

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ocrevus 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

300 mg okrelizumabot tartalmaz 10 ml oldatban, 30 mg/ml koncentrációban injekciós üvegenként. A gyógyszer végleges koncentrációja hígítás után megközelítőleg 1,2 mg/ml.

Az okrelizumab kínai hörcsögpetefészek-sejtekben, rekombináns DNS-technológiával előállított, humanizált monoklonális antitest.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halvány barna oldat.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

Az Ocrevus a sclerosis multiplex relapszáló formáiban (RSM) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt, klinikailag vagy képalkotó vizsgálatokkal igazolt aktív betegség esetén (lásd 5.1 pont).

Az Ocrevus a betegség fennállásának időtartama, a funkcióromlás mértéke, valamint a képalkotó vizsgálati lelet gyulladáshoz kapcsolódó aktivitás jellemzői szerint korai primer progresszív sclerosis multiplexben (PPSM) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt (lásd 5.1 pont).

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A kezelést a neurológiai betegségek diagnosztikájában és kezelésében jártas, valamint a súlyos reakciók, így például a súlyos infúziós reakciók (infusion-related reaction; IRR) ellátásához szükséges, megfelelő orvosi háttérrel rendelkező szakorvosnak kell megkezdenie és felügyelnie.

#### Premedikáció az infúziós reakciók megelőzésére

Minden okrelizumab-infúzió előtt a következő két premedikációt kell alkalmazni az infúziós reakció gyakoriságának és súlyosságának csökkentése érdekében (az infúziós reakciók csökkentése érdekében szükséges további lépéseket lásd a 4.4 pontban).

- 100 mg intravénás metilprednizolon (vagy annak megfelelő készítmény) körülbelül 30 perccel minden egyes infúzió előtt;
- antihisztamin körülbelül 30–60 perccel minden egyes infúzió előtt;

Premedikációként ezenkívül szintén mérlegelhető lázcsillapító (pl. paracetamol) alkalmazása körülbelül 30–60 perccel minden egyes infúzió előtt.

#### Adagolás:

*Kezdő dózis*

A kezdő 600 mg-os dózist két külön intravénás infúzióként kell alkalmazni; elsőként egy 300 mg-os infúziót, majd 2 hét elteltével egy második, 300 mg-os infúziót kell adni (lásd 1. táblázat).

#### *További dózisok*

Az okrelizumab további dózisait 6 havonta egyszeri 600 mg intravénás infúzióban alkalmazzák (1. táblázat). A kezdő dózist követő első 600 mg-os dózist hat hónappal a kezdő dózis első infúziója után kell beadni.

Az egyes okrelizumab-dózisok között tartandó minimális időtartam 5 hónap.

#### Az infúzió adagolásának módosításai infúziós reakciók esetén

##### *Életveszélyes infúziós reakciók*

Ha az infúzió során életveszélyes vagy maradandó károsodáshoz vezető infúziós reakció jelei, például akut túlérzékenység vagy akut respiratoricus distress szindróma figyelhetők meg, az infúziót azonnal le kell állítani, és a beteget a megfelelő kezelésben kell részesíteni. Az infúzió alkalmazását ezeknél a betegeknél véglegesen le kell állítani (lásd 4.3 pont).

##### *Súlyos infúziós reakciók*

Ha a beteg súlyos infúziós reakciót (mint például dyspnoe) vagy kipirulással, lázzal és torokfájással járó tünetegyüttest észlel, az infúziót azonnal le kell állítani, és a beteget tüneti kezelésben kell részesíteni. Az infúziót csak akkor szabad újraindítani, ha minden tünet teljesen elmúlt. Az újraindításkor az infúzió sebességét felére kell csökkenteni ahhoz a sebességhez képest, amelyet a reakció jelentkezésekor alkalmaztak. Az ezt követő új infúziók esetében nem szükséges az infúzió módosítása, kivéve, ha a beteg infúziós reakciót észlel.

##### *Enyhe vagy közepesen súlyos infúziós reakciók*

Ha a beteg enyhe vagy közepesen súlyos infúziós reakciót (pl. fejfájás) észlel, akkor az infúzió sebességét felére kell csökkenteni ahhoz a sebességhez képest, amelyet az esemény jelentkezésekor alkalmaztak. Ezt a csökkentett sebességet legalább 30 percen át fent kell tartani. Ha a beteg tolerálja, akkor ezután az infúzió sebessége újra növelhető a betegnél alkalmazott kezdeti infúziós sebességre. Az ezt követő új infúziók esetében nem szükséges az infúzió módosítása, kivéve, ha a beteg infúziós reakciót észlel.

#### A dózis módosítása a kezelés során

A kezelés megszakítására és az infúzió beadásának lassítására vonatkozó fenti példák esetén (enyhe/közepesen súlyos vagy súlyos IRR következtében) az infúzió sebessége változni, az infúzió beadásának teljes időtartama nőni fog, de a teljes dózis változatlan marad.

A dózis csökkentése nem javasolt.

#### Késleltetett vagy kihagyott adagok

Ha egy infúzió kimarad, akkor ezt a lehető leghamarabb pótolni kell; nem szabad megvárni a következő tervezett adagot. Az egyes dózisok közötti 6 hónapos (de legalább 5 hónapos) kezelési intervallumot fent kell tartani (lásd 1. táblázat).

#### Különleges betegcsoportok

### *55 év feletti felnőttek és idősek*

A korlátozott számban rendelkezésre álló adatok alapján (lásd 5.1 pont és 5.2 pont) az 55 évesnél idősebb betegek esetén nincs szükség dózismódosításra. A folyamatban levő klinikai vizsgálatokban a beválasztott betegek az 55 éves kor elérését követően továbbra is 600 mg-os dózisban 6 havonta kapják az okrelizumabot.

### *Vesekárosodás*

Az okrelizumab biztonságosságát és hatásosságát vesekárosodásban szenvedő betegek esetében célzottan nem vizsgálták. A klinikai vizsgálatokban részt vettek enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek. Közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan nincsenek tapasztalatok. Az okrelizumab egy monoklonális antitest, amely katabolizmussal ürül (azaz peptidekre és aminosavakra bomlik), és vesekárosodásban szenvedő betegek esetében várhatóan nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

### *Májkárosodás*

Az okrelizumab biztonságosságát és hatásosságát májkárosodásban szenvedő betegek esetében célzottan nem vizsgálták. A klinikai vizsgálatokban részt vettek enyhe májkárosodásban szenvedő betegek. Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan nincsenek tapasztalatok. Az okrelizumab egy monoklonális antitest, ami katabolizmussal ürül (nem máj metabolizmus útján), és májkárosodásban szenvedő betegek esetében várhatóan nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

### *Gyermekek és serdülők*

Az okrelizumab biztonságosságát és hatásosságát 0. és <18. éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

Hígítás után intravénás infúzióban történik a kezelés egy erre a célra szolgáló infúziós szereléken keresztül. Az infúzió nem adható intravénás lökésterápiaként vagy bólusban.

Ha a betegeknél nem fordult elő súlyos, infúzióval kapcsolatos reakció (IRR) bármely korábbi okrelizumab-infúzió során, a következő dózisoknál rövidebb (2 órás) infúzió adható (1. táblázat, 2. lehetőség).

**1. táblázat: Az infúzió dózisa és azok ütemezése**

		<b>Az okrelizumab beadandó mennyisége</b>	<b>Az infúzió beadására vonatkozó utasítások</b>
<p><b>Kezdő dózis (600 mg)</b> 2 infúzióra osztva</p>	1. infúzió	300 mg 250 ml oldatban	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Az infúziót 30 ml/óra sebességgel kezdje el adagolni, 30 percen át</li> <li>• A sebesség 30 percenként 30 ml/óra értékkel növelhető maximum 180 ml/óra értékig</li> <li>• Minden infúziót körülbelül 2,5 óra alatt kell beadni</li> </ul>
	2. infúzió (2 hét elteltével)	300 mg 250 ml oldatban	
<p><b>További dózisok (600 mg)</b> egyszeri infúzió 6 havonta egyszer</p>	1. lehetőség Megközelítőleg 3,5 óra időtartamú infúzió	600 mg 500 ml oldatban	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Az infúziót 40 ml/óra sebességgel kezdje el adagolni, 30 percen át</li> <li>• A sebesség 30 percenként 40 ml/óra értékekkel növelhető maximum 200 ml/óra értékig</li> <li>• Minden infúziót körülbelül 3,5 óra alatt kell beadni</li> </ul>
	VAGY		

		<b>Az okrelizumab beadandó mennyisége</b>	<b>Az infúzió beadására vonatkozó utasítások</b>
	2. lehetőség  Megközelítőleg 2 óra időtartamú infúzió	600 mg 500 ml oldatban	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Az infúziót 100 ml/óra sebességgel kezdje adagolni az első 15 percben</li> <li>• Növelje az infúzió sebességét 200 ml/óra a következő 15 percre</li> <li>• Növelje az infúzió sebességét 250 ml/óra a következő 30 percre</li> <li>• Növelje az infúzió sebességét 300 ml/óra a fennmaradó 60 percre</li> <li>• Minden infúziót körülbelül 2 óra alatt kell beadni</li> </ul>

Az intravénás oldatos infúziót a koncentrátum 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-oldatot tartalmazó infúziós zsákban történő hígításával kell elkészíteni úgy, hogy az okrelizumab-végkoncentráció körülbelül 1,2 mg/ml legyen.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Az infúzió alatt és annak befejezése után még legalább egy órán át a betegeket megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.4 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

- Jelenleg fennálló aktív fertőzés (lásd 4.4 pont).
- Súlyosan legyengült immunrendszerű betegek (lásd 4.4 pont).
- Ismert, aktív daganatos megbetegedések (lásd 4.4 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

## Infúziós reakciók (IRR)

Az okrelizumab alkalmazása infúziós reakciók előfordulásával jár együtt, amelyek citokinfelszabadulással és/vagy más kémiai mediátorokkal lehetnek összefüggésben.

Az infúziós reakciók tünetei bármely okrelizumab-infúzió alatt jelentkezhetnek, de azokat gyakrabban jelentették az első infúzió alatt. Az infúziós reakciók az infúzió beadása után 24 órán belül fordulhatnak elő (lásd 4.8 pont). Ezek a reakciók a következők lehetnek: viszketés, kiütés, urticaria, erythema, torokirritáció, oropharyngealis fájdalom, dyspnoe, garat- vagy gégeödéma, kipirulás, hypotonia, láz, fáradtság, fejfájás, szédülés, hányinger, tachycardia és anaphylaxia.

*Az infúzió előtt:*

### A súlyos reakciók ellátása:

A súlyos reakciók, például a súlyos infúziós reakciók, a túlérzékenységi reakciók és/vagy anafilaxiás reakciók ellátására megfelelő erőforrásokkal kell rendelkezni.

### Hypotonia:

Az infúziók során hypotonia alakulhat ki, mint az infúziós reakció egyik tünete. Ezért mérlegelni kell a vérnyomáscsökkentő kezelések leállítását 12 órával az egyes infúziók előtt és az infúziók alatt. Olyan betegeket, akiknek a kórtörténetében pangásos szívelégtelenség (New York Heart Association III. és IV. stádium) szerepel, nem vizsgáltak.

### Premedikáció:

A betegeknek premedikációban kell részesülniük annak érdekében, hogy csökkentsék az infúziós reakciók gyakoriságát és súlyosságát (lásd 4.2 pont).

*Az infúzió közben:*

Azon betegek esetében, akik a tüdőt érintő súlyos tüneteket, például hörgőgörcsöt vagy asztma exacerbációt észlelnek, az alábbi intézkedések szükségesek:

- az infúziót azonnal és véglegesen le kell állítani;
- tüneti kezelést kell alkalmazni;
- a beteget megfigyelés alatt kell tartani a tüdőt érintő tünetek megszűnéséig, mert a klinikai tünetek kezdeti javulását ismételt romlás követheti.

A túlérzékenység és az infúziós reakció tünetei nehezen különböztethetőek meg. Ha az infúzió beadása közben túlérzékenységi reakció gyanúja merül fel, akkor az infúziót azonnal és véglegesen le kell állítani (lásd alább a „Túlérzékenységi reakciók” c. részt).

*Az infúzió után:*

A betegeket az infúzió befejezése után legalább egy órán át megfigyelés alatt kell tartani az infúziós reakció bármely tüneteinek észlelése érdekében.

Az orvosoknak fel kell hívniuk a betegek figyelmét arra, hogy infúziós reakció jelentkezhet az infúzió befejezése után 24 órán belül.

Infúziós reakciók (IRR) esetén az infúzió adagolására vonatkozó útmutatót lásd a 4.2 pontban.

## Túlérzékenységi reakciók

Túlérzékenységi reakció is előfordulhat (a gyógyszerrel szembeni akut allergiás reakció).

Előfordulhat, hogy az 1-es típusú (IgE által mediált) akut túlérzékenységi reakciók klinikailag nem különböztethetők meg az infúziós reakciók tüneteitől.

Túlérzékenységi reakció bármely infúzió során jelentkezhet, de általában az első infúzió alkalmával nem fordul elő. Ha a további infúziók során az előzőleg észleltékhez képest súlyosabb tünetek vagy új, súlyos tünetek jelentkeznek, akkor a túlérzékenységi reakció lehetőségét azonnal mérlegelni kell. Az okrelizumabbal szemben ismertén IgE-mediált túlérzékenységgel rendelkező betegeket tilos kezelni (lásd 4.3 pont).

## Fertőzés

Az okrelizumab alkalmazását az aktív fertőzésben szenvedő betegek esetében el kell halasztani a fertőzés megszűnéséig.

Az alkalmazás előtt javasolt ellenőrizni a beteg immunstátuszát, ugyanis súlyosan legyengült immunrendszerű betegek (például lymphopenia, neutropenia, hypogammaglobulinaemia esetén) nem kaphatnak kezelést (lásd 4.3 és 4.8 pontok).

