

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ocrevus 300 mg koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 300 mg okrelizumabu v 10 ml, čo zodpovedá koncentrácii 30 mg/ml. Konečná koncentrácia liečiva po nariadení je približne 1,2 mg/ml.

Okrelizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka vyrobená technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok

Číry až mierne opalescenný a bezfarebný až svetlohnedý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ocrevus je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relapsujúcimi formami sklerózy multiplex (RSM), ktorí majú aktívne ochorenie definované klinickými znakmi alebo nálezmi zo zobrazovacieho vyšetrenia (pozri časť 5.1).

Ocrevus je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s včasnou primárne progresívnou sklerózou multiplex (PPSM) v zmysle trvania ochorenia a miery funkčného zneschopenia a s nálezmi zo zobrazovacieho vyšetrenia typickými pre zápalovú aktivitu (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu majú začať a viesť lekári špecialisti, ktorí majú skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou neurologických ochorení a ktorí majú prístup k vhodnej podpornej liečbe na zvládnutie ťažkých reakcií, akými sú závažné reakcie súvisiace s infúziou (*infusion-related reactions, IRR*).

Premedikácia zameraná na reakcie súvisiace s infúziou

Nasledujúce dva lieky sa musia podať ako premedikácia pred každou infúziou okrelizumabu, aby sa znížil výskyt a závažnosť IRR (ďalšie kroky na zníženie výskytu IRR, pozri časť 4.4):

- 100 mg metylprednizolónu (alebo ekvivalentu) sa podá intravenózne približne 30 minút pred každou infúziou;
- antihistaminikum sa podá približne 30 - 60 minút pred každou infúziou;

Okrem toho sa tiež môže zväziť premedikácia antipyretikom (napr. paracetamolom) podaným približne 30 - 60 minút pred každou infúziou .

Dávkovanie

Úvodná dávka

Úvodná 600 mg dávka sa podá vo forme dvoch samostatných intravenózných infúzií; prvá ako 300 mg infúzia, po ktorej sa o 2 týždne neskôr podá druhá 300 mg infúzia (pozri tabuľku 1).

Ďalšie dávky

Ďalšie dávky okrelizumabu sa potom podávajú vo forme jednej 600 mg intravenózne infúzie raz za 6 mesiacov (pozri tabuľku 1). Prvá ďalšia 600 mg dávka sa má podať šesť mesiacov po prvej infúzii úvodnej dávky.

Medzi podaním jednotlivých dávok okrelizumabu sa má dodržať minimálne 5-mesačný interval.

Úpravy infúzie v prípade IRR

Život ohrozujúce IRR

Ak sa počas infúzie objavia príznaky život ohrozujúcej alebo zneschopňujúcej IRR, akými sú akútna precitlivenosť alebo akútny syndróm respiračnej tiesne, podávanie infúzie sa musí ihneď zastaviť a pacient má dostať vhodnú liečbu. U týchto pacientov sa musí infúzia natrvalo ukončiť (pozri časť 4.3).

Ťažké IRR

Ak sa u pacienta vyskytne ťažká IRR (napr. dyspnoe) alebo súbor príznakov zahŕňajúci návaly tepla, horúčku a bolesť v hrdle, podávanie infúzie sa musí ihneď prerušiť a pacient má dostať symptomatickú liečbu. Infúzia sa má znovu začať podávať až po odznení všetkých príznakov. Úvodná rýchlosť infúzie pri znovuzачatí jej podávania má byť polovičná oproti rýchlosti v čase objavenia sa reakcie. Pri ďalších infúziách nie je potrebná žiadna úprava infúzie, pokiaľ sa u pacienta nevyskytne IRR.

Mierne až stredne ťažké IRR

Ak sa u pacienta vyskytne mierna až stredne ťažká IRR (napr. bolesť hlavy), rýchlosť infúzie sa má znížiť na polovičnú oproti rýchlosti v čase objavenia sa nežiaducej udalosti. Táto znížená rýchlosť sa má udržiavať aspoň 30 minút. Ak je infúzia tolerovaná, jej rýchlosť sa môže zvýšiť na pacientovu úvodnú rýchlosť infúzie. Pri ďalších infúziách nie je potrebná žiadna úprava infúzie, pokiaľ sa u pacienta nevyskytne IRR.

Úpravy dávky počas liečby

Vyššie uvedené príklady prerušenia a spomalenia podávania dávky (pri miernych/stredne ťažkých a ťažkých IRR) budú mať za následok zmenu rýchlosti infúzie a predĺžia celkové trvanie infúzie, ale nezmenia celkovú dávku. Neodporúčajú sa žiadne zníženia dávky.

Odložené alebo vynechané dávky

Ak sa infúzia vynechá, má sa podať čo najskôr ako je to možné; nemá sa čakať až do ďalšej plánovanej dávky. Medzi podaním jednotlivých dávok sa má dodržať 6-mesačný interval (musí uplynúť minimálne 5 mesiacov) (pozri tabuľku 1).

Osobitné skupiny pacientov

Dospelí vo veku nad 55 rokov a staršie osoby

Na základe obmedzených dostupných údajov (pozri časť 5.1 a časť 5.2) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania u pacientov vo veku nad 55 rokov. U pacientov zaradených do prebiehajúcich klinických skúšaní sa pokračovalo v podávaní 600 mg okrelizumabu raz za šesť mesiacov po tom, ako dosiahli 55 a viac rokov.

Porucha funkcie obličiek

Bezpečnosť a účinnosť okrelizumabu u pacientov s poruchou funkcie obličiek neboli oficiálne skúmané. Pacienti s miernou poruchou funkcie obličiek boli zahrnutí v klinických skúšaníach. Nie sú žiadne skúsenosti u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek. Okrelizumab je monoklonálna protilátka, ktorá podlieha katabolizmu (t. j. rozpadu na peptidy a aminokyseliny), a preto sa nepredpokladá, že u pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť okrelizumabu u pacientov s poruchou funkcie pečene neboli oficiálne skúmané. Pacienti s miernou poruchou funkcie pečene boli zahrnutí v klinických skúšaníach. Nie sú žiadne skúsenosti u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene. Okrelizumab je monoklonálna protilátka, ktorá podlieha katabolizmu (a nie hepatálnemu metabolizmu), a preto sa nepredpokladá, že u pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť okrelizumabu u detí a dospievajúcich vo veku od 0 do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Po nariadení sa liečba podáva intravenóznou infúziou cez osobitnú infúznu hadičku. Infúzny roztok sa nemá podávať formou pretlakovej infúzie (tzv. i.v. *push*) ani intravenózne bolusovej injekcie.

Ak pacienti nemali závažnú reakciu súvisiacu s infúziou (*infusion-related reaction*, IRR) pri ktorejkoľvek predchádzajúcej infúzii okrelizumabu, nasledujúce dávky sa môžu podať kratšou (2-hodinovou) infúziou (tabuľka 1, možnosť 2).

Tabuľka 1: Dávka a schéma podávania

		Množstvo okrelizumabu, ktoré sa má podať	Pokyny na podávanie infúzie
Úvodná dávka (600 mg) rozdelená do 2 infúzií	1. infúzia	300 mg v 250 ml	<ul style="list-style-type: none">• Infúziu začnite podávať rýchlosťou 30 ml/hodinu počas 30 minút• Rýchlosť sa môže zvyšovať v prírastkoch o 30 ml/hodinu každých 30 minút do maximálnej rýchlosti 180 ml/hodinu• Každá infúzia sa má podávať počas približne 2,5 hodiny
	2. infúzia (o 2 týždne neskôr)	300 mg v 250 ml	

		Množstvo okrelizumabu, ktoré sa má podať	Pokyny na podávanie infúzie
Ďalšie dávky* (600 mg) jedna infúzia raz za 6 mesiacov	Možnosť 1 Infúzia v trvaní približne 3,5 hodiny	600 mg v 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Infúziu začnite podávať rýchlosťou 40 ml/hodinu počas 30 minút • Rýchlosť sa môže zvyšovať v prírastkoch o 40 ml/hodinu každých 30 minút do maximálnej rýchlosti 200 ml/hodinu • Každá infúzia sa má podávať počas približne 3,5 hodiny
	Alebo		
	Možnosť 2 Infúzia v trvaní približne 2 hodiny	600 mg v 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Infúziu začnite podávať rýchlosťou 100 ml/hodinu počas prvých 15 minút • Zvýšte rýchlosť infúzie na 200 ml/hodinu počas ďalších 15 minút • Zvýšte rýchlosť infúzie na 250 ml/hodinu počas ďalších 30 minút • Zvýšte rýchlosť infúzie na 300 ml/hodinu počas zvyšných 60 minút • Každá infúzia sa má podávať počas približne 2 hodín

Roztok na intravenóznú infúziu sa pripraví nariadením koncentráty v infúznom vaku, ktorý obsahuje injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), na konečnú koncentráciu okrelizumabu približne 1,2 mg/ml.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Pacienti majú byť sledovaní počas podávania infúzie a aspoň jednu hodinu po ukončení infúzie (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Aktívna infekcia v súčasnosti (pozri časť 4.4).
- Pacienti so závažne oslabeným imunitným systémom (pozri časť 4.4).
- Známe aktívne malignity (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie súvisiace s infúziou (IRR)

K okrelizumabu sú pridružené IRR, ktoré môžu súvisieť s uvoľňovaním cytokínov a/alebo iných chemických mediátorov.

