakce, ale mohou nastat i některé závažné reakce.
- **Oznamte okamžitě svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud u Vás v průběhu infuze nebo až do 24 hodin po jejím podání dojde k nějakým příznakům reakce související s infuzí.** Příznaky mohou zahrnovat zejména toto:
 - svědění
 - vyrážku
 - kopřivku
 - zčervenání kůže
 - podráždění nebo bolest v krku
 - dušnost
 - otok hrdla
 - zrudnutí
 - nízký krevní tlak
 - horečku
 - pocit únavy
 - bolest hlavy
 - pocit závratě
 - pocit na zvracení (nevolnost)
 - rychlý srdeční tep.
- Pokud se u Vás vyskytne reakce na infuzi, dostanete léky, kterými bude léčena, a je možné, že infuze bude muset být zpomalena nebo ukončena. Až reakce odezní, lze v infuzi pokračovat. Pokud bude reakce na infuzi život ohrožující, ukončí Váš lékař natrvalo léčbu přípravkem Ocrevus.

Infekce

- Při léčbě přípravkem Ocrevus můžete snadněji dostat infekci. U pacientů léčených přípravkem Ocrevus u RS byly pozorovány následující infekce.
 - **Velmi časté:** mohou postihnout více než 1 osobu z 10
 - infekce horních cest dýchacích
 - chřipka.
 - **Časté:** mohou postihnout až 1 osobu z 10
 - infekce vedlejších nosních dutin
 - bronchitida (zánět průdušnice)
 - herpetické infekce (opar nebo pásový opar)
 - infekce žaludku a střeva (gastroenteritida)
 - infekce dýchacích cest
 - virové infekce
 - kožní infekce (celulitida)

Některé z nich mohou být závažné.

- **Oznamte okamžitě svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud si povšimnete některého z těchto příznaků infekce:**
 - horečky nebo zimnice
 - kašle, který neustupuje
 - herpesu (například opar rtů, pásový opar a genitální opary).

Další nežádoucí účinky

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 osobu z 10

- pokles určitých bílkovin v krvi (imunoglobulinů), které pomáhají chránit proti infekci

Časté: mohou postihnout až 1 osobu z 10

- kašel
- tvorba hustého hlenu v nose, hrdle nebo hrudníku
- nízké hladiny určitého typu bílých krvinek (neutropenie)

Není známo: není známo, jak často se tyto nežádoucí účinky vyskytují

- pokles počtu bílých krvinek, který se může vyskytnout později

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ocrevus uchovávat

Přípravek Ocrevus budou uchovávat zdravotničtí pracovníci v nemocnici nebo na klinice za následujících podmínek:

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ a na nálepce injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Ocrevus musí být naředěn, než Vám bude podán. Naředění bude provádět zdravotnický pracovník. Doporučuje se, aby byl přípravek použit okamžitě po naředění. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti zdravotnického pracovníka a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C a následně 8 hodin při pokojové teplotě.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ocrevus obsahuje

- Léčivou látkou je ocrelizumabum. Jedna injekční lahvička obsahuje ocrelizumabum 300 mg v 10 ml o koncentraci 30 mg/ml.
- Dalšími složkami jsou trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová, dihydrát trehalózy, polysorbát 20 a voda pro injekci.

Jak přípravek Ocrevus vypadá a co obsahuje toto balení

- Přípravek Ocrevus je čirý až lehce opalescentní, a bezbarvý až slabě nahnědlý roztok.
- Dodává se jako koncentrát pro infuzní roztok.

- Tento léčivý přípravek je dostupný v baleních obsahujících 1 nebo 2 injekční lahvičky (injekční lahvičky s 10 ml koncentrátem). Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Další informace naleznete v SPC.