A súlyos fertőzést tapasztaló betegek összesített aránya hasonló volt a komparátor csoportokéhoz (lásd 4.8 pont). A 4-es fokozatú (életveszélyes) és az 5-ös fokozatú (halálos) fertőzések előfordulási gyakorisága mindegyik kezelési csoportban alacsony volt, de PPSM-ben az okrelizumabbal kezelt betegeknél a placebo csoporthoz képest mind az életveszélyes (1,6% vs 0,4%), mind a halálos (0,6% vs 0%) kimenetelű fertőzések előfordulási gyakorisága magasabb volt.

PPSM-ben a nyelési nehézségekkel küzdő betegek esetében az aspirációs pneumonia előfordulásának kockázata magasabb. Ezeknél a betegeknél az okrelizumab-kezelés tovább növelheti a súlyos pneumonia kialakulásának veszélyét. A pneumoniában szenvedő betegek esetében a kezelőorvosnak azonnali intézkedéseket kell tennie.

### *Progresszív multifocalis leukoencephalopathia (PML)*

Nagyon ritkán PML-t okozó John Cunningham- vírusfertőzést (JCV) figyeltek meg anti-CD20 antitestekkel, közöttük okrelizumabbal kezelt betegek esetében, és ez leginkább kockázati tényezőkkel volt összefüggésben (mint pl. lymphopenia, időskorú és többszörös immunuszpresszív terápiában részesülő betegcsoportok).

Az orvosoknak oda kell figyelniük a PML korai jeleire és tüneteire, így többek között az újonnan jelentkező vagy súlyosbodó neurológiai jelekre vagy tünetekre, mert ezek hasonlóak lehetnek az SM betegséghez.

Ha felmerül a PML gyanúja, akkor az okrelizumab adagolását le kell állítani. Különböző vizsgálatok, így lehetőleg kontrasztanyaggal végzett mágneses rezonancia képalkotó (MR) vizsgálat (a kezelés előtti MR-vizsgálattal összevetve), a JCV-dezoxiribonukleinsav (DNS) kimutatására irányuló, megerősítő likvor- (cerebro-spinal fluid; CSF) vizsgálat és az ismételt neurológiai értékelés elvégzését mérlegelni kell. Ha a PML megerősítést nyer, akkor a kezelést véglegesen abba kell hagyni.

### *A hepatitis B reaktiválódása*

A hepatitis B-vírus (HBV) esetenként fulmináns hepatitiszt, májelégtelenséget és halált okozó reaktiválódásáról számoltak be anti-CD20 antitestekkel kezelt betegek esetében.

A kezelés megkezdése előtt a helyi irányelveknek megfelelően minden betegnél HBV szűrővizsgálatot kell végezni. Aktív HBV-fertőzésben szenvedő betegek (azaz pozitív HBsAg és anti-HBV vizsgálati eredménnyel megerősített aktív fertőzésben szenvedő betegek) nem kezelhetők okrelizumabbal (lásd 4.3 pont). Pozitív szerológiai lelettel rendelkező betegeknél (azaz HBsAg negatív és HB mag antitest pozitív (HBcAb+), HBV-hordozó (felületi antigénre pozitív, HBsAg+) a kezelés megkezdése előtt hepatológus szakorvossal kell konzultálniuk, és ezeket a betegeket a hepatitis B reaktiválódásának megelőzése érdekében a helyi orvosi előírásoknak megfelelően kell monitorozni és ellátni.

### *Neutropenia késői kialakulása*

A neutropenia késői megjelenésének eseteit jelentették az utolsó okrelizumab-infúzió után legalább 4 héttel (lásd 4.8 pont). Bár néhány eset 3-as és 4-es súlyossági fokozatú volt, a többségük 1-es és 2-es fokozatú volt. A fertőzés jeleit és tüneteit mutató betegeknél a neutrophilek számának meghatározása javasolt a vérből.



## Rosszindulatú betegségek

A klinikai vizsgálatok során az okrelizumabbal kezelt betegek esetében a rosszindulatú betegségek (így az emlődaganatok) fokozott előfordulását figyelték meg, összehasonlítva a kontrollcsoportokkal. Ezek incidenciája az SM-populációban várható háttér gyakoriságon belül volt. Azok a betegek, akiknél aktív rosszindulatú megbetegedés áll fenn, nem kezelhetők okrelizumabbal (lásd 4.3 pont). Olyan betegek esetében, akiknél fennállnak a rosszindulatú betegségek kialakulásának ismert kockázatai, és olyan betegek esetében, akik folyamatos megfigyelés alatt állnak valamely rosszindulatú betegség kiújulása tekintetében, az előny-kockázat arány egyéni mérlegelése szükséges. A betegeknek az emlőrákszűrő-vizsgálat tekintetében követniük kell a helyi irányelveket.

A klinikai vizsgálatok kontrollált szakaszában a nem melanoma bőrdaganatok előfordulási gyakorisága alacsony volt, és az egyes kezelési csoportok között nem volt jelentős eltérés. A 3. és a 4. kezelési év közötti időszakban a bazálszejtes karcinóma miatt a bőrdaganatok incidenciájának növekedése volt megfigyelhető, míg ezt a következő kezelési években már nem észlelték. Az incidencia az SM populációban várható háttér gyakoriságon belül volt.

## Súlyosan legyengült immunrendszerű betegek kezelése

A súlyosan legyengült immunrendszerű betegeket nem szabad kezelni mindaddig, amíg ez az állapot nem rendeződik (lásd 4.3 pont).

Más autoimmun betegség fennállása esetén az okrelizumab és az immunszuppresszív szerek (pl. tartósan alkalmazott kortikoszteroidok, nem biológiai és biológiai betegségmódosító reumaellenes gyógyszerek [DMARDS], mikofenolát-mofetil, ciklofoszfamid, azatioprin) egyidejű alkalmazása a súlyos fertőzések, így az opportunista fertőzések előfordulásának növekedését eredményezte. A fertőzések többek között a következők voltak: atípusos pneumonia és *pneumocystis jirovecii* pneumonia, varicella pneumonia, tuberculosis, histoplasmosis. Ritka esetekben ezen fertőzések némelyike halálos kimenetelű volt. Egy feltáró elemzés során a súlyos fertőzések kialakulásának kockázatával összefüggésbe hozható következő tényezőket azonosították: az SM kezelésére javasoltnál nagyobb dózisban alkalmazott okrelizumab, más betegségek egyidejű előfordulása és immunszuppresszív szerek/kortikoszteroidok tartós alkalmazása.

A relapszusok tüneti kezelésére adott kortikoszteroidokon kívül más immunszuppresszív szerek okrelizumabbal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt. Arra vonatkozóan csak korlátozott információ áll rendelkezésre, hogy a relapszusok tüneti kezelésére alkalmazott szteroidok egyidejű adása vajon társul-e a klinikai gyakorlatban a fertőzések megnövekedett kockázatával. A SM-ben okrelizumabbal végzett pivotális vizsgálatokban a relapszusok kezelésére alkalmazott kortikoszteroidok adása nem járt együtt a súlyos fertőzések megnövekedett kockázatával.

Ha az okrelizumab-kezelést immunszuppresszív terápia után kezdik meg vagy immunszuppresszív terápiát indítanak az okrelizumab-kezelést követően, az egymást átfedő farmakodinámiás hatások lehetőségét figyelembe kell venni (lásd 5.1 pont). Az okrelizumab felírásakor fokozott óvatossággal kell eljárni, figyelembe véve a többi betegségmódosító SM terápia farmakodinámiás hatását.

## Oltások

A terápia után alkalmazott élő vagy élő, attenuált oltóanyagokkal történő immunizálás biztonságosságát nem vizsgálták, és az élő, attenuált vagy élő kórokozót tartalmazó oltóanyagok alkalmazása nem javasolt a kezelés alatt, illetve addig, amíg a B-sejtszám helyre nem áll. Klinikai vizsgálatokban a B-sejtszám helyreállításához szükséges medián időtartam 72 hét volt (lásd 5.1 pont).

Egy nyílt, randomizált vizsgálatban az RSM-ben szenvedő betegek, csökkent mértékben ugyan, de humorális választ mutattak a tetanusz toxoiddal, az emlékeztető oltással vagy anélkül alkalmazott 23-valens pneumococcus poliszachariddal, a kürtcsiga (keyhole limpet) hemocianin neoantigénnel és a szezonális influenza elleni oltásokkal szemben. Lásd 4.5 és 5.1 pont.

Az okrelizumab-kezelésben részesülő betegek oltásához inaktivált szezonális influenza elleni vakcinákat javasolt alkalmazni.

Az orvosoknak ellenőrizniük kell az okrelizumab-kezelésre váró betegek immunizációs státuszát. Azoknál a betegeknél, akiknek oltást kell kapniuk, az immunizálást legalább 6 héttel a kezelés megkezdése előtt be kell fejezni.

*In utero okrelizumab-expozíció, és újszülöttek valamint csecsemők élő vagy élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinával történő oltása*

A terhességük alatt okrelizumabbal kezelt anyák gyermekeinél a B-sejt-depléció esetleges előfordulása miatt az élő kórokozót vagy élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinákkal történő oltást el kell halasztani addig, amíg a csecsemő B-sejt-száma rendeződik. Ezért az újszülötteknél és csecsemőknél a vakcináció előtt javasolt a CD19-pozitív B-sejt-szám ellenőrzése.

Az élő vagy élő, attenuált vakcinák kivételével minden egyéb oltás alkalmazása esetén javasolt a helyi immunizációs sémát követni, és javasolt mérni a vakcina által kiváltott válasz titeret annak ellenőrzése érdekében, hogy az egyénnél kialakult-e a protektív immunválasz, ugyanis a vakcináció hatásossága csökkenhet.

A vakcináció biztonságosságára valamint időzítésére vonatkozóan a gyermekorvossal kell egyeztetni (lásd 4.6 pont).

#### Nátrium

Ez a készítmény kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek, mert a citokróm P450 enzimeken vagy más metabolizáló enzimeken vagy transzportereken keresztüli interakció nem várható.

#### Oltások

Az okrelizumab-kezelés után alkalmazott, élő vagy élő, attenuált oltóanyagokkal történő immunizálás biztonságosságát nem vizsgálták.

Az okrelizumabbal kezelt betegek esetében rendelkezésre állnak adatok a tetanusz toxoid, a 23-valens pneumococcus poliszacharid, a kürtcsiga (keyhole limpet) hemocianin neoantigén és a szezonális influenza oltások hatásairól (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Két éves kezelés után az *S. pneumoniae*, mumpsz, rubeola és varicella elleni pozitív antitest titerű betegek aránya általában hasonló volt a kiindulási arányhoz.

#### Immunszuppresszánsok

Az okrelizumabbal egyidejűleg egyéb immunszuppresszív terápia nem javasolt, kivéve a relapszusok kezelésére alkalmazott kortikoszteroidokat (lásd 4.4 pont).

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek az okrelizumab alkalmazása során, és az utolsó okrelizumab -infúzió után 12 hónapig fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

### Terhesség

Az okrelizumab terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az okrelizumab egy immunglobulin G (IgG), és ismert, hogy az IgG-k átjutnak a placentán. Az élő vagy élő, attenuált vakcinákkal történő oltásokat célszerű elhalasztani olyan újszülötteknél és csecsemőknél, akiknél az anya a terhesség alatt okrelizumab-kezelésben részesült. Az okrelizumab expozíciónak kitett újszülötteknél és csecsemőknél a B-sejtszámra vonatkozóan nem történt adatgyűjtés, és a B-sejt-depléció potenciális időtartama újszülötteknél és csecsemőknél nem ismert (lásd 4.4 pont).

A terhességük alatt más anti-CD20 antitestekkel kezelt anyák csecsemői esetében átmeneti perifériás B-sejt deplécióról és lymphocytopeniáról számoltak be.

Az állatokon végzett (embryonalis–magzati toxicitási) vizsgálatok nem jeleznek teratogén hatást, azonban *in utero* B-sejt-depléciót észleltek. A pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatokban reprodukciós toxicitást figyeltek meg (lásd 5.3 pont).

A terhesség alatt az okrelizumab kerülendő, kivéve, ha az anyát érintő lehetséges előny meghaladja a magzatot érintő lehetséges kockázatot.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy az okrelizumab vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló farmakodinámiás/toxikológiai adatok azt mutatják, hogy állatoknál az okrelizumab kiválasztódik az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Újszülöttek és csecsemők esetén a kockázat nem zárható ki. A nők figyelmét fel kell hívni arra, hogy a terápia során abba kell hagyniuk a szoptatást.

### Termékenység

A cynomolgus majmokkal végzett, hím és nőstény fertilitási vizsgálatok alapján a preklinikai adatok emberben nem igazoltak különleges veszélyeket.

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Ocrevus nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

A legfontosabb és leggyakrabban jelentett mellékhatások az infúziós reakciók (34,3%, 40,1% RSM-ben, illetve PPSM-ben) és a fertőzések (58,5%, 72,2% RSM-ben, illetve PPSM-ben) voltak (lásd 4.4 pont).

## A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatokban jelentett és a spontán jelentésekből származó mellékhatásokat az alábbi 2. táblázat tartalmazza. A mellékhatások a MedDRA-rendszer szervrendszeri és gyakorisági kategóriái szerint vannak felsorolva.

A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő gyakorisági sorrendben szerepelnek.

### **2. táblázat Mellékhatások**

<b>MedDRA Szervrendszeri kategória</b>	<b>Nagyon gyakori</b>	<b>Gyakori</b>	<b>Nem ismert<sup>2</sup></b>
<b>Fertőző betegségek és parazitaferőzések</b>	Felső légúti fertőzés, nasopharyngitis, influenza	Sinusitis, bronchitis, szájherpesz, gastroenteritis, légúti fertőzés, vírusos fertőzés, herpes zoster, conjunctivitis, cellulitis	
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>		Neutropenia	Késői kialakulású neutropenia <sup>2</sup>
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>		Köhögés, váladékképződés	
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	Immunglobulin M vérszint csökkenés	Immunglobulin G vérszint csökkenés	
<b>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</b>	Infúziós reakciók <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> Lásd a Kiválasztott mellékhatások leírása részben.