Príznaky IRR sa môžu vyskytnúť počas ktorejkoľvek infúzie okrelizumabu, ale častejšie boli hlásené počas prvej infúzie. IRR sa môžu vyskytnúť do 24 hodín od podania infúzie (pozri časť 4.8). Tieto reakcie sa môžu prejavovať ako pruritus, vyrážka, urtikária, erytém, podráždenie hrdla, orofaryngeálna bolesť, dyspnoe, faryngeálny alebo laryngeálny edém, návaly tepla, hypotenzia, pyrexia, únava, bolesť hlavy, závraty, nauzea, tachykardia a anafylaxia.

Pred infúziou

Zvládnutie ťažkých reakcií

K dispozícii má byť vhodné vybavenie na zvládnutie ťažkých reakcií, akými sú závažné IRR, reakcie z precitlivosti a/alebo anafylaktické reakcie.

Hypotenzia

Počas podávania infúzií sa môže vyskytnúť hypotenzia ako príznak IRR. Preto sa má zväžiť vysadenie antihypertenzív 12 hodín pred podaním každej infúzie a počas jej podávania. Pacienti s kongestívnym srdcovým zlyhávaním (triedy III a IV podľa *New York Heart Association*) v anamnéze neboli sledovaní.

Premedikácia

Pacientom sa musí podať premedikácia na zníženie výskytu a závažnosti IRR (pozri časť 4.2).

Počas infúzie

Nasledujúce opatrenia je potrebné urobiť u pacientov, u ktorých sa vyskytnú závažné pľúcne príznaky, napríklad bronchospazmus alebo exacerbácia astmy:

- podávanie infúzie sa musí ihneď a natrvalo ukončiť
- musí sa podať symptomatická liečba
- pacient musí byť sledovaný, až kým pľúcne príznaky neodznejú, pretože po úvodnom zlepšení klinických príznakov môže nasledovať ich zhoršenie.

Môže byť ťažké rozlíšiť príznaky precitlivosti a IRR. Ak počas podávania infúzie vznikne podozrenie na reakciu z precitlivosti, podávanie infúzie sa musí ihneď a natrvalo ukončiť (pozri nižšie „Reakcie z precitlivosti“).

Po infúzii

Pacienti majú byť sledovaní aspoň jednu hodinu po ukončení infúzie kvôli akémukoľvek možnému príznaku IRR.

Lekári majú upozorniť pacientov, že IRR sa môže vyskytnúť do 24 hodín od podania infúzie.

Odporúčania týkajúce sa úpravy infúzie v prípade výskytu IRR, pozri časť 4.2.

Reakcie z precitlivenosti

Môže sa vyskytnúť aj reakcia z precitlivenosti (akútna alergická reakcia na liek). Akútne reakcie z precitlivenosti 1. typu (sprostredkované IgE) môžu byť klinicky neodlíšiteľné od príznakov IRR.

Reakcia z precitlivenosti sa môže vyskytnúť počas ktorejkoľvek infúzie, hoci sa zvyčajne nevyskytuje počas prvej infúzie. Ak sa pri ďalších infúziách vyskytnú závažnejšie príznaky ako tie, ktoré sa vyskytli predtým, alebo nové závažné príznaky, je nutné zvážiť možnosť reakcie z precitlivenosti. Pacienti so známou IgE sprostredkovanou precitlivenosťou na okrelizumab sa nesmú liečiť (pozri časť 4.3).

Infekcia

Podávanie okrelizumabu sa musí odložiť u pacientov s aktívnou infekciou, až kým infekcia neustúpi.

Odporúča sa zistiť stav imunitného systému pacienta pred podaním lieku, pretože pacienti so závažne oslabeným imunitným systémom (napr. s lymfopéniou, neutropéniou, hypogamaglobulinémiou) sa nemajú liečiť (pozri časti 4.3 a 4.8).

Celkové percento pacientov, u ktorých sa vyskytla závažná infekcia, bolo podobné ako pri komparátoroch (pozri časť 4.8). Frekvencia výskytu infekcií 4. stupňa (život ohrozujúcich) a 5. stupňa (smrteľných) bola nízka vo všetkých liečebných skupinách, ale pri PPMS bola vyššia pri okrelizumabe v porovnaní s placebom v prípade život ohrozujúcich (1,6 % oproti 0,4 %) a smrteľných (0,6 % oproti 0 %) infekcií. Všetky život ohrozujúce infekcie ustúpili bez potreby ukončenia liečby okrelizumabom.

Pri PPMS sú pacienti, ktorí majú problémy s prehĺtaním, vystavení vyššiemu riziku vzniku aspiračnej pneumónie. U týchto pacientov môže liečba okrelizumabom ešte viac zvýšiť riziko vzniku závažnej pneumónie. U pacientov s prejavmi pneumónie majú lekári prijať okamžité opatrenia.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

U pacientov, ktorí boli liečení anti-CD20 protilátkami vrátane okrelizumabu, bola veľmi zriedkavo hlásená infekcia spôsobená vírusom JC (JCV), ktorá viedla k PML a väčšinou sa dávala do súvislosti s rizikovými faktormi (populácia pacientov napr. s lymfopéniou, v pokročilom veku, s liečbou viacerými imunosupresívami).

Lekári musia byť ostražití ohľadom včasných prejavov a príznakov PML, ktoré môžu zahŕňať akékoľvek novovzniknuté alebo zhoršujúce sa neurologické prejavy alebo príznaky, pretože môžu byť podobné SM.

Ak je podozrenie na PML, podávanie okrelizumabu sa musí prerušiť. Je potrebné zvážiť zhodnotenie stavu pacienta zahŕňajúce vyšetrenie magnetickou rezonanciou (MR) najlepšie s použitím kontrastnej látky (a porovnať s MR snímkom vyhotovenou pred začiatkom liečby), vyšetrenie mozgovomiechového moku (CSF) na potvrdenie prítomnosti kyseliny deoxyribonukleovej (DNA) JCV a zopakovanie neurologických vyšetrení. Ak sa PML potvrdí, liečba sa musí natrvalo ukončiť.

Reaktivácia vírusu hepatitídy B

U pacientov liečených anti-CD20 protilátkami bola hlásená reaktivácia vírusu hepatitídy B (HBV), ktorá v niektorých prípadoch viedla k fulminantnej hepatitíde, k zlyhaniu pečene a k smrti.

Pred začiatkom liečby sa má u všetkých pacientov vykonať skrining na HBV v súlade s lokálnymi odporúčaniami. Pacienti s aktívnym HBV (t. j. aktívna infekcia potvrdená pozitívnymi výsledkami vyšetrení na prítomnosť HBsAg a anti-HB) sa nemajú liečiť okrelizumabom (pozri časť 4.3). Liečba pacientov so sérologickou pozitivitou (t. j. negativita HBsAg a pozitivita protilátok proti jadrového antigénu HB (HBcAb+); nosiči HBV (pozitivita povrchového antigénu, HBsAg+) má byť pred začiatkom konzultovaná s hepatológom a títo pacienti majú byť sledovaní a liečení v súlade s lokálnymi postupmi, aby sa predišlo reaktivácii hepatitídy B.

Neskorá neutropénia

Prípady neskorého nástupu neutropénie boli hlásené najmenej 4 týždne po poslednej infúzii okrelizumabu (pozri časť 4.8). Aj keď niektoré prípady boli 3. stupňa alebo 4. stupňa, väčšina prípadov bola 1. stupňa alebo 2. stupňa. U pacientov s prejavmi a príznakmi infekcie sa odporúča sledovanie počtu neutrofilov v krvi.

Malignity

V klinických skúšaní sa u pacientov liečených okrelizumabom v porovnaní s kontrolnými skupinami pozoroval zvýšený počet malignít (vrátane karcinómov prsníka). Ich výskyt bol v rozmedzí prirodzeného (referenčného) výskytu očakávaného v populácii so SM. Pacienti so známou aktívnou malignitou sa nemajú liečiť okrelizumabom (pozri časť 4.3). U pacientov so známymi rizikovými faktormi vzniku malignít a u pacientov, ktorí sú aktívne sledovaní kvôli novej recidíve malignity, sa má individuálne zvážiť prínos a riziko liečby. Pacienti majú podstúpiť štandardný skrining rakoviny prsníka v súlade s lokálnymi odporúčaniami.

Počas kontrolovaného obdobia klinických skúšaní bol výskyt nemelanómových karcinómov kože nízky a medzi liečebnými skupinami nebola nerovnováha v ich výskyte. Zvýšenie výskytu sa pozorovalo medzi 3. a 4. rokom liečby, a to v dôsledku výskytu bazocelulárneho karcinómu, ktorý sa v nasledujúcich rokoch nepozoroval. Výskyt bol v rozmedzí prirodzeného (referenčného) výskytu očakávaného v populácii so SM.