Dávkování

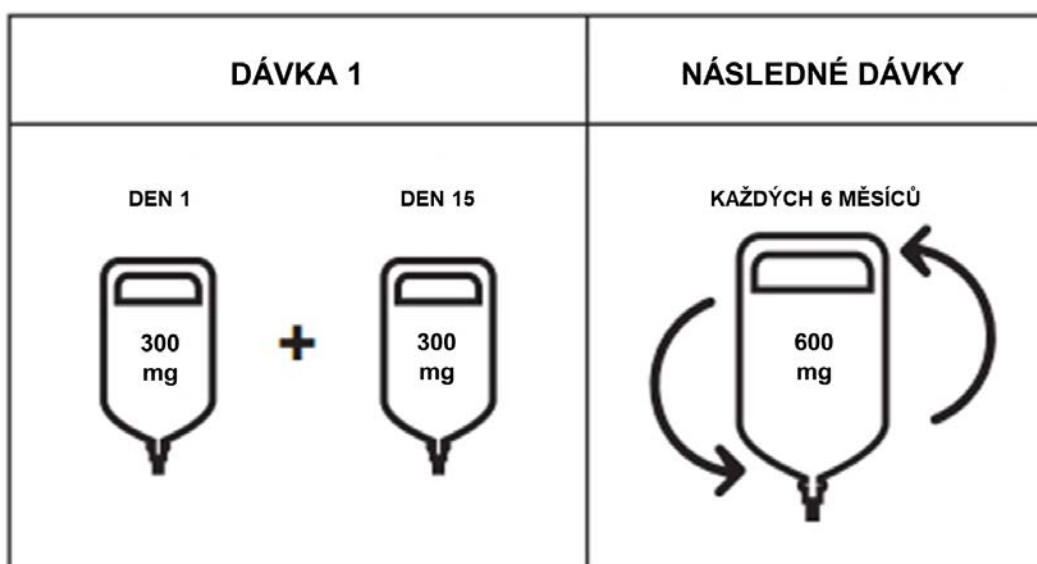
- Úvodní dávka

Úvodní 600 mg dávka se podává jako dvě samostatné intravenózní infuze; první jako 300 mg infuze následovaná po dvou týdnech druhou 300 mg infuzí.

- Následné dávky

Následné dávky přípravku Ocrevus se poté podávají v podobě jednorázové 600 mg intravenózní infuze jednou za 6 měsíců (tabulka 1). První následná 600 mg dávka má být podána za 6 měsíců po první infuzi s úvodní dávkou. Mezi každou dávkou přípravku Ocrevus musí být zachován minimální interval 5 měsíců.

Obrázek 1: Dávka a rozpis přípravku Ocrevus



Léčba IRR před infuzí

- Léčbu přípravkem Ocrevus má zahájit a má na ni dohlížet zkušený lékař s přístupem k příslušné zdravotní péči nutné k léčbě závažných reakcí, jako jsou závažné reakce související s infuzí (IRR), reakce hypersenzitivity a/nebo anafylaktické reakce.
- Premedikace IRR
Před každou infuzí přípravku Ocrevus se musí podat následující dvě premedikace z důvodu snížení četnosti a závažnosti IRR:
 - 100 mg metylprednizolonu intravenózně (nebo jeho ekvivalent) přibližně 30 minut před každou infuzí přípravku Ocrevus;
 - antihistaminikum přibližně 30-60 minut před každou infuzí přípravku Ocrevus;Dále je možné přibližně 30-60 minut před každou infuzí přípravku Ocrevus zvážit premedikaci antipyretiky (např. paracetamol).
- V průběhu infuze přípravku Ocrevus se může jako příznak IRR objevit hypotenze. Proto je po dobu 12 hodin před a v průběhu každé infuze přípravku Ocrevus třeba zvážit vysazení antihypertenziv. Pacienti s anamnézou městnavého srdečního selhání (třídy III & IV dle NYHA) nebyli zkoumáni.

Pokyny pro naředění

- Přípravek Ocrevus má připravit zdravotnický pracovník za použití aseptické techniky. Injekční lahvičku neprotřepávejte. K přípravě naředěného infuzního roztoku má být použita sterilní jehla a injekční stříkačka.
- Přípravek je určen pouze pro jednorázové použití.
- Přípravek Ocrevus může obsahovat jemné průhledné a/nebo reflexní částice související se zvýšenou opalescencí. Nepoužívejte roztok, pokud je zabarvený nebo pokud obsahuje cizorodé částice.
- Léčivý přípravek Ocrevus musí být před podáním naředěný. Roztoky pro intravenózní podání přípravku Ocrevus se připravují naředěním léčivého přípravku do infuzního vaku obsahujícího izotonický 0,9% chlorid sodný (300 mg / 250 ml nebo 600 mg / 500 ml) na konečnou koncentraci léku přibližně 1,2 mg/ml.
- Naředěný infuzní roztok musí být podán infuzním setem s 0,2 nebo 0,22 mikronovým in-line filtrem.
- Před zahájením intravenózní infuze musí být obsah infuzního vaku v pokojové teplotě, aby nedošlo k reakci na infuzi způsobenou podáním roztoku nízké teploty.

Způsob podání

- Po naředění se přípravek Ocrevus podává jako intravenózní infuze jednoúčelovým žilním vstupem.
- Infuze přípravku Ocrevus nesmí být podána jednorázovou intravenózní injekcí ani jako bolus.