<sup>2</sup> A forgalomba hozatalt követően figyelték meg – a gyakoriság a rendelkezésre álló adatból nem állapítható meg.

### Kiválasztott mellékhatások leírása

#### *Infúziós reakciók*

Az RSM és PPSM vizsgálatokban az infúziós reakciókkal összefüggő tünetek többek között a következők voltak: viszketés, kiütés, csalánkiütés, erythema, kipirulás, hypotonia, láz, fáradékonyág, fejfájás, szédülés, torokirritáció, oropharyngealis fájdalom, dyspnoe, pharyngealis vagy laryngealis oedema, hányinger, tachycardia. A kontrollós vizsgálatokban nem fordult elő halálos kimenetelű infúziós reakció. Ezen felül a forgalomba hozatalt követően az infúziós reakciók tünetei közé tartozott az anaphylaxia.

Az aktív kontrollós (RSM) klinikai vizsgálatokban az infúziós reakció volt a leggyakoribb nemkívánatos reakció az okrelizumabbal kezelt csoportban, melynek az összesített incidenciája 34,3% volt a béta-1a interferon kezelési csoportban (placebo infúzió) észlelt 9,9%-kal összehasonlítva. Az infúziós reakciók incidenciája az 1. dózis 1. infúziójának esetében volt a legmagasabb (27,5%) és idővel csökkent úgy, hogy a 4. dózison már 10% alatt volt. Az infúziós reakciók többsége mindkét kezelési csoportban enyhe vagy közepesen súlyos volt. Az okrelizumabbal kezelt betegek 21,7%-ánál észleltek enyhe, 10,1%-ánál közepesen súlyos infúziós reakciókat, 2,4%-uk tapasztalt súlyos infúziós reakciókat és 0,1%-uknál fordultak elő életveszélyes infúziós reakciók.

A placebokontrollos (PPSM) klinikai vizsgálatban az infúziós reakció volt a leggyakoribb nemkívánatos reakció az okrelizumabbal kezelt csoportban, melynek az összesített incidenciája 40,1% volt, a placebo csoportban észlelt 25,5%-kal összehasonlítva. Az infúziós reakciók incidenciája az 1. dózis 1. infúziójának esetében volt a legmagasabb (27,4%) és a következő dózisok esetében csökkent úgy, hogy a 4. dózisonál már 10% alatt volt. Mindegyik csoportban a betegek nagyobb százaléka észlelt infúziós reakciókat az egyes dózisok első infúziója esetén, mint ugyanezen dózis második infúziójánál. Az infúziós reakciók többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt. Az okrelizumabbal kezelt betegek 26,7%-ánál észleltek enyhe, és 11,9%-ánál közepesen súlyos infúziós reakciókat; 1,4%-uk tapasztalt súlyos infúziós reakciókat. Életveszélyes infúziós reakciók nem fordultak elő. Lásd 4.4 pont.

#### *A további dózisok alternatív rövidebb infúziója*

Egy vizsgálatban (MA30143 rövidebb infúziós alvizsgálat) ami az okrelizumab rövidebb (2 órás) infúziójának a biztonságossági profiljának jellemzésére terveztek relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő betegeknél, az incidencia, az intenzitás és az infúziós reakciók tüneteinek típusai megegyezők voltak a 3,5 óra alatt alkalmazott infúzióknál tapasztaltakkal (lásd 5.1 pont). A szükséges beavatkozások teljes száma mindkét infúziós csoportban alacsony volt, azonban több beavatkozás (lassítás vagy ideiglenes megszakítás) volt szükséges az infúziós reakciók kezelésére a rövidebb (2 órás) infúziós csoportban, mint a 3,5 órás infúziós csoportban (8,7% szemben a 4,8%-kal).

#### *Fertőzés*

Az RSM aktív kontrollos vizsgálatokban az okrelizumabbal kezelt betegek 58,5%-ánál, míg a béta-1a-interferonnal kezelt betegek 52,5%-ánál fordultak elő fertőzések. Súlyos fertőzések az okrelizumabbal kezelt betegek 1,3%-ánál fordultak elő, míg a béta-1a-interferonnal kezelt betegek 2,9%-ánál alakultak ki. A placebo kontrollos PPSM vizsgálatban az okrelizumabbal kezelt betegek 72,2%-ánál, míg a placebót kapó betegek 69,9%-ánál alakultak ki fertőzések. Súlyos fertőzések az okrelizumabbal kezelt betegek 6,2%-ánál fordultak elő, míg a placebót kapó betegek 6,7%-ánál alakultak ki. Mind az RMS-, mind a PPMS-vizsgálatokban minden beteg át lett állítva okrelizumabra a nyílt szakaszban. RSM esetében, a 2. és 3. év közötti időszakban a súlyos fertőzések arányának növekedését figyelték meg, ám az ezt követő években már nem. PPSM esetén nem figyelték meg növekedést.

#### Légúti fertőzések

A légúti fertőzések aránya magasabb volt az okrelizumabbal kezelt, mint a béta-1a-interferont vagy a placebót kapó betegeknél.

Az RSM klinikai vizsgálatokban az okrelizumabbal kezelt betegek 39,9%-ánál és a béta-1a-interferonnal kezelt betegek 33,2%-ánál észleltek felső légúti fertőzést, illetve az okrelizumabbal kezelt betegek 7,5%-ánál és a béta-1a-interferonnal kezelt betegek 5,2%-ánál tapasztaltak alsó légúti fertőzést.

A PPSM klinikai vizsgálatban az okrelizumabbal kezelt betegek 48,8%-ánál és a placebóval kezelt betegek 42,7%-ánál észleltek felső légúti fertőzést, illetve az okrelizumabbal kezelt betegek 9,9%-ánál és a placebóval kezelt betegek 9,2%-ánál tapasztaltak alsó légúti fertőzést.

Az okrelizumabbal kezelt betegek esetében jelentett légúti fertőzések főként enyhék vagy közepesen súlyosak voltak (80 – 90%).

#### Herpes

Az aktív kontrollos (RSM) klinikai vizsgálatokban gyakrabban számoltak be herpes fertőzésről az okrelizumabbal kezelt betegeknél, mint a béta-1a-interferonnal kezelt betegek esetében, beleértve a következő fertőzéseket: herpes zoster (2,1% vs 1,0%), herpes simplex (0,7 % vs 0,1%), száj herpes (3,0% vs 2,2%), herpes genitalis (0,1% vs 0%) és herpes vírus-fertőzés (0,1% vs 0%). A fertőzések mindegyike enyhe és közepesen súlyos volt, kivéve egy 3-as súlyossági fokozatú eseményt, és a betegek a szokásos terápiák alkalmazásával meggyógyultak.

A placebokontrollos (PPSM) vizsgálatban nagyobb arányban fordult elő szájherpes (2,7% vs 0,8%) az okrelizumab kezelési karon.

### *Kóros laboratóriumi eltérések*

#### Immunglobulinok

Az okrelizumab-kezelés a vizsgálatok kontrollos időszakában az össz immunglobulinszint csökkenését eredményezte, amely főként az IgM csökkenését jelentette. A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy összefüggés van a súlyos fertőzések és az IgG- (kisebb mértékben az IgM- vagy IgA-) szintek csökkenése között.

#### Lymphocyták

RSM esetén az okrelizumabbal kezelt betegek 20,7%-ánál volt megfigyelhető a lymphocyták számának a normálérték alsó határa (LLN) alatti értékre történő csökkenése, míg ez a béta-1a-interferonnal kezelt betegek 32,6%-ánál volt megfigyelhető. PPSM esetén a lymphocyták számának a normálérték alsó határa (LLN) alatti értékre történő csökkenését az okrelizumabbal kezelt betegek 26,3%-ánál figyelték meg, a placebóval kezelt betegek 11,7%-ával összehasonlítva.

Az okrelizumab-kezelésben részesülő betegeknél a csökkenés súlyossága többnyire 1-es fokozatú ( $800 < \text{LLN sejt/mm}^3$ ) és 2-es fokozatú ( $500\text{--}800 \text{ sejt/mm}^3$ ) volt a jelentések szerint. Az okrelizumab-csoportba tartozó betegek körülbelül 1%-ánál jelentkezett 3-as fokozatú lymphopenia ( $200\text{--}500 \text{ sejt/mm}^3$ ). 4-es fokozatú lymphopeniát ( $< 200 \text{ sejt/mm}^3$ ) egyetlen beteggel kapcsolatban sem jelentettek.

Az okrelizumab-kezelésben részesülő betegeknél a súlyos fertőzések arányának növekedését figyelték meg a lymphocyták összesített számának igazolt csökkenésével járó epizódok során. A súlyos fertőzések száma túl alacsony volt ahhoz, hogy határozott következtetéseket lehessen levonni.

#### Neutrophylek

Az aktív kontrollos (RSM) kezelési időszakban a neutrophylek számának a normálérték alsó határa (LLN) alatti értékre csökkenését figyelték meg az okrelizumabbal kezelt betegek 14,7%-ánál, és a béta-1a-interferonnal kezelt betegek 40,9%-ánál. A placebo kontrollos (PPSM) klinikai vizsgálatban azoknak az okrelizumabbal kezelt betegeknek az aránya, akiknél a neutrofilszám csökkenését figyelték meg, magasabb volt (12,9%), mint a placebóval kezelt betegeknél (10,0%). Ezek között a betegek között az okrelizumab-csoportban a betegek magasabb hányadánál (4,3%) figyelték meg 2-es vagy azt meghaladó fokozatú neutropeniát, a placebo csoport 1,3%-ával összehasonlítva. Az okrelizumab-csoportban lévő betegek körülbelül 1%-a 4-es fokozatú neutropeniát mutatott, a placebo csoportba tartozó betegek 0%-ával összehasonlítva.

A neutrofilszám-csökkenés az esetek többségében átmeneti (egy adott okrelizumabbal kezelt betegnél csak egyszer figyelték meg), és 1-es ( $1500 < \text{LLN sejt/mm}^3$ ) vagy 2-es ( $1000\text{--}1500 \text{ sejt/mm}^3$ ) súlyossági fokozatú volt. Összességében az okrelizumab-csoportban a betegek körülbelül 1%-ánál fordult elő 3-as vagy 4-es súlyossági fokozatú neutropenia. Egy 3-as súlyossági fokozatú ( $500\text{--}1000 \text{ sejt/mm}^3$ ) és egy 4-es súlyossági fokozatú ( $< 500 \text{ sejt/mm}^3$ ) neutropeniában szenvedő beteg esetében granulocytá-kolónia stimuláló faktórral végzett specifikus kezelésre volt szükség, és az epizód után az okrelizumab-kezelés folytatódott. Neutropenia akár több hónappal az okrelizumab-kezelést követően is előfordulhat (lásd 4.4 pont).

## Egyéb

Egy beteg, aki 2000 mg okrelizumabot kapott, az utolsó infúzió után 12 héttel végzett MR vizsgálatot követően ismeretlen etiológiájú szisztémás gyulladáshoz vezető válasz szindróma (SIRS) következtében meghalt. Az MR során használt gadolínium-kontrasztanyaggal szembeni anafilaktoid reakció szerepet játszhatott a SIRS kialakulásában.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túladagolás

Az okrelizumab engedélyezett intravénás dóziséhez képest magasabb adagokkal kapcsolatban korlátozottak a klinikai vizsgálatokból származó tapasztalatok. A mostanáig SM betegek esetében vizsgált legnagyobb dózis 2000 mg, amelyet kétszer 1000 mg dózisban alkalmaztak 2 hetes időközzel (II. fázisú dóziskereső vizsgálat RRSM esetében). A mellékhatások megfeleltek az okrelizumab kulcsfontosságú klinikai vizsgálataiban meghatározott biztonságossági profilnak.

Túladagolás esetén nem áll rendelkezésre specifikus antidotum; azonnal hagyja abba az infúziót és tartsa megfigyelés alatt a beteget az infúziós reakciók tekintetében (lásd 4.4 pont).

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunszuppresszánsok, szelektív immunszuppresszív szerek, ATC-kód: L04AA36.

#### Hatásmechanizmus

Az okrelizumab egy rekombináns, humanizált monoklonális antitest, ami szelektíven célozza meg a CD20-expresszáló B-sejteket.

A CD20 a pre-B-sejtek, az érett és a memória B-sejtek felszínén található antigén, amely azonban nem expresszálódik a lymphoid őssejteken és a plazmasejteken.

Az okrelizumab SM-ben kifejtett terápiás hatásának pontos mechanizmusa nem teljesen tisztázott, de feltételezhetően szerepet játszik benne az immunmoduláció a CD20-expresszáló B-sejtek számának és funkciójának csökkentésén keresztül. A sejt felszínhez történő kötődést követően az okrelizumab antitest-függő celluláris fagocitózis (ADCP), antitest-függő celluláris citotoxicitás (ADCC), komplement-függő citotoxicitás (CDC) és apoptózis útján szelektíven depletálja a CD20-expresszáló B-sejteket. A B-sejtek újraképződésének képessége, és az eleve meglévő humorális immunitás megőrzött. Ezen kívül, a veleszületett immunitás és az össz T-sejtszám nem érintett.

#### Farmakodinámiás hatások

Az okrelizumab-kezelés hatására a kezelés utáni 14. napra (az értékelés első időpontja) a vérben található CD19+ B-sejtek gyors depléciója következik be, amely egy várt farmakológiai hatás. Ez a hatás a kezelési időszak alatt végig megmaradt. A B-sejtszám meghatározására a CD19-et használják, mert az okrelizumab jelenléte zavarja a vizsgálat során a CD20 felismerését.

A III. fázisú vizsgálatokban az okrelizumab egyes dózisaik között a betegek legfeljebb 5%-ánál mutatkozott a B-sejtszám replációja (a normálérték alsó határánál (LLN) vagy a kiindulási értéknél magasabb) legalább egy időpontban. A B-sejt depláció mértéke és időtartama a PPSM és az RSM vizsgálatokban azonos volt.