Liečba pacientov so závažne oslabeným imunitným systémom

Pacienti so závažne oslabeným imunitným systémom sa nesmú liečiť, až kým sa ich stav neupraví (pozri časť 4.3).

Pri iných autoimunitných ochoreniach viedlo použitie okrelizumabu súbežne s imunosupresívami (napr. s dlhodobou podávanými kortikosteroidmi, nebiologickými a biologickými antireumatikami modifikujúcimi priebeh ochorenia [*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARDs], mofetilmykofenolátom, cyklofosfamidom, azatiopriénom) k zvýšenému výskytu závažných infekcií vrátane oportúnnych infekcií. Infekcie zahŕňali, ale neobmedzovali sa iba na atypickú pneumóniu a pneumóniu spôsobenú *Pneumocystis jirovecii*, pneumóniu spôsobenú vírusom varicella-zoster, tuberkulózu, histoplazmózu. V zriedkavých prípadoch boli niektoré z týchto infekcií smrteľné. V exploračnej analýze sa identifikovali nasledujúce faktory súvisiace s rizikom vzniku závažných infekcií: vyššie dávky okrelizumabu ako sú dávky odporúčané pri SM, iné komorbidity a dlhodobé používanie imunosupresív/kortikosteroidov.

Neodporúča sa používať iné imunosupresíva súbežne s okrelizumabom okrem kortikosteroidov na symptomatickú liečbu relapsov. K dispozícii sú obmedzené poznatky o tom, či je súbežné používanie kortikosteroidov na symptomatickú liečbu relapsov spájané so zvýšeným rizikom vznikom infekcií v klinickej praxi. V pivotných štúdiách s okrelizumabom zameraných na SM sa podávanie kortikosteroidov na liečbu relapse nespájalo so zvýšeným rizikom vzniku závažnej infekcie.

Keď sa liečba okrelizumabom začína po imunosupresívnej liečbe alebo keď sa imunosupresívna liečba začína po liečbe okrelizumabom, má sa zvážiť možnosť prekrývajúcich sa farmakodynamických účinkov (pozri časť 5.1). Pri predpisovaní okrelizumabu je potrebná obozretnosť a má sa vziať do úvahy farmakodynamika iných liekov modifikujúcich priebeh SM.

Očkovanie

Bezpečnosť imunizácie živými alebo živými oslabenými očkovacími látkami po liečbe sa nesledovala a očkovanie živými oslabenými alebo živými očkovacími látkami sa neodporúča počas liečby a až do obnovy počtu B-lymfocytov. V klinických skúšaníach bol medián času do obnovy počtu B-lymfocytov 72 týždňov (pozri časť 5.1).

V randomizovanej otvorenej štúdií boli pacienti s RMS schopní dosiahnuť humorálne (protilátkové) odpovede, i keď znížené, na očkovaciu látku obsahujúcu tetanový toxoid, na 23-valentnú pneumokokovú polysacharidovú očkovaciu látku s následným preočkovaním alebo bez neho, na očkovaciu látku obsahujúcu neoantigén KLH (keyhole limpet hemocyanin - hemocyanín kuželnatky) a na očkovaciu látku proti sezónnej chrípke (pozri časti 4.5 a 5.1).

Pacientov liečených okrelizumabom sa odporúča zaočkovať inaktivovanými očkovacími látkami proti sezónnej chrípke.

Lekári majú posúdiť stav imunizácie pacientov, u ktorých sa uvažuje o liečbe okrelizumabom. U pacientov, ktorí potrebujú očkovanie, má byť imunizácia dokončená aspoň 6 týždňov pred začiatkom liečby.

Expozícia okrelizumabu in utero a očkovanie novorodencov a dojčiat živými alebo živými oslabenými očkovacími látkami

Vzhľadom na možnú depléciu B-lymfocytov u novorodencov a dojčiat matiek, ktoré boli vystavené pôsobeniu okrelizumabu počas gravidity, sa odporúča odložiť očkovanie živými alebo živými oslabenými očkovacími látkami, až kým sa hladiny B-lymfocytov neobnovia; preto sa odporúča, aby sa u novorodencov a dojčiat pred očkovaním stanovili hladiny CD19-pozitívnych B-lymfocytov.

Pri všetkých očkovaníach inými než živými alebo živými oslabenými očkovacími látkami sa odporúča dodržiavať lokálnu imunizačnú schému a zväziť stanovenie titrov protilátok indukovaných očkovacou látkou, aby sa overilo, či osoby dosiahli ochrannú imunitnú odpoveď, pretože účinnosť očkovania môže byť znížená.

Bezpečnosť a termín očkovania sa má prediskutovať s lekárom novorodenca alebo dojčaťa (pozri časť 4.6).

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne štúdie interakcií, pretože sa neočakávajú žiadne interakcie sprostredkované enzýmami cytochrómu P450, inými enzýmami metabolizujúcimi lieky alebo transportérmi.

Očkovanie

Bezpečnosť imunizácie živými alebo živými oslabenými očkovacími látkami sa po liečbe okrelizumabom nesledovala.

K dispozícii sú údaje o účinkoch očkovacej látky obsahujúcej tetanový toxoid, 23-valentnej pneumokokovej polysacharidovej očkovacej látky, očkovacej látky obsahujúcej neoantigén KLH (keyhole limpet hemocyanin - hemocyanín kuželnatky) a očkovacej látky proti sezónnej chrípke u pacientov liečených okrelizumabom (pozri časti 4.4 a 5.1).

Po liečbe trvajúcej 2 roky bol podiel pacientov s pozitívnymi titrami protilátok proti *S. pneumoniae*, príušniciam, ružienke a ovčím kiahňam vo všeobecnosti podobný podielu zistenému pred začiatkom liečby.

Imunosupresíva

Neodporúča sa používať iné imunosupresívne liečby súbežne s okrelizumabom, okrem kortikosteroidov na symptomatickú liečbu relapsov (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertílno m veku

Ženy vo fertílno m veku musia používať antikoncepciu počas liečby okrelizumabom a počas 12 mesiacov po poslednej infúzii okrelizumabu.

Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití okrelizumabu u gravidných žien. Okrelizumab je imunoglobulín G (IgG). O IgG je známe, že prechádzajú placentárnou bariérou.

U novorodencov a dojčiat, ktoré boli vystavené pôsobeniu okrelizumabu počas gravidity, sa má zväžiť odloženie očkovania živými alebo živými oslabenými očkovacími látkami. Nezo zbierali sa žiadne údaje o počte B-lymfocytov u novorodencov a dojčiat vystavených pôsobeniu okrelizumabu a možná dĺžka trvania deplécie B-lymfocytov u novorodencov a dojčiat nie je známa (pozri časť 4.4).

U dojčiat narodených matkám, ktoré boli vystavené pôsobeniu iných anti-CD20 protilátok počas gravidity, bola hlásená prechodná deplécia B-lymfocytov v periférnej krvi a lymfocytopenia.

Štúdie (embryofetálnej toxicity) na zvieratách nepreukázali teratogénne účinky. Avšak zistila sa deplécia B-lymfocytov *in utero*. V štúdiách prenatálneho a postnatálneho vývoja bola pozorovaná reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3).

Je potrebné vyhnúť sa liečbe okrelizumabom počas gravidity, pokiaľ možný prínos pre matku neprevažuje možné riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa okrelizumab/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje získané u zvierat preukázali vylučovanie okrelizumabu do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov a dojčiat nemôže byť vylúčené. Ženám sa má odporučiť, aby počas liečby nedojčili.

Fertilita

Predklinické údaje získané na základe štúdií samčej a samičej fertility vykonaných na opiciach rodu *Cynomolgus* neodhalili žiadne osobitné riziká pre ľudí.

4.7 O vplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ocrevus nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najvýznamnejšími a najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli IRR (34,3 % vs 40,1 % pri RSM a PPSM, v uvedenom poradí) a infekcie (58,5 % vs. 72,2 % pri RSM a PPSM, v uvedenom poradí) (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené z klinických skúšaní a získané zo spontánných hlásení sú uvedené nižšie v tabuľke 2. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov (*system organ class*, SOC) MedDRA a kategórií frekvencie. Frekvencie výskytu sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej triedy orgánových systémov (SOC) sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej frekvencie.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie

MedDRA Trieda orgánových systémov (SOC)	Veľmi časté	Časté	Neznáme
Infekcie a nákazy	Infekcia horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, chrípka	Sinusitída, bronchitída, orálny herpes, gastroenteritída, infekcia dýchacích ciest, vírusová infekcia, herpes zoster, konjunktivitída, celulitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému		Neutropénia	Neskorý nástup neutropénie ²
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ, katar	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Znížená koncentrácia imunoglobulínu M v krvi	Znížená koncentrácia imunoglobulínu G v krvi	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Reakcie súvisiace s infúziou ¹		

¹ Pozri opis vybraných nežiaducich reakcií.