Tabulka 1: Dávka a rozpis podávání přípravku Ocrevus

		Množství přípravku Ocrevus, které má být podáno	Pokyny pro infuzi
Úvodní dávka (600 mg) Rozdělená do 2 infuzí	1. infuze	300 mg ve 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> zahajte infuzi rychlostí 30 ml/hod po dobu 30 minut poté lze rychlost stupňovitě zvyšovat po 30 ml/hod každých 30 minut na maximální průtok 180 ml/hod. každá infuze má být podávána po dobu přibližně 2,5 hod
	2. infuze (za 2 týdny)	300 mg ve 250 ml	
Následné dávky (600 mg) Jediná infuze Jednou za 6 měsíců	Možnost 1	600 mg v 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> zahajte infuzi rychlostí 40 ml/hod po dobu 30 minut poté lze rychlost stupňovitě zvyšovat po 40 ml/hod každých 30 minut na maximální průtok 200 ml/hod každá infuze má být podávána po dobu přibližně 3,5 hod
	Infuze po dobu přibližně 3,5 hodiny		
	NEBO		
	Možnost 2	600 mg v 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> zahajte infuzi rychlostí 100 ml/hodinu po dobu prvních 15 minut poté rychlost zvýšte na průtok 200 ml/hodinu po dobu následujících 15 minut poté rychlost zvýšte na průtok 250 ml/hodinu po dobu následujících
	Infuze po dobu přibližně 2 hodin		

		Množství přípravku Ocrevus, které má být podáno	Pokyny pro infuzi
			30 minut <ul style="list-style-type: none"> • poté rychlost zvýšte na průtok 300 ml/hodinu po dobu zbývajících 60 minut • každá infuze má být podávána po dobu přibližně 2 hodin

Léčba IRR v průběhu infuze a po infuzi

Pacienti mají být monitorováni v průběhu infuze a po dobu alespoň jedné hodiny po infuzi.

V průběhu infuze

- Úpravy dávkování v případě IRR

V případě IRR v průběhu jakékoli infuze viz následující úpravy.

Život ohrožující IRR

Pokud se objeví v průběhu infuze život ohrožující nebo invalidizující příznaky IRR, jako je akutní hypersenzitivita nebo akutní respirační distress syndrom, musí být infuze okamžitě ukončena a pacient musí být příslušně zaléčen. U těchto pacientů musí být léčba přípravkem Ocrevus natrvalo ukončena (viz bod 4.3).

Závažné IRR

Pokud se u pacienta vyskytne závažná IRR (jako je dyspnoe) nebo soubor příznaků jako zčervenání, horečka a bolest v krku, musí být infuze okamžitě přerušena a pacient musí dostat symptomatickou léčbu. Infuze má být obnovena pouze po vymizení všech příznaků. Rychlost úvodní infuze při obnoveném podání má být poloviční, než byla rychlost infuze v době vzniku reakce. Pro následující nové infuze nejsou nutné žádné úpravy, pokud u pacienta nedojde k IRR.

Mírné až středně závažné IRR

Pokud u pacienta dojde k mírné až středně závažné IRR (např. bolest hlavy), má být při vzniku příhody rychlost infuze snížena na polovinu. Tato snížená rychlost má být ponechána po dobu nejméně 30 minut. Pokud bude snášena, lze poté rychlost infuze zvýšit podle úvodní rychlosti infuze u daného pacienta. Pro následující nové infuze nejsou nutné žádné úpravy, pokud u pacienta nedojde k IRR.

- U pacientů, u nichž dojde k závažným plicním příznakům, jako je bronchospasmus nebo exacerbace astmatu, musí být infuze přerušena okamžitě a natrvalo. Po podání symptomatické léčby sledujte pacienta, dokud plicní příznaky nevyjmizí, protože úvodní zlepšení klinických příznaků může být následováno jejich zhoršením.

- Z hlediska příznaků může být těžké odlišit hypersenzitivitu od IRR. Pokud je v průběhu infuze podezření na reakci hypersenzitivity, musí být infuze přerušena okamžitě a natrvalo.

Po infuzi

- Pacienti léčení přípravkem Ocrevus mají být pozorováni nejméně hodinu po skončení infuze, zda nedochází k nějakým příznakům IRR.
- Lékaři musí upozornit pacienty, že IRR může nastat v průběhu 24 hodin od podání infuze.

Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

24 měsíců

Naředěný roztok pro intravenózní infuzi

- Po naředění byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po dobu 24 hodin při 2-8°C a následně 8 hodin při pokojové teplotě.
- Z mikrobiologického hlediska má být roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C a 8 hodin při pokojové teplotě, pokud ředění proběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.
- V případě, že intravenózní infuzi nelze dokončit tentýž den, je nutné zbytek roztoku zlikvidovat.