Az utolsó infúziót követő leghosszabb utánkövetési idő (II. fázisú vizsgálat WA21493, N = 51) azt jelzi, hogy a B-sejtek replációjáig (a kiindulási értékre/a normálérték alsó határára (LLN) való visszatérés, amelyik előbb következik be) eltelt medián időtartam 72 hét volt (tartomány 27–175 hét). Az összes beteg 90%-ánál a B-sejtek száma az utolsó infúzió után körülbelül két és fél évvel visszatért a normálérték alsó határára (LLN) vagy a kiindulási értékre.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

#### *A sclerosis multiplex relapszáló formái (RSM)*

Az okrelizumab hatásosságát és biztonságosságát két randomizált, kettős vak, a gyógyszerformára nézve is kettős vak („double-dummy”), aktív összehasonlító készítménnyel kontrollált, azonos elrendezésű klinikai vizsgálatban (WA21092 és WA21093) értékelték, az SM relapszáló formáiban szenvedő (a 2010-es McDonald kritériumoknak megfelelően) és a megelőző két éven belül a betegségaktivitást (klinikai vagy képalkotó jellemzők alapján) igazoltan mutató betegek esetében. A vizsgálat elrendezését és a vizsgálati populáció kiindulási jellemzőit a 3. táblázat foglalja össze.

A demográfiai és a kiindulási jellemzők a két kezelési csoportban jól kiegyensúlyozottak voltak. Az okrelizumabot kapó betegeknek (A csoport) 6 havonta 600 mg-os dózist adtak (az 1. dózist  $2 \times 300$  mg intravénás infúzió formájában, 2 hetes időközzel alkalmazva, az ezt követő dózisokat pedig egyszeri, 600 mg-os intravénás infúzió formájában). A B csoportban lévő betegek béta-1a-interferont kaptak hetente háromszor 44 mikrogramm subcutan injekcióban.



**3. táblázat A vizsgálat elrendezése, demográfiai- és kiindulási jellemzők**

	<b>1. vizsgálat</b>		<b>2. vizsgálat</b>	
<b>A vizsgálat neve</b>	<b>WA21092 (OPERA I) (n = 821)</b>		<b>WA21093 (OPERA II) (n = 835)</b>	
<b>A vizsgálat elrendezése</b>				
Vizsgálati populáció	Az SM relapszáló formáiban szenvedő betegek			
Kórelőzmény a szűréskor	Legalább két relapszus a megelőző két évben vagy egy relapszus a megelőző egy éven belül; EDSS* 0 és 5,5 között, a két szélsőértéket is beleértve			
A vizsgálat időtartama	2 év			
Kezelési csoportok	A csoport: okrelizumab 600 mg B csoport: béta-1a-interferon 44 mikrogramm sc. (IFN)			
<b>Kiindulási jellemzők</b>	okrelizumab 600 mg (n = 410)	IFN 44 mcg (n = 411)	okrelizumab 600 mg (n = 417)	IFN 44 mcg (n = 418)
Átlagéletkor (év)	37,1	36,9	37,2	37,4
Életkortartomány (év) a beválasztáskor	18-56	18-55	18-55	18-55
A nemek eloszlása (% férfi/% nő)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
A betegség átlagos/medián időtartama a diagnózis óta (év)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Korábban betegségmódosító terápiában (Dose Modification Therapy – DMT) nem részesült betegek (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Az elmúlt évben előfordult relapszusok átlagos száma	1,31	1,33	1,32	1,34
Gd (gadolínium)-halmozó T1 léziókkal rendelkező betegek aránya	42,5	38,1	39,0	41,4
Átlagos EDSS*	2,82	2,71	2,73	2,79

\* Expanded Disability Status Scale (kibővített rokkantsági állapot skála)

\*\* Azok a betegek, akik a randomizálást megelőző 2 évben nem részesültek semmilyen betegségmódosító kezelésben (DMT).

A kulcsfontosságú klinikai és MR hatásossági eredményeket a 4. táblázat és az 1. ábra mutatja be.

Ezeknek a vizsgálatoknak az eredményei azt mutatják, hogy az okrelizumab szignifikánsan csökkentette a relapszusokat, az MR-vizsgálattal mért szubklinikai betegségaktivitást és a betegség progresszióját a 44 mikrogramm subcutan béta-1a-interferonnal összehasonlítva.

**4. táblázat A WA21092 és WA21093 vizsgálatokból származó kulcsfontosságú klinikai és MR végpontok (RSM)**

Végpontok	1. vizsgálat: WA21092 (OPERA I)		2. vizsgálat: WA21093 (OPERA II)	
	okrelizumab 600 mg (n = 410)	IFN 44 mcg (n = 411)	okrelizumab 600 mg (n = 417)	IFN 44 mcg (n = 418)
<b>Klinikai végpontok</b>				
Éves relapszus ráta (ARR) (elsődleges végpont) <sup>8</sup>	0,156	0,292	0,155	0,290
Relatív csökkenés	46% (p < 0,0001)		47% (p < 0,0001)	
A 12 hetes igazolt, funkcióromláshoz vezető progressziót <sup>3</sup> mutató betegek aránya	9,8% okrelizumab vs 15,2% IFN 40% (p = 0,0006) <sup>7</sup>			
Kockázatcsökkenés (összesített elemzés <sup>1</sup> )	43% (p = 0,0139) <sup>7</sup>		37% (p = 0,0169) <sup>7</sup>	
Kockázatcsökkenés (egyedi vizsgálatok <sup>2</sup> )				
A 24 hetes igazolt, funkcióromláshoz vezető progressziót (CDP) <sup>3</sup> mutató betegek aránya	7,6% okrelizumab vs 12,0% IFN 40% (p = 0,0025) <sup>7</sup>			
Kockázatcsökkenés (összesített elemzés <sup>1</sup> )	43% (p = 0,0278) <sup>7</sup>		37% (p = 0,0370) <sup>7</sup>	
Kockázatcsökkenés (egyedi vizsgálatok <sup>2</sup> )				
A legalább 12 hetes, igazolt funkcionális javulást <sup>4</sup> mutató betegek	20,7% okrelizumab vs 15,6% IFN			
Relatív növekedés (összesített elemzés <sup>1</sup> )	33% (p = 0,0194)			
Relatív növekedés (egyedi vizsgálatok <sup>2</sup> )	61% (p = 0,0106)		14% (p = 0,4019)	
Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél nem mutatható ki relapszus a 96. héten <sup>2</sup>	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
	(p < 0,0001)		(p < 0,0001)	
Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél nincs igazolt betegségaktivitás (NEDA) <sup>5</sup>	48%	29%	48%	25%
Relatív növekedés <sup>2</sup>	64% (p < 0,0001)		89% (p < 0,0001)	
<b>MR végpontok</b>				
A Gd (gadolinium)-halmozó T1 léziók átlagos száma MR-felvételenként	0,016	0,286	0,021	0,416
Relatív csökkenés	94% (p < 0,0001)		95% (p < 0,0001)	

Végpontok	1. vizsgálat: WA21092 (OPERA I)		2. vizsgálat: WA21093 (OPERA II)	
	okrelizumab 600 mg (n = 410)	IFN 44 mcg (n = 411)	okrelizumab 600 mg (n = 417)	IFN 44 mcg (n = 418)
Az új és/vagy növekvő T2 hiperintenzív léziók átlagos száma	0,323	1,413	0,325	1,904
Relatív csökkenés	77% (p < 0,0001)		83% (p < 0,0001)	
Az agy térfogatának százalékos változása a 24. és a 96. hét között	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Az agy térfogatvesztésének relatív csökkenése	22,8% (p = 0,0042) <sup>6</sup>		14,9% (p = 0,0900)	

<sup>1</sup> Az 1. és 2. vizsgálatból prospektíven gyűjtött összesített adatok

<sup>2</sup> Nem megerősítő p-érték-elemzés; nem része az előre meghatározott tesztelési hierarchiának

<sup>3</sup> A CDP definíció szerint az Expanded Disability Status Scale- (EDSS) pontszám kiinduláshoz viszonyított  $\geq 1,0$  pontos növekedése azon betegek esetében, akiknél a kiindulási pontszám 5,5 vagy az alatti, illetve  $\geq 0,5$  pontos növekedése, amikor a kiindulási pontszám 5,5-nél nagyobb, a 96. héten elvégzett Kaplan–Meier-becslés szerint

<sup>4</sup> A definíció szerint az EDSS-pontszám kiinduláshoz viszonyított  $\geq 1,0$  pontos csökkenése azoknál a betegeknél, akiknek kiindulási EDSS-pontszáma  $\geq 2$  és  $\leq 5,5$ , illetve  $\geq 0,5$  pontos csökkenése, amikor a kiindulási pontszám 5,5-nél nagyobb. Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási pontszáma 2 alatt volt, nem vették figyelembe az elemzés során.

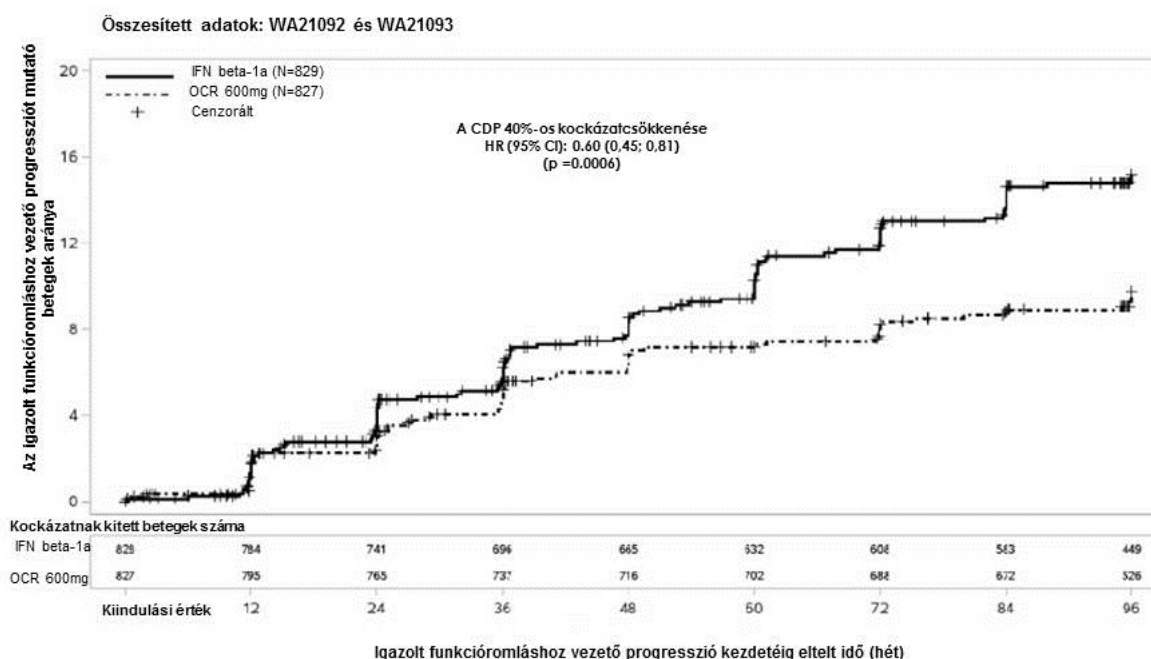
<sup>5</sup> A definíció szerint a NEDA a protokollban meghatározott relapszusok, a 12 hetes igazolt, funkcióromláshoz vezető progresszió (CDP) és bármilyen MR aktivitás (akár Gd-halmozó T1 léziók, vagy új vagy növekvő T2 léziók) hiánya a teljes 96 hetes kezelés során. A feltáró eredmények a teljes ITT populáción alapulnak.

<sup>6</sup> Nem megerősítő p-érték; a hierarchikus vizsgálati eljárás a végpont elérése előtt befejeződött.

<sup>7</sup> Log-rang próba

<sup>8</sup> Megerősített relapszus (az EDSS-pontszám klinikailag releváns változásával együtt).

**1. ábra: A legalább 12 hétig fennálló igazolt funkcióromláshoz vezető progresszió kezdetéig eltelt időt ábrázoló Kaplan–Meier-görbe, amennyiben a neurológiai rosszabbodás első eseménye a kettős vak kezelési időszakban fordult elő (összesített WA21092 és WA21093 ITT populáció)\***



\* A WA21092 és WA21093 vizsgálat előre meghatározott összesített elemzése

A legalább 12 hétig fennálló, igazolt funkcióromláshoz vezető progresszió (CDP) megjelenéséig eltelt idő előre meghatározott összesített elemzéseinek eredményei (40%-os kockázatcsökkenés az okrelizumab esetében a béta-1a-interferonhoz képest ( $p = 0,0006$ )) nagymértékben egybe estek a legalább 24 hétig fennálló eredményekkel (40%-os kockázatcsökkenés az okrelizumab esetében a béta-1a-interferonhoz képest ( $p = 0,0025$ )).

A vizsgálatokba aktív betegségben szenvedő betegeket vontak be. Ezek között a klinikai vagy képalkotó jellemzők alapján aktív, de kezelésben korábban nem részesült, valamint korábban már kezelt, de nem megfelelően reagáló betegek is voltak. A különböző kiindulási szintű betegségaktivitással rendelkező betegpopulációk elemzése alapján (beleértve az aktív és a nagyon aktív betegségben szenvedő betegeket is) az okrelizumab hatásossága az éves relapszus ráta (ARR) és a 12 hetes igazolt funkcióromláshoz vezető progresszió (CDP) tekintetében megfelelt a teljes populáció eredményeinek.