² Pozorované po uvedení lieku na trh - frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s infúziou

Napriec klinickými skúšaniami zameranými na RSM a PPSM príznaky súvisiace s IRR zahŕňali, ale neobmedzovali sa iba na: pruritus, vyrážku, urtikáriu, erytém, návaly tepla, hypotenziu, pyrexiu, únavu, bolesť hlavy, závraty, podráždenie hrdla, orofaryngeálnu bolesť, dyspnoe, faryngeálny alebo laryngeálny edém, nauzeu, tachykardiu. V kontrolovaných klinických skúšaní sa nevyskytli žiadne smrteľné IRR. Okrem toho medzi príznaky IRR po uvedení lieku na trh patrila anafylaxia.

V klinických skúšaní kontrolovaných aktívnym komparátorom (zameraných na RSM) bola IRR najčastejšia nežiaduca reakcia v skupine liečenej okrelizumabom, s celkovým výskytom 34,3 % v porovnaní s výskytom 9,9 % v liečebnej skupine s interferónom beta-1a (infúzia s placebom). Výskyt IRR bol najvyšší počas podávania 1. dávky, 1. infúzie (27,5 %) a v priebehu času sa znížil na < 10 % pri podávaní 4. dávky. IRR boli v oboch liečebných skupinách väčšinou mierne až stredne ťažké. Mierne IRR sa vyskytli u 21,7 % a stredne ťažké IRR u 10,1 % pacientov liečených okrelizumabom, u 2,4 % sa vyskytli ťažké IRR a u 0,1 % sa vyskytli život ohrozujúce IRR.

V klinickom skúšaní kontrolovanom placebom (zameranom na PPSM) bola IRR najčastejšia nežiaduca reakcia v skupine liečenej okrelizumabom, s celkovým výskytom 40,1 % v porovnaní s výskytom 25,5 % v skupine s placebom. Výskyt IRR bol najvyšší počas podávania 1. dávky, 1. infúzie (27,4 %) a pri ďalších dávkach sa znižoval, a to až na < 10 % pri podávaní 4. dávky. U vyššieho percenta pacientov v každej skupine sa IRR vyskytla pri prvej infúzii každej dávky v porovnaní s druhou infúziou danej dávky. IRR boli väčšinou mierne až stredne ťažké. Mierne IRR sa vyskytli u 26,7 % a stredne ťažké IRR u 11,9 % pacientov liečených okrelizumabom, u 1,4 % sa vyskytli ťažké IRR. Nevyskytli sa žiadne život ohrozujúce IRR. Pozri časť 4.4.

Alternatívna kratšia infúzia nasledujúcich dávok

V štúdií (MA30143 subštúdia o kratšej infúzii), ktorá bola dizajnovaná na charakterizáciu bezpečnostného profilu kratších (2-hodinových) infúzií okrelizumabu u pacientov s relapsujúcou-remitujúcou sklerózou multiplex, boli výskyt, intenzita a typy príznakov IRR konzistentné s infúziami podávanými počas 3,5 hodiny (pozri časť 5.1). Celkový počet potrebných intervencií bol nízky v oboch infúzných skupinách, v skupine s kratšou (2-hodinovou) infúziou však bolo potrebných viac intervencií (spomalenie alebo dočasné prerušenie infúzie) na zvládnutie IRR, v porovnaní so skupinou s 3,5-hodinovou infúziou (8,7 % vs. 4,8 %, v uvedenom poradí).

Infekcia

V klinických skúšaní kontrolovaných aktívnym komparátorom a zameraných na RSM sa infekcie vyskytli u 58,5 % pacientov liečených okrelizumabom v porovnaní s 52,5 % pacientov liečených interferónom beta-1a. Závažné infekcie sa vyskytli u 1,3 % pacientov liečených okrelizumabom v porovnaní s 2,9 % pacientov liečených interferónom beta-1a. V placebom kontrolovanom klinickom skúšaní zameranom na PPSM sa infekcie vyskytli u 72,2 % pacientov liečených okrelizumabom v porovnaní so 69,9 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Závažné infekcie vyskytli u 6,2 % pacientov liečených okrelizumabom v porovnaní so 6,7 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Všetci pacienti počas otvorenej fázy v štúdiách RSM a PPSM prešli na okrelizumab. Zvýšenie výskytu závažných infekcií sa pozorovalo pri RMS medzi 2. a 3. rokom, ale nie v nasledujúcich rokoch. Pri PPSM sa nepozorovalo žiadne zvýšenie ich výskytu.

Infekcie dýchacích ciest

Podiel infekcií dýchacích ciest bol vyšší u pacientov liečených okrelizumabom v porovnaní s pacientmi, ktorým sa podával interferón beta-1a a placebo.

V klinických skúšaní zameraných na RSM sa infekcia horných dýchacích ciest vyskytla u 39,9 % pacientov liečených okrelizumabom a u 33,2 % pacientov liečených interferónom beta-1a

a infekcia dolných dýchacích ciest vyskytla u 7,5 % pacientov liečených okrelizumabom a u 5,2 % pacientov liečených interferónom beta-1a. V klinických skúšaníach zameraných na PPSM sa infekcia horných dýchacích ciest vyskytla u 48,8 % pacientov liečených okrelizumabom a u 42,7 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo a infekcia dolných dýchacích ciest vyskytla u 9,9 % pacientov liečených okrelizumabom a u 9,2 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Infekcie dýchacích ciest hlásené u pacientov liečených okrelizumabom boli prevažne mierne až stredne ťažké (80 - 90 %).

Herpes

V klinických skúšaníach kontrolovaných aktívnym komparátorom (zameraných na RSM) boli herpetické infekcie hlásené častejšie u pacientov liečených okrelizumabom ako u pacientov liečených interferónom beta-1a a zahŕňali herpes zoster (2,1 % oproti 1,0 %), herpes simplex (0,7 % oproti 0,1 %), orálny herpes (3,0 % oproti 2,2 %), genitálny herpes (0,1 % oproti 0 %) a infekciu spôsobenú herpetickým vírusom (0,1 % oproti 0 %). Všetky infekcie boli miernej až stredne ťažkej závažnosti, okrem jednej udalosti 3. stupňa a pacienti sa uzdravili po liečbe štandardnými liekmi.

V placebom kontrolovanom klinickom skúšaní (zameranom na PPSM) bol pozorovaný vyšší percentuálny podiel pacientov s orálnym herpesom v liečebnej skupine s okrelizumabom (2,7 % oproti 0,8 %).

Laboratórne abnormality

Imunoglobulíny

Liečba okrelizumabom viedla k zníženiu koncentrácií celkových imunoglobulínov počas kontrolovaného obdobia klinických skúšaní, čo bolo podmienené hlavne znížením koncentrácie IgM. Údaje z klinického skúšania preukázali súvislosť medzi znížením koncentrácií IgG (a menej v prípade IgM alebo IgA) a závažnými infekciami.

Lymfocyty

Pri RMS bolo zníženie počtu lymfocytov na < LLN pozorované u 20,7 % pacientov liečených okrelizumabom v porovnaní s 32,6 % pacientov liečených interferónom beta-1a. Pri PPMS bolo zníženie počtu lymfocytov na < LLN pozorované u 26,3 % pacientov liečených okrelizumabom v porovnaní s 11,7 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo.

Zníženia počtu lymfocytov hlásené u pacientov liečených okrelizumabom boli väčšinou 1. stupňa (< LLN - 800 buniek/mm³) a 2. stupňa (500 až 800 buniek/mm³) závažnosti. Približne u 1 % pacientov v skupine s okrelizumabom sa vyskytla lymfopénia 3. stupňa (200 až 500 buniek/mm³). U žiadneho z týchto pacientov nebola hlásená lymfopénia 4. stupňa (< 200 buniek/mm³).

Pozoroval sa zvýšený výskyt závažných infekcií počas epizód potvrdeného zníženia celkového počtu lymfocytov u pacientov liečených okrelizumabom. Počet závažných infekcií bol príliš nízky na vyvodenie definitívnych záverov.

Neutrofily

V období liečby (RSM) kontrolovanej aktívnym komparátorom bolo zníženie počtu neutrofilov na < LLN pozorované u 14,7 % pacientov liečených okrelizumabom v porovnaní so 40,9 % pacientov liečených interferónom beta-1a. V placebom kontrolovanom klinickom skúšaní (zameranom na PPSM) bol percentuálny podiel pacientov, ktorí mali znížený počet neutrofilov, vyšší v skupine s okrelizumabom (12,9 %) ako v skupine s placebom (10,0 %); u týchto pacientov sa neutropénia 2. alebo vyššieho stupňa vyskytla u vyššieho percenta pacientov v skupine s okrelizumabom (4,3 %) ako u pacientov v skupine s placebom (1,3 %); neutropénia 4. stupňa sa vyskytla približne u 1 % pacientov v skupine s okrelizumabom v porovnaní s 0 % pacientov v skupine s placebom.

Zníženie počtu neutrofilov bolo väčšinou prechodné (zistené iba jedenkrát u daného pacienta liečeného okrelizumabom) a 1. stupňa (medzi < LLN a 1 500 buniek/mm³) a 2. stupňa (1 000 až 1 500 buniek/mm³) závažnosti. Celkovo približne 1 % pacientov v skupine s okrelizumabom malo neutropéniu 3. alebo 4. stupňa. U jedného pacienta s neutropéniou 3. stupňa (500 až 1 000 buniek/mm³) a u jedného pacienta s neutropéniou 4. stupňa (< 500 buniek/mm³) bola potrebná špecifická liečba faktorom stimulujúcim kolónie granulocytov a po epizóde pokračovali v liečbe okrelizumabom. Neutropénia sa môže vyskytnúť niekoľko mesiacov po podaní okrelizumabu (pozri časť 4.4).

Iné

Jeden pacient, ktorému sa podalo 2 000 mg okrelizumabu, zomrel na syndróm systémovej zápalovej odpovede (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) neznámej etiológie, a to po vyšetrení magnetickou rezonanciou (MR) vykonaným 12 týždňov po poslednej infúzii; anafylaktoidná reakcia na gadolíniovú kontrastnú látku použitú pri MR mohla prispieť k SIRS.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Z klinických skúšaní sú k dispozícii obmedzené skúsenosti s podávaním dávok vyšších ako je schválená intravenózna dávka okrelizumabu. Najvyššia dávka doteraz testovaná u pacientov so SM je 2 000 mg, podaných vo forme dvoch 1 000 mg intravenózných infúzií s časovým odstupom 2 týždňov (štúdia fázy II zisťujúca optimálnu dávku pri RRSM). Nežiaduce reakcie sa zhodovali s bezpečnostným profilom okrelizumabu zisteným v pivotných klinických skúšaniach.

K dispozícii nie je špecifické antidotum pre prípad predávkovania; je potrebné okamžite prerušiť podávanie infúzie a sledovať pacienta kvôli možným IRR (pozri časť 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA36.

Mechanizmus účinku

Okrelizumab je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá sa selektívne zameriava na B-lymfocyty exprimujúce CD20.

CD20 je povrchový antigén nachádzajúci sa na pre-B-lymfocytoch, zreloch a pamäťových B-lymfocytoch, ale nie je exprimovaný na lymfoidných kmeňových bunkách a plazmatických bunkách.

Presný mechanizmus, ktorým okrelizumab vykazuje terapeutické klinické účinky pri SM, **nie je** úplne objasnený, ale predpokladá sa, že zahŕňa imunomoduláciu prostredníctvom zníženia počtu a funkcie CD20-exprimujúcich B-lymfocytov. Po naviazaní sa na bunkový povrch spôsobuje okrelizumab selektívnu depléciu CD20-exprimujúcich B-lymfocytov prostredníctvom fagocytózy závislej od protilátky (ADCP), cytotoxicity závislej od protilátky (ADCC), cytotoxicity závislej od komplementu (CDC) a apoptózy. Schopnosť obnovy B-lymfocytov a už existujúca humorálna imunita sú zachované. Okrem toho, vrodená imunita a celkový počet T-lymfocytov nie sú ovplyvnené.

Farmakodynamické účinky

Liečba okrelizumabom vedie k rýchlej deplícii CD19+ B-lymfocytov v krvi do 14 dní po začatí liečby (prvý časový bod hodnotenia), čo je očakávaný farmakologický účinok. Táto deplécia sa udržala počas celého obdobia liečby. Na meranie počtu B-lymfocytov sa používa CD19, pretože prítomnosť okrelizumabu interferuje s testom na rozpoznávanie CD20.

V štúdiách fázy III sa preukázalo, že medzi podaním jednotlivých dávok okrelizumabu došlo až u 5 % pacientov k obnove počtu B-lymfocytov (na > dolná hranica referenčného rozpätia (*lower limit of normal*, LLN) alebo na východiskový počet) aspoň v jednom hodnotenom časovom bode. Rozsah a trvanie deplécie B-lymfocytov sa v klinických skúšaniach zameraných na PPSM a RSM zhodovali.

Najdlhšie obdobie sledovania po podaní poslednej infúzie (štúdia fázy II, WA21493, N = 51) ukazuje, že medián času do obnovy počtu B-lymfocytov (návrat na východiskový počet/LLN, podľa toho, čo sa vyskytlo ako prvé) bol 72 týždňov (rozmedzie 27 - 175 týždňov). U 90 % všetkých pacientov sa počet B-lymfocytov vrátil na LLN alebo východiskový počet približne do dva a pol roka po poslednej infúzii.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Relapsujúce formy sklerózy multiplex (RSM)

Účinnosť a bezpečnosť okrelizumabu sa hodnotili v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, dvojito maskovaných (*double-dummy*) kontrolovaných klinických skúšaniach kontrolovaných aktívnym komparátorom (WA21092 a WA21093), ktoré mali rovnaké usporiadanie (dizajn) a vykonali sa u pacientov s relapsujúcimi formami SM (v súlade s McDonaldovými kritériami z roku 2010) a s dôkazom o aktivite ochorenia (definovanej klinickými znakmi alebo nálezmi zo zobrazovacieho vyšetrenia) v priebehu predchádzajúcich dvoch rokov. Dizajn štúdií a východiskové charakteristiky populácie v štúdiách sú zhrnuté v tabuľke 3.

Obe liečebné skupiny boli dobre vyvážené v demografických a východiskových charakteristikách. Pacientom liečeným okrelizumabom (skupina A) sa podávalo 600 mg raz za 6 mesiacov (1. dávka vo forme dvoch 300 mg intravenózných infúzií, ktoré sa podali s časovým odstupom 2 týždňov, a následné dávky sa podávali vo forme jednej 600 mg intravenózne infúzie). Pacientom v skupine B sa podával interferón beta-1a 44 µg subkutánnou injekciou trikrát týždenne.

Tabuľka 3 Dizajn štúdií, demografické údaje a východiskové charakteristiky

	Štúdia č. 1		Štúdia č. 2	
Názov štúdie	WA21092 (OPERA I) (n = 821)		WA21093 (OPERA II) (n = 835)	
Dizajn štúdií				
Populácia v štúdiách	Pacienti s relapsujúcimi formami SM			
Anamnéza ochorenia v čase skríningu	Aspoň dva relapsy v priebehu predchádzajúcich dvoch rokov alebo jeden relaps v priebehu predchádzajúceho roka; skóre EDSS* medzi 0 a 5,5 vrátane			
Dĺžka trvania štúdií	2 roky			
Liečebné skupiny	Skupina A: okrelizumab 600 mg Skupina B: interferón beta-1a 44 µg s.c. (IFN)			
Východiskové charakteristiky	okrelizumab 600 mg (n = 410)	IFN 44 µg (n = 411)	okrelizumab 600 mg (n = 417)	IFN 44 µg (n = 418)
Priemerný vek (roky)	37,1	36,9	37,2	37,4
Vekové rozmedzie (roky) v čase zaradenia do štúdie	18 - 56	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Distribúcia podľa pohlavia (% mužov/% žien)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Priemerné trvanie/medián trvania ochorenia od stanovenia diagnózy (roky)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Pacienti bez predchádzajúcej liečby DMT (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Priemerný počet relapsov v minulom roku	1,31	1,33	1,32	1,34
Percentuálny podiel pacientov s gadolíniom (Gd) zvýraznenými T1 léziami	42,5	38,1	39,0	41,4
Priemerné skóre EDSS*	2,82	2,71	2,73	2,79

* Rozšírená škála funkčnej nespôsobilosti, známa aj ako Kurtzkeho škála (*Expanded Disability Status Scale*).

** Pacienti, ktorí neboli liečení liečbou modifikujúcou priebeh ochorenia (DMT, disease-modifying therapy) v priebehu 2 rokov pred randomizáciou.

Kľúčové klinické výsledky a výsledky účinnosti z hľadiska MR nálezov sú prezentované v tabuľke 4 a na grafe 1.

Výsledky týchto štúdií ukazujú, že okrelizumab v porovnaní s interferónom beta-1a podávaným subkutánne v dávke 44 µg významne potlačil vznik relapsov, subklinickú aktivitu ochorenia meranú pomocou MR a progresiu ochorenia.