#### *Primer progresszív sclerosis multiplex (PPSM)*

Az okrelizumab hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak, placebo kontrollos klinikai vizsgálatban is értékelték, primer progresszív SM-ben szenvedő betegek esetében (WA25046 vizsgálat), akik a fő beválasztási kritériumok szerint a betegség korai szakaszában voltak, vagyis 18 - 55 év közötti életkorú betegek, beleértve a szélsőértékeket is; az EDSS értékük a szűrés időpontjában 3,0 és 6,5 pont közötti, beleértve a szélsőértékeket is; a betegség időtartama az SM tüneteinek fellépésétől számítva kevesebb mint 10 év azoknál a betegeknél, akiknél az EDSS a szűrés időpontjában  $\leq 5,0$ , illetve kevesebb mint 15 év azoknál a betegeknél, akiknél az EDSS a szűrés időpontjában  $> 5,0$ . A betegség aktivitás tekintetében, a gyulladáshoz kapcsolódó aktivitás jellemzőinek kimutatása, még progresszív SM esetében is képalkotó vizsgálatokhoz (azaz T1 Gd (gadolinium)-halmozó léziók és/vagy aktív [új vagy növekvő] T2 léziók) köthető. Az MR vizsgálati lelet fokozottan javasolt minden beteg esetében a gyulladáshoz kapcsolódó aktivitás igazolása céljából. 55 évesnél idősebb betegeket nem vizsgáltak. A vizsgálat elrendezését és a vizsgálati populáció kiindulási jellemzőit az 5. táblázat mutatja be.

A demográfiai és kiindulási jellemzők jól kiegyensúlyozottak voltak a két kezelési csoport között. A koponya MR vizsgálat a gyulladáshoz kapcsolódó aktivitás képalkotó jellemzőit mutatta a T1 Gd (gadolinium)- halmozó léziók vagy a T2 léziók vizsgálata során.

A 3. fázisú PPSM vizsgálatban a betegek a kezelési időszak teljes időtartama alatt 6 havonta 600 mg okrelizumabot kaptak, amit kétszer 300 mg infúzió formájában, 2 hetes időközzel alkalmaztak. Az RSM esetében alkalmazott 600 mg-os infúziók, valamint a PPSM esetében alkalmazott  $2 \times 300$  mg-os infúziók hasonló PK/PD (farmakokinetikai/farmakodinámiás) profilt mutattak. Az infúziós reakciók profilja ugyancsak hasonló volt mindegyik infúzió esetében függetlenül attól, hogy a 600 mg dózist egyszer 600 mg-os infúzió vagy két hetes időközzel kétszer 300 mg-os infúzió formájában alkalmazták (lásd a 4.8 és 5.2 pontok), de mivel a  $2 \times 300$  mg infúziós kezelési séma esetében összességében több infúziót kaptak a betegek, az infúziós reakciók száma összesen magasabb volt. Ezért az 1. dózist követően az okrelizumab alkalmazása egyszeri 600 mg-os infúzió formájában javasolt (lásd 4.2 pont), csökkentve ezzel az infúziók, (és a profilaktikus egyidejűleg alkalmazott metilprednizolon és egy antihisztamin expozícióját) és a velük összefüggő infúziós reakciók teljes számát.

**5. táblázat A WA25046 vizsgálat elrendezése, demográfiai- és kiindulási jellemzői.**

A vizsgálat neve	WA25046 ORATORIO vizsgálat (n=732)	
<b>A vizsgálat felépítése</b>		
Vizsgálati populáció	Az SM primer progresszív formájában szenvedő betegek	
A vizsgálat időtartama	Eseményvezérelt ( <i>Legalább 120 hét és 253 igazolt funkcióromláshoz vezető progressziós esemény</i> ) ( <i>Medián utánkövetési idő: okrelizumab 3,0 év, placebo 2,8 év</i> )	
Kórelőzmény a szűréskor	Életkor: 18-55 év, EDSS pontszám: 3,0–6,5	
Kezelési csoportok	A csoport: okrelizumab 600 mg B csoport: placebo, 2:1 randomizálással	
<b>Kiindulási jellemzők</b>	okrelizumab 600 mg (n = 488)	placebo (n = 244)
Átlag életkor (év)	44,7	44,4
Életkortartomány (év) a beválasztáskor	20–56	18–56
A nemek eloszlása (% férfi/% nő)	51,4/48,6	49,2/50,8
A betegség átlagos/medián időtartama a PPSM diagnózisa óta (év)	2,9/1,6	2,8/1,3
Átlagos EDSS-pontszám	4,7	4,7

A kulcsfontosságú klinikai és MR hatásossági eredményeket a 6. táblázat és a 2. ábra mutatja be.

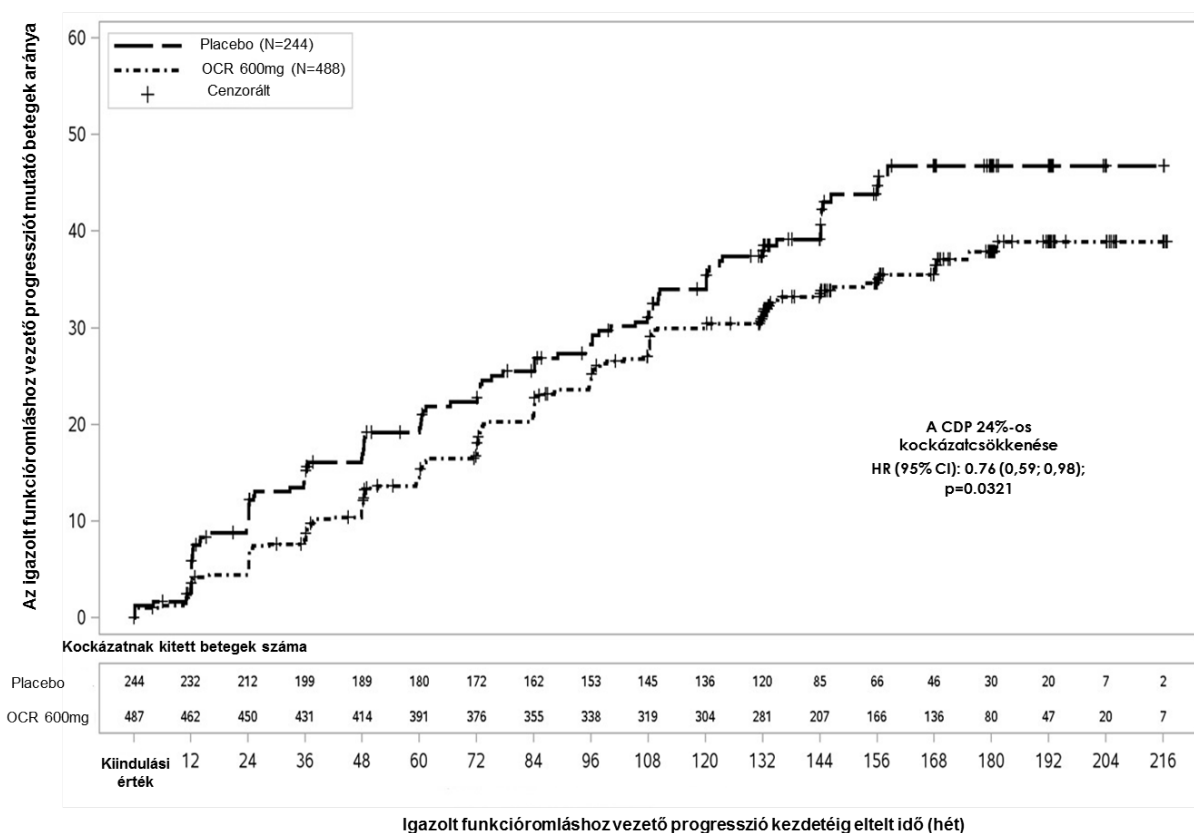
Ennek a vizsgálatnak az eredményei azt igazolják, hogy az okrelizumab szignifikánsan késlelteti a betegség progresszióját és csökkenti a járási sebesség romlását a placebohoz képest.

**6. táblázat A WA25046 (PPSM) vizsgálatból származó kulcsfontosságú klinikai és MR végpontok**

Végpontok	3. vizsgálat	
	WA25046 (Oratorio)	
	okrelizumab 600 mg (n = 488)	placebo (n = 244)
<b>Klinikai végpontok</b>		
<b>Elsődleges hatásossági végpont</b> Azon betegek aránya, akik 12 hetes igazolt, funkcióromláshoz vezető progressziót mutatnak <sup>1</sup> (elsődleges végpont)	30,2%	34,0%
Kockázatsökkenés	24% (p = 0,0321)	
Azon betegek aránya, akik 24 hetes igazolt, funkcióromláshoz vezető progressziót mutatnak <sup>1</sup>	28,3%	32,7%
Kockázatsökkenés	25% (p = 0,0365)	
Az időre történő 25 láb távolságú járás idejének százalékos változása a kiindulás és a 120. hét között	38,9	55,1
A járási idő progresszió ráta relatív csökkenése	29,4% (p = 0,0404)	
<b>MR-végpontok</b>		
A T2 hiperintenzív léziók térfogatának százalékos változása a kiindulás és a 120. hét között	-3,4	7,4
	(p < 0,0001)	
Az agy térfogatának százalékos változása a 24. és a 120. hét között	-0,902	-1,093
Az agytérfogatvesztés arányának relatív csökkenése	17,5% (p = 0,0206)	

<sup>1</sup> A definíció szerint az EDSS-pontszám kiinduláshoz viszonyított  $\geq 1,0$  pontos növekedése azon betegek esetében, akiknél a kiindulási pontszám 5,5 vagy az alatti, illetve  $\geq 0,5$  pontos növekedése, amikor a kiindulási pontszám  $> 5,5$ , a 120. héten elvégzett Kaplan–Meier-becslés szerint

**2. ábra: A legalább 12 hétig fennálló igazolt, funkcióromláshoz vezető progresszió kezdetéig eltelt időt ábrázoló Kaplan–Meier-görbe, amennyiben a neurológiai rosszabbodás első eseménye a kettős vak kezelési időszakban fordult elő (WA25046 ITT populáció)\***



\* Az utánkövetési idő az elemzésbe bevont összes beteg esetében legalább 120 hét volt. Az elsődleges elemzés az összes előforduló eseményen alapult.

Az elsődleges végpont előzetesen meghatározott, nem megerősített alcsoport analízise felveti, hogy a fiatalabb betegek vagy azok, akik kiinduláskor T1 Gd (gadolinium)-halmozó lézióval rendelkeznek, nagyobb terápiás előnyhöz jutnak, mint a Gd (gadolinium)-halmozó T1 lézióval nem rendelkező, vagy az idősebb betegek [45 éves és ennél fiatalabb betegek esetében: HR (relatív házárd) 0,64 (0,45; 0,92), a 45 évesnél idősebb betegek esetében: HR 0,88 (0,62; 1,26), a kiinduláskor Gd (gadolinium)-halmozó T1 lézióval rendelkező betegek esetében: HR 0,65 (0,40–1,06), a kiinduláskor Gd (gadolinium)-halmozó T1 lézióval nem rendelkező betegek esetében: HR 0,84 (0,62–1,13)]. Ezen felül a post-hoc analízisek felvetették, hogy azoknál a fiatalabb betegeknél, akik kiinduláskor Gd- (gadolinium) halmozó T1 léziókkal rendelkeznek, jobb terápiás hatékonyságot érnek el [45 éves és ennél fiatalabb betegek esetében: HR 0,52 (0,27–1,00), 46 éves és ennél fiatalabb betegek esetében (a WA25046 klinikai vizsgálatban a medián életkor): HR 0,48 (0,25–0,92), 51 évesnél fiatalabb betegek esetében: HR 0,53 (0,31–0,89)].

Post-hoc analíziseket végeztek a Kiterjesztett Kontrollos Időszakban (Extended Controlled Period (ECP)), ami kettős vak kezelést és megközelítőleg további 9 hónap kontrollos utánkövetést foglalt magába mielőtt nyílt elrendezésű kiterjesztéses fázissal folytatták volna, vagy amíg leállították a vizsgálati kezelést. A betegek aránya a kibővített rokkantsági állapot skálán (Expanded Disability Status Scale - EDSS) a 24. héten megerősített mozgáskorlátozottság progresszióval (Confirmed Disability Progression – CDP)  $\geq 7,0$  (24. heti CDP az EDSS  $\geq 7,0$ , kerekesszékgig tartó idő) 9,1% volt a placebo csoportban, szemben a 4,8%-al az okrelizumab-csoporttal a 144. héten, mely 47% kockázatsökkentést eredményez a kerekesszékgig tartó időben (HR 0,53, [0,31, 0,92]) a kiterjesztett kontrollos időszakban. Mivel ezek az eredmények felderítő jellegűek, és kódfeltörés utáni adatokat tartalmaz, az eredményeket kellő óvatossággal kell értelmezni.

## *Rövidebb infúziós alvizsgálat*

A rövidebb (2 órás) okrelizumab-infúzió biztonságosságát egy prospektív, multicentrikus, randomizált, kettős vak, kontrollós, párhuzamos karú alvizsgálatban értékelték az MA30143 (Ensemble) vizsgálatban, olyan relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő betegeknél, akik nem részesültek korábban betegségmódosító kezelésekben. Az első dózist két 300 mg-os (összesen 600 mg) infúzió formájában alkalmazták 14 nap különbséggel. A betegeket a második dózistól randomizálták (a 2. dózistól a 6.-ig) 1:1 arányban vagy a konvencionális infúziós csoportba, ahol az okrelizumab-infúziót megközelítőleg 3,5 óra alatt alkalmazták minden 24. héten vagy a rövidebb infúziós csoportba, ahol az okrelizumab-infúziót megközelítőleg 2 óra alatt alkalmazták minden 24. héten. A randomizációt terület és azon dózis szerint stratifikálták, amin a betegeket először randomizálták.