Tabuľka 4 Kľúčové klinické cieľové ukazovatele a ukazovatele hodnotené pomocou MR v štúdiách WA21092 a WA21093 (RMS)

Cieľové ukazovatele	Štúdia č. 1: WA21092 (OPERA I)		Štúdia č. 2: WA21093 (OPERA II)	
	okrelizumab 600 mg (n = 410)	IFN 44 µg (n = 411)	okrelizumab 600 mg (n = 417)	IFN 44 µg (n = 418)
Klinické cieľové ukazovatele				
Ročný výskyt relapsov (primárny cieľový ukazovateľ) ⁸ Relatívne zníženie	0,156 46 % (p < 0,0001)	0,292	0,155 47 % (p < 0,0001)	0,290
Percentuálny podiel pacientov s potvrdenou progresiou funkčného zneschopenia pretrvávajúcou 12 týždňov ³ Zníženie rizika (súhrnná analýza ¹) Zníženie rizika (jednotlivé štúdie ²)	9,8 % pri okrelizumabe vs 15,2 % pri IFN 40 % (p = 0,0006) ⁷ 43 % (p = 0,0139) ⁷ 37 % (p = 0,0169) ⁷			
Percentuálny podiel pacientov s potvrdenou progresiou funkčného zneschopenia (CDP) pretrvávajúcou 24 týždňov ³ Zníženie rizika (súhrnná analýza ¹) Zníženie rizika (jednotlivé štúdie ²)	7,6 % pri okrelizumabe vs 12,0 % pri IFN 40 % (p = 0,0025) ⁷ 43 % (p = 0,0278) ⁷ 37 % (p = 0,0370) ⁷			
Percentuálny podiel pacientov s potvrdeným zlepšením miery funkčného zneschopenia pretrvávajúcim aspoň 12 týždňov ⁴ Relatívne zvýšenie (súhrnná analýza ¹) Relatívne zvýšenie (jednotlivé štúdie ²)	20,7 % pri okrelizumabe vs 15,6 % pri IFN 33 % (p = 0,0194) 61 % (p = 0,0106) 14 % (p = 0,4019)			
Percentuálny podiel pacientov bez relapsov v 96. týždni ²	80,4 % (p < 0,0001)	66,7 %	78,9 % (p < 0,0001)	64,3 %
Percentuálny podiel pacientov bez známok aktivity ochorenia (No Evidence of Disease Activity, NEDA) ⁵ Relatívne zvýšenie ²	48 % 64 % (p < 0,0001)	29 %	48 % 89 % (p < 0,0001)	25 %
Cieľové ukazovatele hodnotené pomocou MR				
Priemerný počet Gd zvýraznených T1 lézií na MR snímke Relatívne zníženie	0,016 94 % (p < 0,0001)	0,286	0,021 95 % (p < 0,0001)	0,416
Priemerný počet nových a/alebo zväčšujúcich sa T2 hyperintenzívnych lézií na MR snímke Relatívne zníženie	0,323 77 % (p < 0,0001)	1,413	0,325 83 % (p < 0,0001)	1,904
Percentuálna zmena v objemu mozgu od 24. týždňa do 96. týždňa Relatívne zníženie rýchlosti úbytku objemu mozgu	-0,572 22,8 % (p = 0,0042) ⁶	-0,741	-0,638 14,9 % (p = 0,0900)	-0,750

¹ Údaje prospektívne skombinované zo štúdie č. 1 a štúdie č. 2.

² Nekonfirmatórna (t. j. iba deskriptívna) p-hodnota; nie je súčasťou vopred špecifikovaného hierarchického testovania.

³ CDP (*Confirmed Disability Progression*, progresia funkčného zneschopenia) definovaná ako zvýšenie o $\geq 1,0$ bodu v porovnaní s východiskovým skóre EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) u pacientov s východiskovým skóre 5,5 bodu alebo nižším, alebo o $\geq 0,5$ bodu, keď je východiskové skóre $> 5,5$ bodu; odhad v 96. týždni podľa Kaplan-Meiera.

⁴ Definované ako zníženie o $\geq 1,0$ bodu v porovnaní s východiskovým skóre EDSS u pacientov s východiskovým skóre EDSS ≥ 2 a $\leq 5,5$ bodu, alebo o $\geq 0,5$ bodu, keď je východiskové skóre $> 5,5$ bodu. Pacienti s východiskovým skóre < 2 neboli zahrnutí v analýze.

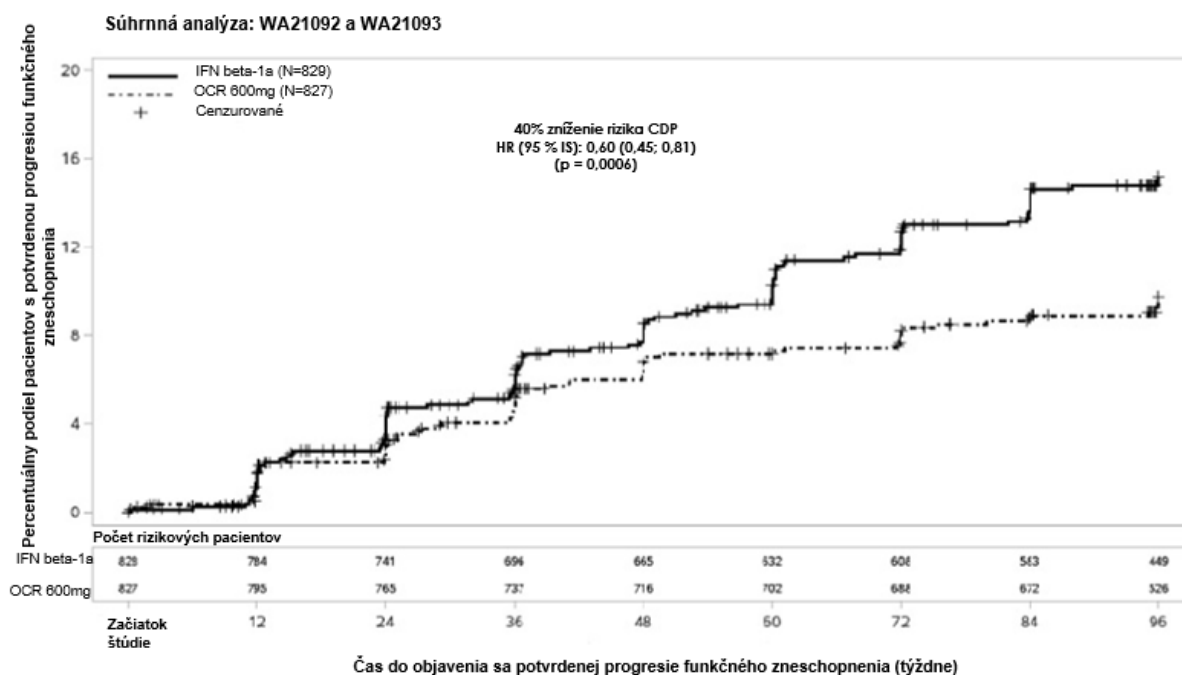
⁵ NEDA definované ako absencia protokolom definovaných relapsov, CDP pretrvávajúcej 12 týždňov a akejkol'vek aktivity preukázanej MR vyšetrením (buď Gd zvýraznené T1 lézie, alebo nové alebo zväčšujúce sa T2 lézie) počas celej 96-týždňovej liečby. Exploračný výsledok bol založený na kompletnej ITT populácii.

⁶ Nekonfirmatórna (t. j. iba deskriptívna) p-hodnota; hierarchická testovacia procedúra bola ukončená pred dosiahnutím cieľového ukazovateľa.

⁷ Log-rank test.

⁸ Potvrdené relapsy (sprevádzané klinicky významnou zmenou EDSS).

Graf 1: Kaplanova-Meierova krivka* času do objavenia sa potvrdenej progresie funkčného zneschopenia pretrvávajúcej aspoň 12 týždňov, pričom prvou udalosťou bolo zhoršenie neurologických funkcií vyskytujúce sa počas obdobia dvojito zaslepenej liečby (Súhrnná ITT populácia zo štúdií WA21092 a WA21093)*



*Vopred špecifikovaná súhrnná analýza štúdií WA21092 a WA21093

Výsledky vopred špecifikovaných súhrnných analýz času do CPD pretrvávajúcej aspoň 12 týždňov (40 % zníženie rizika pri okrelizumabe v porovnaní s interferénom beta-1a (p = 0,0006) sa vo vysokej miere zhodovali s výsledkami analýzy času do CPD pretrvávajúcej aspoň 24 týždňov (40 % zníženie rizika pri okrelizumabe v porovnaní s interferénom beta-1a, p = 0,0025).

Do štúdií boli zaradení pacienti s aktívnym ochorením. Zahŕňali dovedy neliečených pacientov aj pacientov nedostatočne odpovedajúcich na predchádzajúcu liečbu, pričom aktívne ochorenie bolo definované klinickými znakmi alebo nálezmi zo zobrazovacieho vyšetrenia. Analýza podskupín pacientov s rozličnými východiskovými stupňami aktivity ochorenia vrátane aktívneho a vysoko aktívneho ochorenia ukázala, že účinnosť okrelizumabu z hľadiska ARR a CPD pretrvávajúcej 12 týždňov sa zhodovala s účinnosťou zistenou v celkovej populácii.

Primárne progresívna skleróza multiplex (PPSM)

Účinnosť a bezpečnosť okrelizumabu sa hodnotili aj v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebo kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov s primárne progresívnou SM (štúdia WA25046), ktorí boli vo včasnom štádiu ochorenia podľa hlavných inklúzyčných kritérií, t. j. vek 18 - 55 rokov vrátane; skóre EDSS v čase skrínungu od 3,0 do 6,5 bodu; trvanie ochorenia od nástupu príznakov SM kratšie ako 10 rokov u pacientov so skóre EDSS v čase skrínungu $\leq 5,0$ bodov alebo kratšie ako 15 rokov u pacientov so skóre EDSS v čase skrínungu $> 5,0$ bodov. Pokiaľ ide o aktivitu ochorenia, nálezy typické pre zápalovú aktivitu môžu byť, dokonca aj pri progresívnej SM, získané zobrazovacím vyšetrením (t. j. gadolínium zvýraznené T1 lézie a/alebo aktívne [nové alebo zväčšujúce sa] T2 lézie). MR dôkaz sa má použiť na potvrdenie zápalovej aktivity u všetkých pacientov. Pacienti vo veku nad 55 rokov neboli sledovaní. Dizajn štúdie a východiskové charakteristiky populácie v štúdiu sú prezentované v tabuľke 5.

Obe liečebné skupiny boli dobre vyvážené v demografických a východiskových charakteristikách. MR vyšetrením mozgu sa preukázali nálezy typické pre zápalovú aktivitu, a to buď Gd zvýraznené T1 lézie alebo T2 lézie.

V štúdií fázy 3 zameranej na PPSM sa pacientom podávalo 600 mg okrelizumabu raz za 6 mesiacov vo forme dvoch 300 mg infúzií, ktoré boli podané s časovým odstupom dvoch týždňov, počas celého obdobia liečby. Preukázalo sa, že 600 mg infúzie podávané pri RSM a dve 300 mg infúzie podávané pri PPSM majú zhodné FK/FD profily. Profily IRR pri jednotlivých infúziách boli tiež podobné, nezávisle od toho, či sa 600 mg dávka podávala vo forme jednej 600 mg infúzie, alebo vo forme dvoch 300 mg infúzií s časovým odstupom dvoch týždňov (pozri časti 4.8 a 5.2), ale vzhľadom na celkovo vyšší počet infúzií pri schéme s dvomi 300 mg infúziami, celkový počet IRR bol vyšší. Preto sa po podaní 1. dávky odporúča podávať okrelizumab v jednej 600 mg infúzii (pozri časť 4.2), aby sa znížil celkový počet infúzií (a súbežná expozícia profylakticky podávanému metylprednizolónu a antihistaminiku) a reakcií súvisiacich s infúziou.

Tabuľka 5 Dizajn štúdie, demografické údaje a východiskové charakteristiky v štúdií WA25046

Názov štúdie	Štúdia WA25046 ORATORIO (n = 732)	
Dizajn štúdie		
Populácia v štúdií	Pacienti s primárne progresívnou formou SM	
Dĺžka trvania štúdie	Závislá od dosiahnutia vopred určeného počtu sledovaných udalostí (<i>event-driven</i>) (<i>minimálne 120 týždňov a 253 prípadov potvrdenej progresie funkčného zneschopenia</i>) (<i>Medián obdobia sledovania: okrelizumab 3,0 roky, placebo 2,8 roka</i>)	
Anamnéza ochorenia v čase skríningu	Vek 18 - 55 rokov, skóre EDSS od 3,0 do 6,5	
Liečebné skupiny	Skupina A: okrelizumab 600 mg Skupina B: placebo, pri randomizácii 2:1	
Východiskové charakteristiky	okrelizumab 600 mg (n = 488)	placebo (n = 244)
Priemerný vek (roky)	44,7	44,4
Vekové rozmedzie (roky) v čase zaradenia do štúdie	20 - 56	18 - 56
Distribúcia podľa pohlavia (% mužov/% žien)	51,4/48,6	49,2/50,8
Priemerné trvanie/medián trvania ochorenia od stanovenia diagnózy PPSM (roky)	2,9/1,6	2,8/1,3
Priemerné skóre EDSS	4,7	4,7

Kľúčové klinické výsledky a výsledky účinnosti z hľadiska MR nálezov sú prezentované v tabuľke 6 a na grafe 2.

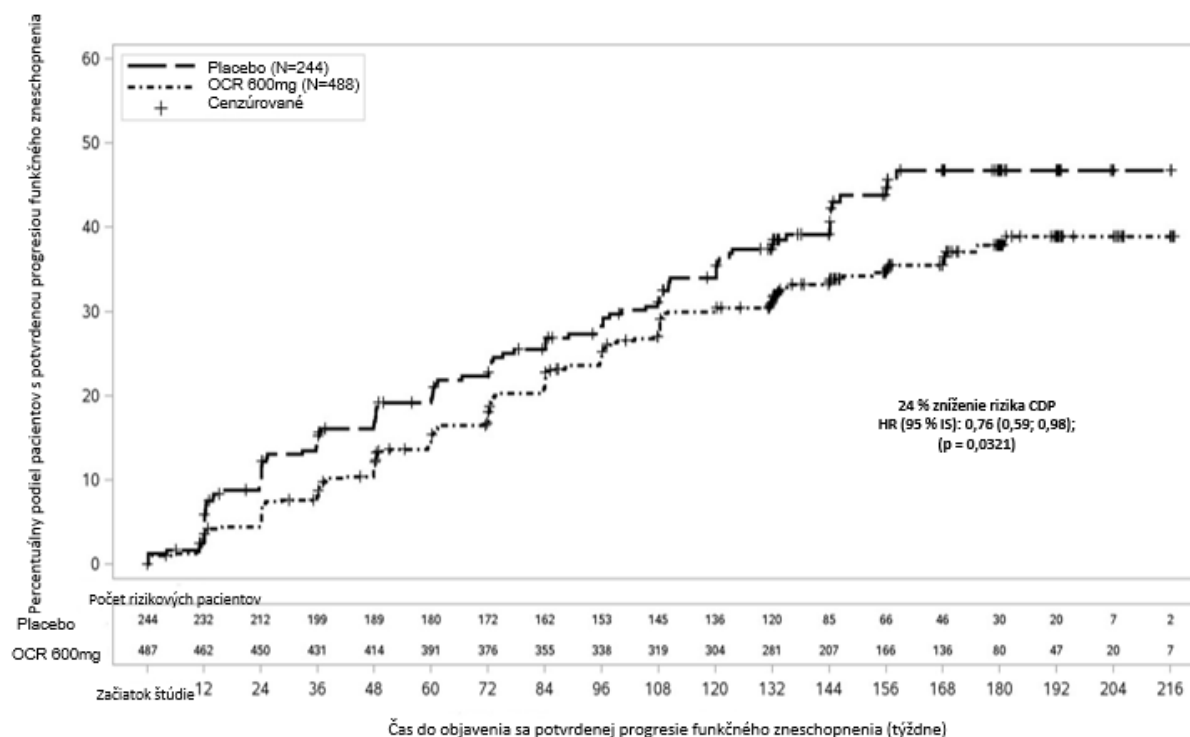
Výsledky tejto štúdie ukazujú, že okrelizumab v porovnaní s placebom významne oddiaľuje progresiu ochorenia a znižuje mieru zhoršenia rýchlosti chôdze.

Tabuľka 6 Kľúčové klinické cieľové ukazovatele a ukazovatele hodnotené pomocou MR v štúdiu WA25046 (PPSM)

	Štúdia č. 3	
	WA25046 (Oratorio)	
Cieľové ukazovatele	okrelizumab 600 mg (n = 488)	placebo (n = 244)
Klinické cieľové ukazovatele		
Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti Percentuálny podiel pacientov s potvrdenou progresiou funkčného zneschopenia pretrvávajúcou 12 týždňov ¹ (primárny cieľový ukazovateľ) Zníženie rizika	30,2 %	34,0 %
	24 % (p = 0,0321)	
Percentuálny podiel pacientov s potvrdenou progresiou funkčného zneschopenia pretrvávajúcou 24 týždňov ¹ Zníženie rizika	28,3 %	32,7 %
	25 % (p = 0,0365)	
Percentuálna zmena (nárast) v čase potrebnom na prejde 25-stopovej (cca 7,62 m) vzdialenosti (<i>Timed 25-Foot Walk</i> - test chôdze na čas) v 120. týždni v porovnaní s východiskovým časom Relatívne zníženie miery nárastu času chôdze	38,9	55,1
	29,4 % (p = 0,0404)	
Cieľové ukazovatele hodnotené pomocou MR		
Percentuálna zmena v objeme T2 hyperintenzívnych lézií v 120. týždni v porovnaní s východiskovým stavom	-3,4	7,4
	(p < 0,0001)	
Percentuálna zmena v objeme mozgu od 24. týždňa do 120. týždňa Relatívne zníženie rýchlosti úbytku objemu mozgu	-0,902	-1,093
	17,5 % (p = 0,0206)	

¹ Definované ako zvýšenie o $\geq 1,0$ bodu v porovnaní s východiskovým skóre EDSS u pacientov s východiskovým skóre 5,5 bodu alebo nižším, alebo o $\geq 0,5$ bodu, keď je východiskové skóre $> 5,5$ bodu; odhad v 120. týždni podľa Kaplan-Meiera.