Az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akiknél az infúziós reakciók az első randomizált infúzió során vagy az azt követő 24 óra alatt következtek be. Az elsődleges analízist akkor végezték el, amikor 580 beteget randomizáltak. Azon betegek aránya, akiknél az infúziós reakciók az első randomizált infúzió során vagy az azt követő 24 óra alatt következtek be, 24,6% volt a rövidebb infúziós csoportban összehasonlítva 23,1%-kal a konvencionális infúziós csoportban. A stratifikált csoportnál a különbség hasonló volt. Összességében az infúziós reakciók többsége minden randomizált dózisban enyhe vagy közepesen súlyos volt, és csak két súlyos intenzitású infúziós reakció következett be, mindegyik csoportban egy-egy. Nem voltak életet veszélyeztető, halált okozó vagy nagyon súlyos infúziós reakciók.

### Immunogenitás

Az SM vizsgálatokban (WA21092, WA21093 és WA25046) részt vevő betegeket több időpontban vizsgálták (a kiinduláskor és a vizsgálat időtartama alatt a 6 havonta történő kezelést követően) a gyógyszer elleni antitestek (anti-drug antibody - ADA) tekintetében. Az 1311, okrelizumabbal kezelt beteg közül 12-nél (~1%) volt pozitív a kezelés során termelődött ADA-t kimutató teszt eredménye, ezek közül 2 beteg esetében volt pozitív az eredmény a neutralizáló antitestekre. A kezelés során termelődött ADA-k biztonságosságra és hatásosságra gyakorolt hatása nem értékelhető, mivel az okrelizumab-kezeléssel összefüggő ADA képződés incidenciája alacsony.

### Immunizálás

Egy RSM-ben szenvedő betegekkkel (N = 102) végzett nyílt, randomizált vizsgálat során 8 héttel a vakcina alkalmazását követően az okrelizumabbal kezelt csoportban a betegek 23,9%-ánál, míg a kontrollcsoportban (béta interferon kivételével nem alkalmaztak betegség-módosító kezelést) a betegek 54,5%-ánál alakult ki pozitív válasz a tetanusz vakcinával szemben. A tetanusz toxoid elleni specifikus antitesttiter geometriai átlaga a 8. héten 3,74 és 9,81 NE/ml volt az egyes vizsgálati karokon. A 23-valens pneumococcus polyszacharid vakcina (23-PPV) 5 vagy annál több szerotípusával szemben 4 héttel a vakcina alkalmazását követően az okrelizumabbal kezelt csoportban a betegek 71,6%-ánál, míg a kontrollcsoportban a betegek 100%-ánál alakult ki pozitív válasz. Az okrelizumabbal kezelt betegeknél 4 héttel a 23-PPV adását követően alkalmazott emlékeztető oltás (13-PCV: 13-valens pneumococcus vakcina) nem fokozta jelentősen a 23-PPV vakcinával közös 12 szerotípussal szembeni választ. Az öt influenzavírus-törzsszel szemben szeroprotektív titerrel rendelkező betegek aránya 20,0–60,0% és 16,7–43,8% volt a vakcinációt megelőzően, majd 4 héttel a vakcinációt követően az okrelizumab-kezelésben részesülő betegeknél 55,6–80,0% és a kontrollcsoportnál 75,0–97,0% volt. Lásd 4.4 és 4.5 pont.

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az Ocrevus vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a sclerosis multiplex kezelésében (lásd 4.2 pont, Gyermekek és serdülők esetén történő alkalmazásra vonatkozó információk).



## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az SM-vizsgálatokban az okrelizumab farmakokinetikáját két kompartmentes modellel és időfüggő clearance-szel, valamint az IgG1 monoklonális antitestre jellemző PK paraméterekkel írták le. A teljes expozíció (AUC a 24 hetes adagolási intervallum alatt) azonos volt a PPSM vizsgálatban alkalmazott  $2 \times 300$  mg és az RSM vizsgálatban alkalmazott  $1 \times 600$  mg dózisok esetében, ahogy az várható volt az azonos dózis alkalmazása miatt. A negyedik 600 mg-os okrelizumab dózis alkalmazása után a görbe alatti terület (AUC $\tau$ ) 3510  $\mu\text{g/ml} \times \text{nap}$ , az átlagos maximális koncentráció pedig ( $C_{\text{max}}$ ) 212  $\mu\text{g/ml}$  volt az RSM (600 mg-os infúzió) és 141  $\mu\text{g/ml}$  a PPSM (300 mg infúzió) esetében.

### Felszívódás

Az okrelizumab intravénás infúzió formájában alkalmazandó. Más alkalmazási módokkal vizsgálatokat nem végeztek.

### Eloszlás

A centrális megoszlási térfogat populációs farmakokinetikai becslése 2,78 l volt. A perifériás térfogat és a kompartmentek közötti clearance becsült értéke 2,68 l és 0,294 l/nap volt.

### Biotranszformáció

Az okrelizumab metabolizmusát közvetlenül nem vizsgálták, mivel az antitestek főként katabolizmussal (azaz peptidekre és aminosavakra történő lebomlás útján) ürülnek a szervezetből.

### Elimináció

Az állandó clearance a becslés szerint 0,17 l/nap, a kezdeti időfüggő clearance pedig 0,0489 l/nap volt, amely 33 hetes felezési idővel csökkent. Az okrelizumab terminális eliminációs felezési ideje 26 nap volt.

### Különleges betegcsoportok

#### *Gyermekek és serdülők*

Az okrelizumab farmakokinetikájának gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél történő értékelésére nem végeztek vizsgálatokat.

#### *Idősek*

A korlátozott klinikai tapasztalatok miatt az okrelizumab 55 éves vagy annál idősebb betegeknél történő értékelését célzó farmakokinetikai vizsgálatok nem állnak rendelkezésre (lásd 4.2 pont).

#### *Vesekárosodás*

Célzott farmakokinetikai vizsgálatot nem végeztek. Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek részt vettek a klinikai vizsgálatokban, és ezeknél a betegeknél nem figyelték meg az okrelizumab farmakokinetikájának változását. Közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

#### *Májkárosodás*

Célzott farmakokinetikai vizsgálatot nem végeztek. Enyhe májkárosodásban szenvedő betegek részt vettek a klinikai vizsgálatokban, és ezeknél a betegeknél nem figyelték meg változást a farmakokinetikában. Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, embrionális-magzati fejlődésre vonatkozó – vizsgálatokból származó nem-klinikai adatok azt igazolták, hogy a készítmény humán alkalmazása esetén különleges kockázat nem várható. Sem karcinogenitási, sem mutagenitási vizsgálatokat nem végeztek az okrelizumabbal.

Két, cynomolgus majmokkal elvégzett pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatban, az okrelizumab alkalmazása a 20. gesztációs naptól legalább az ellésig, glomerulopathiát, a csontvelőben lymphoid folliculus képződést, lymphoplasmacyticus vesegyulladást és a herék tömegének csökkenését eredményezte az utódokban. Ezekben a vizsgálatokban az anyaállatnak adott dózisos után kialakult maximális átlagos szérumkoncentráció ( $C_{max}$ ) a klinikai körülmények között várható érték 4,5–21-szerese volt.

Öt halálos eset fordult elő az újszülötteknél, amelyek közül egy a koraszülés miatti gyengeségnek és az ezzel egyidejűleg kialakuló opportunisták bakteriális fertőzésnek volt tulajdonítható, egy másik az újszülött kisagyát érintő fertőző meningoencephalitis miatt következett be, amelyet az anyaállat aktív bakteriális fertőzése (mastitis) váltott ki, és három esetben sárgaságot és májkárosodást igazoltak, vélhetően vírus eredetű fertőzés, feltételezhetően polyoma vírus-fertőzés miatt. Mind az öt megerősített vagy feltételezett fertőzés lefolyására hatással lehetett a B-sejt-depléciónak. Az okrelizumabnak kitett anyaállatok újszülött utódjainál B-sejt depléciót figyeltek meg a postnatalis fázisban. A szoptatási időszakban az okrelizumab mérhető mennyiségben kimutatható volt az anyatejben (az egyensúlyi maradék szérumszintnek körülbelül 0,2%-a).

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-acetát-trihidrát (E 262)  
Jégecet  
Trehalóz-dihidrát  
Poliszorbát 20 (E 432)  
Injekcióhoz való víz

### 6.2 Inkompatibilitások

A gyógyszerkészítmény és a poli-vinil-klorid- (PVC) vagy a poliolefin- (PO) zsákok és az intravénás adagoló szerelékek között inkompatibilitás nem volt megfigyelhető.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

2 év

Hígított intravénás oldatos infúzió

Az oldat 2 °C–8 °C hőmérsékleten tárolva 24 órán át, azt követően szobahőmérsékleten tartva 8 órán át őrzi meg kémiai és fizikai stabilitását.

Mikrobiológiai okokból az elkészített infúziót azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználó a felelős az elkészített oldat tárolási idejére és a felhasználást megelőző

tárolási körülményekre vonatkozó előírások betartásáért; az oldat legfeljebb 24 órán át tárolható 2 °C–8 °C közötti hőmérsékleten, azt követően pedig szobahőmérsékleten legfeljebb 8 órán át, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

Amennyiben az intravénás infúzió nem fejezhető be ugyanazon a napon, akkor a megmaradt oldatot ki kell önteni.

#### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegeket tartsa a dobozban.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

#### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

10 ml koncentrátum injekciós üvegben (színtelen I. típusú üveg). Csomagolási egységenként 1 vagy 2 injekciós üveget tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges tárolási előírások és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

##### A hígításra vonatkozó utasítások

A gyógyszerkészítményt egészségügyi szakembernek kell elkészítenie aszeptikus körülmények között. Az injekciós üveget nem szabad rázni. A hígított infúziós oldat elkészítéséhez steril tűt és fecskendőt kell használni.

A gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.

Ne használja a koncentrátumot, ha elszíneződött vagy idegen részecskéket tartalmaz (lásd 3. pont).

A gyógyszerkészítményt beadás előtt hígítani kell. Az intravénás alkalmazásra alkalmas oldat elkészítéséhez a készítményt egy izotóniás, 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-oldatot tartalmazó infúziós zsákban fel kell hígítani (300 mg/250 ml vagy 600 mg/500 ml) úgy, hogy a végleges okrelizumab-koncentráció körülbelül 1,2 mg/ml legyen.

A hígított infúziós oldat beadásához 0,2 vagy 0,22 mikronos beépített szűrővel ellátott infúziós szerelékkel kell használni.

Az intravénás infúzió elindítása előtt az infúziós zsák tartalmának szobahőmérsékletűnek kell lennie.

##### Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1.  
79639  
Grenzach-Wyhlen  
Németország

## **8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

## **9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. január 8.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## **A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Genentech Inc.  
1000 New Horizons Way  
Vacaville  
CA 95688  
Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciapontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Ocrevus 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz  
okrelizumab

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg okrelizumab 10 ml oldatban (30 mg/ml) injekciós üvegenként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-acetát-trihidrát  
Jégecet  
Trehalóz-dihidrát  
Poliszorbát 20  
Injekcióhoz való víz

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz  
300 mg/10 ml  
1 db injekciós üveg  
2 db injekciós üveg

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Hígítás után intravénás alkalmazásra.  
Ne rázza fel az injekciós üveget.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegeket tartsa a dobozban.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1.

79639

Grenzach-Wyhlen

Németország

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/17/1231/001 1 db injekciós üveg/doboz

EU/1/17/1231/002 2 db injekciós üveg/doboz

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  
**INJEKCIÓS ÜVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Ocrevus 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz  
okrelizumab  
Hígítás után i.v. alkalmazásra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

300 mg/10 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Ocrevus 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz okrelizumab

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Ocrevus, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ocrevus alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Ocrevus-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ocrevus-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer az Ocrevus, és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

##### **Milyen típusú gyógyszer az Ocrevus?**

Az Ocrevus hatóanyaga az okrelizumab. Ez egyfajta fehérje, úgynevezett „monoklonális antitest”. Az antitestek úgy fejtik ki a hatásukat, hogy a szervezetben meghatározott célpontokhoz kapcsolódnak.

##### **Milyen betegségek esetén alkalmazható az Ocrevus?**

Az Ocrevus felnőttek esetében a következő betegségek kezelésére alkalmazható:

- a szklerózis multiplex relapszáló formái;
- korai elsődleges progresszív szklerózis multiplex.

##### **Mi a szklerózis multiplex?**

A szklerózis multiplex a központi idegrendszert, különösen az agyban és a gerincvelőben lévő idegeket érinti. Szklerózis multiplexben az immunrendszer (a test védekező rendszere) nem megfelelően működik, megtámadja az idegsejteket körülvevő védőburkot (az ún. mielinhüvelyt) és gyulladást okoz. A mielinhüvely lebomlása következtében károsodik az idegek megfelelő működése.

A szklerózis multiplex tüneteit az határozza meg, hogy a központi idegrendszer melyik része érintett, így a tünetek között lehetnek járási és egyensúlyi problémák, gyengeség, zsibbadás, kettős látás vagy homályos látás, koordinációs zavar és húgyhólyag-problémák.

- **A szklerózis multiplex relapszáló formáiban** a betegeknél a tünetek ismételt rohamokban jelentkeznek (relapszusok). A tünetek jelentkezhetnek hirtelen, néhány órán belül, de lassan, több napon keresztül is kialakulhatnak. A tünetek a relapszusok között eltűnnek vagy javulnak, de a károsodás egyre nagyobb mértékű lehet és maradandó funkcionális károsodáshoz vezethet.
- **Elsődleges progresszív szklerózis multiplex esetén** a tünetek általában a betegség kezdetétől folyamatosan rosszabbodnak.

## Hogyan fejti ki a hatását az Ocrevus?

Az Ocrevus a fehérvérsejtek egyik típusához, bizonyos B-sejtekhez kapcsolódik. Ezek a sejtek az immunrendszer részét képezik, és szerepet játszanak a szklerózis multiplex kialakulásában. Az Ocrevus ezeket a bizonyos B-sejteket célozza meg és távolítja el. Ez csökkenti a gyulladást és a mielinhüvely károsodását, csökkenti a relapszus előfordulásának valószínűségét és lassítja a betegség rosszabbodását.

- **A szklerózis multiplex relapszáló formáiban** az Ocrevus jelentősen csökkenti a rohamok (relapszusok) számát, és jelentősen lelassítja a betegség rosszabbodását. Az Ocrevus annak esélyét is jelentősen növeli, hogy a betegeknél nem észlelhetőek a betegségaktivitás jelei (agyi elváltozás, relapszus és a funkcionális károsodás rosszabbodása).
- **Az elsődleges progresszív szklerózis multiplex** esetében az Ocrevus segít lelassítani a betegség rosszabbodását, és csökkenti a járás sebességének romlását.

## 2. Tudnivalók az Ocrevus alkalmazása előtt

### Nem kaphat Ocrevus-t:

- ha allergiás az okrelizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha jelenleg fertőzése van;
- ha úgy tájékoztatták, hogy súlyos immunrendszeri problémái vannak;
- ha daganatos megbetegedésben szenved.

Ha nem biztos ebben, akkor az Ocrevus beadása előtt beszéljen kezelőorvosával.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

**Az Ocrevus beadása előtt beszéljen kezelőorvosával**, ha az alábbiak bármelyike vonatkozik Önre. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy későbbre halasztja az Ocrevus-kezelést, vagy dönthet úgy, hogy Ön nem kaphatja az Ocrevus-t, ha:

- Önnek **fertőzése** van. Kezelőorvosa megvárja, amíg a fertőzés elmúlik, mielőtt Ön Ocrevus-t kapna.
- Önnek valaha volt **hepatitisz B** fertőzése, vagy Ön hepatitisz B-vírushordozó. Ennek az az oka, hogy az Ocrevushoz hasonló gyógyszerek hatására a hepatitisz B-vírus újra aktiválódhat. Az Ocrevus-kezelés előtt kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy Önnél fennáll-e a hepatitisz B-fertőzés kialakulásának veszélye. Azoknál a betegeknél, akiknek már volt hepatitisz B-fertőzésük vagy hepatitisz B vírushordozók, vérvizsgálatot fognak végezni, és egy orvos figyelemmel fogja kísérni őket a hepatitisz B-fertőzés jeleinek észlelése céljából.
- Ön **daganatos betegségben** szenved, vagy a múltban volt daganatos betegsége. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy későbbre halasztja az Ocrevus-kezelést.

### Az immunrendszerre gyakorolt hatások

- **Az immunrendszert érintő betegségek:** ha az immunrendszert befolyásoló más betegségben szenved, lehetséges, hogy nem kaphatja az Ocrevus-t.
- **Az immunrendszerre ható gyógyszerek:** ha olyan gyógyszereket szedett, szed jelenleg vagy tervez szedni, amelyek befolyásolják az immunrendszer működését – például kemoterápia, immunszuppresszív szerek vagy a szklerózis multiplex kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerek. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy későbbre halasztja az Ocrevus-kezelést vagy javasolhatja Önnek, hogy az Ocrevus-kezelés megkezdése előtt hagyja abba ezeknek a gyógyszereknek az alkalmazását. További információkért lásd alább az „Egyéb gyógyszerek és az Ocrevus” című részt.

### Infúziós reakciók

- Az Ocrevus-kezelés leggyakoribb mellékhatása az infúziós reakciók előfordulása.
- **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Önnél bármilyen infúziós reakció előfordul** (az infúziós reakciók listáját lásd a 4. pontban). Infúziós reakciók kialakulhatnak az infúzió beadása közben, vagy az infúziót követően legfeljebb 24 órán belül.
- Az infúziós reakció kockázatának csökkentése érdekében kezelőorvosa egyéb gyógyszereket fog adni Önnek minden Ocrevus-infúzió előtt (lásd 3. pont), továbbá az infúzió beadása alatt és utána még legalább egy órán át szoros megfigyelés alatt fogják Önt tartani.

### Fertőzések

- Az Ocrevus-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy fertőzése van. Kezelőorvosa meg fogja várni a fertőzés megszűnését, mielőtt Ocrevus-t adna Önnek.
- Az Ocrevus-kezelés alatt könnyebben kaphat fertőzéseket. Ez azért van, mert az Ocrevus által megcélzott immunsejtek is szerepet játszanak a fertőzések leküzdésében.
- Az Ocrevus-kezelés megkezdése és a további infúziók előtt kezelőorvosa arra kérheti Önt, hogy végeztesse vérvizsgálatot immunrendszere ellenőrzése céljából, mert immunrendszere súlyos problémái esetén gyakrabban fordulhatnak elő fertőzések.
- Ha Önt elsődleges progresszív szklerózis multiplex miatt Ocrevus-szal kezelik és nyelési nehézségei vannak, az Ocrevus növelheti a súlyos tüdőgyulladás kockázatát.
- **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az Ocrevus-kezelés alatt vagy azt követően a fertőzés alábbi jeleinek bármelyikét észleli:**
  - láz vagy hidegrázás;
  - nem múló köhögés;
  - herpesz (például ajakherpesz, övsömör vagy a nemi szerveket érintő herpesz).
- **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha úgy véli, hogy szklerózis multiplex betegsége rosszabbodik, vagy ha bármilyen új tünetet észlel.** Ez egy nagyon ritka és életveszélyes agyi fertőzés, az ún. Progresszív Multifokális Leukoencefalopátia (PML) miatt fontos, mivel ez a szklerózis multiplexhez hasonló tüneteket okozhat. A PML előfordulhat az Ocrevust kapó betegek esetében.  
**Tájékoztassa partnerét vagy gondozóját** arról, hogy Ön Ocrevus-kezelésben részesül. Előfordulhat, hogy ők észreveszik a PML olyan tüneteit is, amelyeket Ön nem, például memóriazavarokat, gondolkodási nehézséget, járási nehézséget, látásvesztést, a beszédmód változását, melyeket lehetséges, hogy kezelőorvosának ki kell vizsgálnia.

### Oltások

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha nemrégiben bármilyen oltást kapott, vagy a közeljövőben oltást terveznek Önnél.
- Az Ocrevus-kezelés alatt olyan oltóanyagokat, melyek élő vagy élő, legyengített kórokozókat tartalmaznak (például a tuberkulózis elleni BCG- vagy sárgaláz elleni oltás) nem kaphat.
- Kezelőorvosa javasolhatja Önnek, hogy oltassa be magát szezonális influenza elleni vakcinával.
- Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy szüksége van-e valamilyen oltásra, mielőtt az Ocrevus-kezelést megkezdje. Minden oltást legalább 6 héttel az Ocrevus-kezelés megkezdése előtt be kell adni.

### **Gyermekek és serdülők**

Az Ocrevus gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél nem alkalmazható. Ennek az az oka, hogy ebben a korcsoportban még nem vizsgálták.



## Egyéb gyógyszerek és az Ocrevus

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát, ha:

- valaha olyan **gyógyszereket** szedett, szed vagy szedni tervez, **amelyek hatással vannak az immunrendszer működésére** – például kemoterápia, immunszuppresszív szerek vagy a szklerózis multiplex kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerek. Ezeknek a gyógyszereknek az immunrendszerre gyakorolt hatása az Ocrevus-szal együtt túlságosan erős lehet. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy későbbre halasztja az Ocrevus-kezelést, vagy javasolhatja Önnek, hogy az Ocrevus-kezelés megkezdése előtt hagyja abba ezeknek a gyógyszereknek az alkalmazását.
- **vérnyomáscsökkentő gyógyszereket** szed. Ez azért fontos, mert az Ocrevus csökkentheti a vérnyomást. Kezelőorvosa javasolhatja Önnek, hogy az egyes Ocrevus-infúziók beadása előtt 12 órán át ne szedje a vérnyomáscsökkentő gyógyszereit.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos ebben), akkor az Ocrevus beadása előtt beszéljen kezelőorvosával.

## Terhesség

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ez azért fontos, mert az Ocrevus átjuthat a méhlepényen és hatással lehet gyermekére.
- Az Ocrevus nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha ezt megbeszélte a kezelőorvosával. Kezelőorvosa mérlegelni fogja az Ocrevus-kezelés előnyeit, és az Ön gyermekét érintő kockázatot.
- Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt gyermekének oltást adatna be.

## Fogamzásgátlás nők esetében

Fogamzóképes nőknek fogamzásgátlást kell alkalmaznia:

- az Ocrevus-kezelés alatt és
- az utolsó Ocrevus-infúzió után még 12 hónapig.

## Szoptatás

Az Ocrevus-kezelés alatt nem szoptathat. Ennek az az oka, hogy az Ocrevus bekerülhet az anyatejbe.

## A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem ismert, hogy az Ocrevus befolyásolja-e a gépjárművezetéshez és a gépek, eszközök kezeléséhez szükséges képességeket.

Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt, hogy a szklerózis multiplex betegsége befolyásolhatja-e a gépjárművezetéshez vagy az eszközök és gépek biztonságos kezeléséhez szükséges képességeit.

## Az Ocrevus nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer adagonként kevesebb mint 1 mmol **nátriumot** (23 mg) tartalmaz, azaz lényegében „nátriummentes”.

## 3. Hogyan kell alkalmazni az Ocrevus-t?

Az Ocrevus-t egy olyan orvos vagy egészségügyi szakember fogja beadni Önnek, aki tapasztalatokkal rendelkezik a kezelés alkalmazásában. Szoros megfigyelés alatt fogják tartani Önt a gyógyszer

beadása során. Erre a mellékhatások felismerése érdekében van szükség. Az Ocrevus-t Ön minden esetben cseppinfúzió formájában (intravénás infúzióban) fogja kapni.

### **Az Ocrevus beadása előtt alkalmazandó gyógyszerek**

Mielőtt beadják Önnek az Ocrevus-t, egyéb gyógyszereket fog kapni a lehetséges mellékhatások, például az infúziós reakciók megelőzésére vagy csökkentésére (az infúziós reakciókkal kapcsolatos információkat lásd a 2. és a 4. pontban).

Minden infúzió előtt egy kortikoszteroidot és egy antihisztamint fog kapni, illetve kaphat lázcsillapítókat is.

### **Mennyi Ocrevus-t fog kapni, és milyen gyakran?**

Ön 6 havonta fog egy 600 mg-os teljes Ocrevus-adagot kapni.

- Az Ocrevus első 600 mg-os adagját 2 külön infúzióban (egyenként 300 mg) fogják beadni 2 hét különbséggel. Mindegyik infúzió beadása körülbelül 2 és fél órán át fog tartani.
- Az Ocrevus következő 600 mg-os adagjait egyszeri infúzióban fogják beadni. A további infúzióknál sebességtől függően, mindegyik infúzió beadása körülbelül 3 és fél vagy 2 órán át fog tartani.

### **Hogyan kell alkalmazni az Ocrevus-t?**

- Az Ocrevus-t egy orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni Önnek. Az infúziót vénába adják be (intravénás infúzió vagy „iv.” infúzió).
- Az Ocrevus-infúzió beadása alatt és azt követően még legalább 1 órán át szoros megfigyelés alatt fogják Önt tartani. Ez azért szükséges, hogy megfigyeljék, jelentkeznek-e Önnél mellékhatások, például infúziós reakciók. Ha Önnél infúziós reakció alakul ki, akkor a súlyosságától függően az infúziót lelassíthatják, átmenetileg felfüggeszthetik vagy véglegesen leállíthatják (az infúziós reakciókkal kapcsolatos információkat lásd a 2. és a 4. pontban).

### **Ha kihagy egy Ocrevus-infúziót**

- Ha kihagy egy Ocrevus-infúziót, beszéljen kezelőorvosával annak érdekében, hogy minél előbb megszervezhesse annak beadását. Ne várjon a következő tervezett infúzióig.
- Ahhoz, hogy az Ocrevus a lehető leghatékonyabb legyen, fontos, hogy minden infúziót az esedékes időpontban kapjon meg.

### **Ha befejezi az Ocrevus-kezelést**

- Fontos, hogy addig folytassa a kezelését, amíg Ön és kezelőorvosa úgy ítéli meg, hogy az előnyös az Ön számára.
- Egyes mellékhatások összefüggésben lehetnek a B-sejtek alacsony számával. Az Ocrevus-kezelés befejezése után még mellékhatásokat tapasztalhat, amíg a B-sejtek szintje vissza nem tér a normálértékre. A B-sejtek vérszintje fokozatosan vissza fog térni a normálértékre. Ez hat hónaptól két és fél évig tarthat, vagy ritka esetekben akár több évig.
- Mielőtt elkezd más gyógyszereket szedni, tájékoztassa kezelőorvosát arról, hogy mikor kapta az utolsó Ocrevus-infúziót.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az Ocrevus-kezeléssel összefüggésben az alábbi mellékhatásokat jelentették:

### **Súlyos mellékhatások:**

#### **Infúziós reakciók**

- Az Ocrevus-kezelés leggyakoribb mellékhatása az infúziós reakció (nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthet). Az esetek többségében ezek enyhe reakciók, de néhány súlyos reakció is előfordulhat.
- **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az infúzió beadása alatt, vagy az azt követő legfeljebb 24 órán belül infúziós reakció bármely jelét vagy tünetét észleli.** Ezek a tünetek többek között az alábbiak lehetnek:
  - bőrvizketés;
  - bőrkiütés;
  - csalánkiütés;
  - bőrvörösödés;
  - torokirritáció vagy torokfájás;
  - légszomj;
  - torokduzzanat;
  - kipirulás;
  - alacsony vérnyomás;
  - láz;
  - fáradtságérzés;
  - fejfájás;
  - szédülés;
  - émelygés (hányinger);
  - szapora szívverés.
- Ha Önnél infúziós reakció lép fel, gyógyszereket fog kapni ennek kezelésére, és lehetséges, hogy az infúziót le kell lassítani vagy le kell állítani. A reakció megszűnése után az infúzió folytatható. Ha az infúziós reakció életveszélyes, kezelőorvosa végleg le fogja állítani az Ön Ocrevus-kezelését.

#### **Fertőzések**

- Az Ocrevus-kezelés alatt könnyebben kaphat fertőzéseket. Az alábbi fertőzéseket figyelték meg Ocrevus-szal kezelt szklerózis multiplexben szenvedő betegek esetében.
  - **Nagyon gyakori** (10-ből több mint 1 beteget érinthet):
    - torokfájás és orrfolyás (felső légúti fertőzés);
    - influenza.
  - **Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):
    - arcüreggyulladás;
    - hörghurut (a hörgő gyulladása);
    - herpesz fertőzés (ajakherpesz vagy övsömör);
    - gyomor- és bélfertőzés (gastroenteritisz);
    - légúti fertőzés;
    - vírusos fertőzés;
    - bőrfertőzés (cellulitisz).

Ezek közül néhány súlyos is lehet.

- **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a fertőzés alábbi jeleinek bármelyikét észleli:**
  - láz vagy hidegrázás;
  - nem múlt köhögés;
  - herpesz (például szájherpesz, övsömör vagy a nemi szerveken jelentkező herpesz).

## **Egyéb mellékhatások**

**Nagyon gyakori** (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- a fertőzések elleni védelemben segítséget nyújtó bizonyos fehérjék (immunglobulinok) szintjének csökkenése a vérben.

**Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- szemváladékozás viszketéssel, a kötőhártya kivörösödésével és duzzanatával (kötőhártyagyulladás);
- köhögés;
- sűrű váladék felhalmozódása az orrban, a torokban vagy a mellkasban;
- a fehérvérsejtek egy fajtájának alacsony szintje (neutropenia).

**Nem ismert gyakoriságú** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- a fehérvérsejtek számának csökkenése, ami később is kialakulhat.

## **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Ocrevus-t tárolni?**

Az Ocrevus-t az alábbi körülmények között fogja az egészségügyi szakember tárolni a kórházban vagy a klinikán:

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegeket tartsa a dobozban.

Az Ocrevus-t a beadás előtt hígítani kell. A hígítást egészségügyi szakember fogja elvégezni. A készítményt közvetlenül a hígítást követően ajánlatos felhasználni. Ha nem használják fel azonnal, az egészségügyi szakember a felelős az elkészített oldat tárolási idejére és a felhasználást megelőző tárolási körülményekre vonatkozó előírások betartásáért; és az oldat legfeljebb 24 órán át tárolható 2 °C–8 °C közötti hőmérsékleten, és további 8 órán át szobahőmérsékleten.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Ocrevus?**

- Hatóanyaga az okrelizumab. Injekciós üvegenként 300 mg okrelizumabot tartalmaz 10 ml oldatban, 30 mg/ml koncentrációban.
- Egyéb összetevők: nátrium-acetát-trihidrát (lásd 2. pont „Az Ocrevus nátriumot tartalmaz“), jégecet, trehalóz-dihidrát, poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz.

## Milyen az Ocrevus külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

- Az Ocrevus tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halvány barna oldat.
- A gyógyszer koncentrátum oldatos infúzióhoz formában kerül forgalomba.
- Ez a gyógyszer 1 vagy 2 injekciós üveget (10 ml koncentrátum injekciós üvegenként) tartalmazó csomagolásban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

## A forgalombahozatali engedély jogosultja

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1.  
79639  
Grenzach-Wyhlen  
Németország

## Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

### **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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### **Malta**

(See Ireland)

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche 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

**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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

További információért olvassa el az alkalmazási előírást.

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

### **Adagolás**

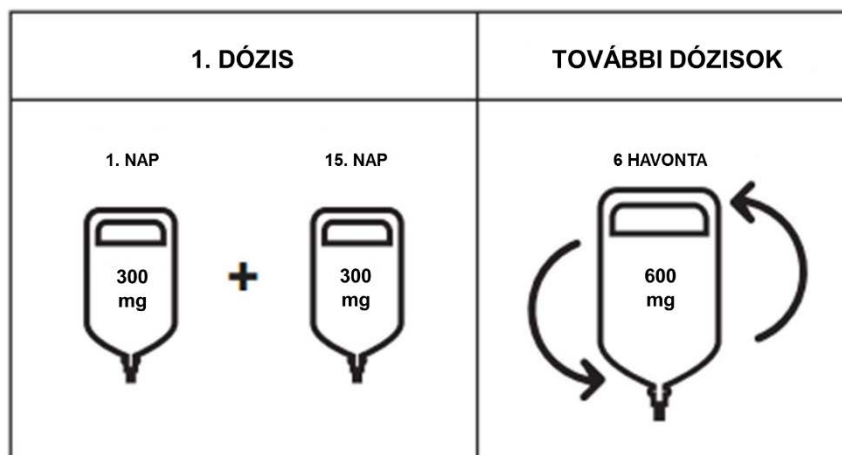
- **Kezdő dózis**

A kezdő 600 mg dózist két külön intravénás infúzióban kell alkalmazni; elsőként egy 300 mg-os infúziót kell alkalmazni, amit 2 hét elteltével egy második 300 mg-os infúzió követ.

- **További dózisok**

Ezt követően az okrelizumab további dózisait 6 havonta egyszeri, 600 mg-os intravénás infúzióban alkalmazzák (lásd 1. táblázat). A kezdő dózist követő 600 mg-os dózist hat hónappal a kezdő dózis első infúziója után kell beadni. Az egyes okrelizumab-dózisok között minimálisan megtartandó időtartam 5 hónap.

### **1. ábra: Az Ocrevus dózisa és azok ütemezése**



### **Az infúziós reakciók kezelése az infúzió előtt**

- A kezelést a súlyos reakciók, például súlyos infúziós reakciók, túlérzékenységi reakciók és/vagy anafilaxiás reakciók ellátásához szükséges, megfelelő orvosi támogatással rendelkező, tapasztalt egészségügyi szakember kell, hogy megkezdje és felügyelje.
- **Premedikáció az infúziós reakciók megelőzésére**  
A következő két premedikációt kell alkalmazni minden egyes okrelizumab-infúzió előtt az infúziós reakció gyakoriságának és súlyosságának csökkentése érdekében:
  - 100 mg intravénás metilprednizolon (vagy annak megfelelő készítmény) körülbelül 30 perccel minden infúzió előtt;
  - antihisztamin körülbelül 30–60 perccel minden infúzió előtt;Emellett megfontolandó premedikációként lázcsillapító (pl. paracetamol) alkalmazása 30-60 perccel minden egyes infúzió előtt.
- Az infúziók során előfordulhat hypotonia, mint az infúziós reakció egyik tünete. Ezért megfontolandó a vérnyomáscsökkentő kezelések szüneteltetése 12 órával az egyes Ocrevus-infúziók előtt és az infúziók beadása során. Olyan betegeket, akiknek a kórtörténetében pangásos szívelégtelenség (New York Heart Association III és IV) szerepel, nem vizsgálták.

### **A hígításra vonatkozó utasítások**

- A készítményt egészségügyi szakembernek kell elkészíteni aszeptikus körülmények között. Az injekciós üveget nem szabad felrázni. A hígított infúziós oldat elkészítéséhez steril tűt és fecskendőt kell használni.
- A gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.
- A koncentrátum finom, áttetsző és/vagy fényvisszaverő részecskéket tartalmazhat, amelyek miatt opálosabb lehet. Ne használja a koncentrátumot, ha elszíneződött vagy idegen részecskéket tartalmaz.
- A gyógyszerkészítményt beadás előtt hígítani kell. Az intravénás oldat elkészítéséhez a koncentrátumot egy izotóniás, 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-oldatot tartalmazó infúziós zsákban fel kell hígítani (300 mg/250 ml vagy 600 mg/500 ml), körülbelül 1,2 mg/ml végleges okrelizumab-koncentrációra.
- A hígított infúziós oldat beadásához 0,2 vagy 0,22 mikronos beépített szűrővel ellátott infúziós szereléket kell használni.
- Az intravénás infúzió elindítása előtt az infúziós zsák tartalmának szobahőmérsékletűnek kell lennie annak érdekében, hogy elkerüljék az alacsony hőmérsékletű oldat beadása által okozott infúziós reakciót.

### **Az alkalmazás módja**

- Hígítás után a kezelést intravénás infúzióban alkalmazzák egy erre a célra szolgáló infúziós szereléken keresztül.
- Az infúzió nem adható intravénás lökésterápiaként vagy bólusban.



## 1. táblázat: Dózisok és azok ütemezése

		<b>Az okrelizumab beadandó mennyisége</b>	<b>Az infúzió beadására vonatkozó utasítások</b>
<b>Kezdő dózis (600 mg)</b> 2 infúzióra osztva	1. infúzió	300 mg 250 ml oldatban	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Az infúziót 30 ml/óra sebességgel kezdje el adagolni, 30 percen át.</li> <li>• A sebesség 30 percenként 30 ml/óra értékkel növelhető maximum 180 ml/óra értékig.</li> <li>• Minden infúziót körülbelül 2,5 óra alatt kell beadni.</li> </ul>
	2. infúzió (2 héttel később)	300 mg 250 ml oldatban	
<b>További dózisok (600 mg)</b> egyszeri infúzió 6 havonta egyszer	1. lehetőség  Megközelítőleg 3,5 óra időtartamú infúzió	600 mg 500 ml oldatban	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Az infúziót 40 ml/óra sebességgel kezdje el adagolni, 30 percen át.</li> <li>• A sebesség 30 percenként 40 ml/óra értékkel növelhető maximum 200 ml/óra értékig.</li> <li>• Minden infúziót körülbelül 3,5 óra alatt kell beadni.</li> </ul>
	<b>VAGY</b>		
	2. lehetőség  Megközelítőleg 2 óra időtartamú infúzió	600 mg 500 ml oldatban	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Az infúziót 100 ml/óra sebességgel kezdje el adagolni az első 15 percen át.</li> <li>• Növelje az infúzió sebességét 200 ml/óra a következő 15 percre.</li> <li>• Növelje az infúzió sebességét 250 ml/óra a következő 30 percre.</li> <li>• Növelje az infúzió sebességét 300 ml/óra a fennmaradó 60 percre.</li> <li>• Minden infúziót körülbelül 2 óra alatt kell beadni.</li> </ul>

### **Az infúziós reakciók kezelése az infúzió közben és után**

Az infúzió alatt és annak befejezése után még legalább egy órán át a betegeket megfigyelés alatt kell tartani.

## **Az infúzió közben**

- Az infúzió adagolásának módosításai infúziós reakciók esetén

Ha bármelyik infúzió során infúziós reakciók alakulnak ki, lásd az alábbi módosításokat.

### Életveszélyes infúziós reakciók

Ha az infúzió során életveszélyes vagy maradandó károsodást okozó infúziós reakció jelei, például akut túlérzékenység vagy akut respiratorikus distresszindróma figyelhetők meg, az infúziót azonnal le kell állítani, és a beteget a megfelelő kezelésben kell részesíteni. Az infúzió alkalmazását ezeknél a betegeknél véglegesen le kell állítani (lásd 4.3 pont).

### Súlyos infúziós reakciók

Ha a beteg súlyos infúziós reakciót (mint például dyspnoe) vagy kipirulással, lázzal és torokfájással járó tünetegyüttest észlel, az infúziót azonnal le kell állítani, és a beteget tüneti kezelésben kell részesíteni. Az infúziót csak akkor szabad újraindítani, ha a tünetek teljesen megszűntek. Az újraindításkor az infúzió sebességét felére kell csökkenteni ahhoz a sebességhez képest, amelyet a reakció jelentkezésekor alkalmaztak. Az ezt követő új infúziók esetében nem szükséges az infúzió módosítása, kivéve, ha a beteg infúziós reakciót észlel.

### Enyhe vagy közepesen súlyos infúziós reakciók

Ha a beteg enyhe vagy közepesen súlyos infúziós reakciót (pl. fejfájás) észlel, akkor az infúzió sebességét felére kell csökkenteni ahhoz a sebességhez képest, amelyet az esemény jelentkezésekor alkalmaztak. Ezt a csökkentett sebességet legalább 30 percen át fent kell tartani. Ha a beteg tolerálja, akkor ezután az infúzió sebessége újra megnövelhető a betegnél alkalmazott kezdeti infúzió sebességére. Az ezt követő új infúziók esetében nem szükséges az infúzió módosítása, kivéve, ha a beteg infúziós reakciót észlel.

- Azon betegek esetében, akik a tüdőt érintő súlyos tüneteket, például hörgőgörcsöt vagy asztmaexacerbációt észlelnek, az infúziót azonnal és véglegesen le kell állítani. Tüneti kezelés után a beteget megfigyelés alatt kell tartani a tüdőt érintő tünetek megszűnéséig, mert a klinikai tünetek kezdeti javulását ismételt romlás követheti.
- A túlérzékenység és az infúziós reakció tünetei nehezen különböztethetőek meg. Ha az infúzió beadása közben túlérzékenységi reakció gyanúja merül fel, akkor az infúziót azonnal és véglegesen le kell állítani.

## **Az infúzió után**

- A betegeket az infúzió befejezése után legalább egy órán át megfigyelés alatt kell tartani az infúziós reakció tüneteinek észlelése céljából.
- Az orvosoknak fel kell hívniuk a betegek figyelmét arra, hogy infúziós reakció az infúzió befejezése után 24 órán belül bármikor kialakulhat.

## **Felhasználhatósági időtartam**

### Bontatlan injekciós üveg

2 év

### Hígított intravénás oldatos infúzió

- Az oldat 2 °C–8 °C hőmérsékleten tárolva 24 órán át, ezt követően szobahőmérsékleten tartva 8 órán át őrzi meg kémiai és fizikai stabilitását.
- Mikrobiológiai okokból az elkészített infúziót azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználó a felelős az elkészített oldat tárolási idejére és a felhasználást megelőző tárolási körülményekre vonatkozó előírások betartásáért; az oldat legfeljebb 24 órán át tárolható 2 °C–8 °C hőmérsékleten, és ezt követően legfeljebb 8 órán át szobahőmérsékleten, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között történt.
- Amennyiben az intravénás infúzió nem fejezhető be ugyanazon a napon, akkor a megmaradt oldatot ki kell önteni.