Graf 2: Kaplanova-Meierova krivka* času do objavenia sa potvrdenej progresie funkčného zneschopenia pretrvávajúcej aspoň 12 týždňov, pričom prvou udalosťou bolo zhoršenie neurologických funkcií vyskytujúce sa počas obdobia dvojito zaslepenej liečby (ITT populácia zo štúdie WA25046)*



* Všetci pacienti v tejto analýze boli sledovaní počas obdobia minimálne 120 týždňov. Primárna analýza je založená na kumulatívnom výskyte všetkých udalostí.

Vopred špecifikovaná analýza primárneho cieľového ukazovateľa v podskupinách, ktorá však nemala dostatočnú štatistickú silu, naznačuje, že pacienti mladšieho veku alebo pacienti s Gd zvýraznenými T1 léziami prítomnými pred začiatkom liečby majú väčší prínos z liečby ako starší pacienti alebo pacienti bez Gd zvýraznených T1 lézií (≤ 45 rokov: HR 0,64 [0,45; 0,92], > 45 rokov: HR 0,88 [0,62; 1,26], prítomnosť Gd zvýraznených T1 lézií pred začiatkom liečby: HR 0,65 [0,40 - 1,06], neprítomnosť Gd zvýraznených T1 lézií pred začiatkom liečby: HR 0,84 [0,62 - 1,13]). Post-hoc analýzy navyše naznačili, že u mladších pacientov s Gd zvýraznenými T1 léziami prítomnými pred začiatkom liečby je efekt liečby lepší (≤ 45 rokov: HR 0,52 [0,27 - 1,00]; ≤ 46 rokov [medián veku v štúdiu WA25046]; HR 0,48 [0,25 - 0,92]; < 51 rokov: HR 0,53 [0,31 - 0,89]).

Post-hoc analýzy sa uskutočnili v predĺženom kontrolovanom období (Extended Controlled Period, ECP), ktoré zahŕňalo dvojito zaslepenú liečbu a dodatočných približne 9 mesiacov kontrolovaného následného sledovania pred pokračovaním v otvorenom predĺžení (Open-Label Extension, OLE) alebo do ukončenia liečby zo štúdie. Podiel pacientov s 24-týždňovou potvrdenou progresiou funkčného zneschopenia (Confirmed Disability Progression, CDP) s EDSS $\geq 7,0$ (24-týždňová CDP s EDSS $\geq 7,0$, čas do potreby invalidného vozíka) bol 9,1 % v skupine s placebom v porovnaní s 4,8 % v skupine s okrelizumabom v 144. týždni, čo malo za následok 47 % zníženie rizika času do potreby invalidného vozíka (HR 0,53; [0,31; 0,92]) počas ECP. Pretože tieto výsledky boli exploračného charakteru a zahŕňali údaje po odslepení, mali by sa interpretovať s opatrnosťou.

Subštúdia kratšej infúzie

Bezpečnosť kratšej (2-hodinovej) infúzie okrelizumabu sa hodnotila v prospektívnej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej paralelnej subštúdiu štúdie MA30143 (Ensemble) v skupine pacientov s relapsujúcou-remitujúcou sklerózou multiplex, ktorí doposiaľ neboli liečení inými liečbami modifikujúcimi ochorenie. Prvá dávka sa podávala ako dve 300 mg infúzie (celkovo

600 mg) s časovým odstupom 14 dní. Pacienti boli ďalej randomizovaní od svojej druhej dávky (dávka 2 až 6) v pomere 1: 1 buď do skupiny s konvenčnou infúziou okrelizumabu, podávanou približne 3,5 hodiny každých 24 týždňov alebo do skupiny s kratšou infúziou okrelizumabu, podávanou približne 2 hodiny každých 24 týždňov. Randomizácia bola stratifikovaná podľa regiónu a dávky, na ktorú boli pacienti prvýkrát randomizovaní.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol podiel pacientov s IRR, ktoré sa vyskytli počas alebo do 24 hodín po prvej randomizovanej infúzii. Primárna analýza sa vykonala, keď bolo randomizovaných 580 pacientov. Podiel pacientov s IRR vyskytujúcimi sa počas alebo do 24 hodín po prvej randomizovanej infúzii bol 24,6 % v skupine s kratšou infúziou, v porovnaní s 23,1 % v skupine s konvenčnou infúziou. Stratifikovaný rozdiel v skupinách bol podobný. Celkovo bola vo všetkých randomizovaných dávkach väčšina IRR mierna alebo stredne ťažká a len dve IRR boli ťažkej intenzity, s jednou ťažkou IRR v každej skupine. Neboli žiadne život ohrozujúce, smrteľné ani závažne IRR.

Imunogenicita

Pacienti v klinických skúšaniach zameraných na SM (WA21092, WA21093 a WA25046) boli vo viacerých časových bodoch (pri zaradení do štúdie a každých 6 mesiacov po začatí liečby počas trvania klinického skúšania) testovaní na prítomnosť protilátok proti lieku (*anti-drug antibodies*, ADA). U 12 z 1 311 (~1 %) pacientov liečených okrelizumabom sa zistila pozitívita ADA vytvorených počas liečby, pričom u 2 z nich sa zistila prítomnosť neutralizujúcich protilátok. Vplyv ADA vytvorených počas liečby na bezpečnosť a účinnosť nie je možné posúdiť vzhľadom na nízky výskyt ADA súvisiacich s okrelizumabom.

Imunizácie

V randomizovanej otvorenej štúdiu u RMS pacientov (N = 102) bolo percento pacientov s pozitívnou odpoveďou na očkovaciu látku proti tetanu 8 týždňov po očkovaní 23,9 % v skupine s okrelizumabom v porovnaní s 54,5 % v kontrolnej skupine (bez liečby modifikujúcej priebeh ochorenia okrem interferónu beta). Geometrický priemer titrov špecifických protilátok proti tetanovému toxoidu po 8 týždňoch bol 3,74 IU/ml v skupine s okrelizumabom a 9,81 IU/ml v kontrolnej skupine. Výskyt pozitívnej odpovede na ≥ 5 sérotypov obsiahnutých v očkovacej látke 23-PPV 4 týždne po očkovaní bol 71,6 % v skupine s okrelizumabom a 100 % v kontrolnej skupine. U pacientov liečených okrelizumabom očkovacia látka (13-PCV) podaná ako posilňovacia dávka 4 týždne po podaní 23-PPV výrazne nezvýšila odpoveď na 12 sérotypov spoločných s 23-PPV. Percento pacientov so séroprotektívnymi titrami protilátok proti piatim kmeňom vírusu chrípky bolo pred očkovaním v rozmedzí 20,0 - 60,0 % u pacientov liečených okrelizumabom a 16,7 - 43,8 % v kontrolnej skupine a 4 týždne po očkovaní bolo v rozmedzí 55,6 - 80,0 % u pacientov liečených okrelizumabom a 75,0 - 97,0 % v kontrolnej skupine. Pozri časti 4.4 a 4.5.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Ocrevusom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie pri liečbe sklerózy multiplex (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika okrelizumabu v štúdiách zameraných na SM bola opísaná pomocou dvojkompartimentového modelu s časovo závislým klírensom a s FK parametrami typickými pre monoklonálnu protilátku typu IgG1.

Celková expozícia (AUC počas 24-týždňového dávkovacieho intervalu) bola identická pri podávaní dvoch 300 mg dávok v štúdiách zameraných na PPSM a jednej 600 mg dávky v štúdiách zameraných na RSM, ako sa očakávalo vzhľadom na to, že sa podávala identická dávka. Plocha pod krivkou (AUC_τ) po 4. dávke 600 mg okrelizumabu bola 3 510 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{deň}$ a priemerná maximálna koncentrácia (C_{max}) bola 212 $\mu\text{g/ml}$ pri RSM (600 mg infúzia) a 141 $\mu\text{g/ml}$ pri PPSM (300 mg infúzie).

Absorpcia

Okrelizumab sa podáva intravenóznou infúziou. Neuskutočnili sa žiadne štúdie s inými spôsobmi podávania.

Distribúcia

Na základe populačného farmakokinetického modelu bol distribučný objem v centrálnom kompartmente odhadnutý na 2,78 l. Distribučný objem v periférnom kompartmente bol odhadnutý na 2,68 l a klírens medzi kompartmentami bol odhadnutý na 0,294 l/deň.

Biotransformácia

Metabolizmus okrelizumabu sa priamo neskúmal, pretože protilátky podliehajú výlučne katabolizmu (t. j. rozpadu na peptidy a aminokyseliny).

Eliminácia

Konštantný klírens bol odhadnutý na 0,17 l/deň a úvodný časovo závislý klírens na 0,0489 l/deň, ktorý klesal s počasom 33 týždňov. Terminálny eliminačný polčas okrelizumabu bol 26 dní.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne štúdie skúmajúce farmakokinetiku okrelizumabu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Staršie osoby

K dispozícii nie sú žiadne štúdie s okrelizumabom zamerané na FK u pacientov vo veku ≥ 55 rokov z dôvodu obmedzených klinických skúseností (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnila sa žiadna oficiálna farmakokinetická štúdia. Pacienti s miernou poruchou funkcie obličiek boli zahrnutí v klinických skúšaníach a u týchto pacientov sa nepozorovala žiadna zmena vo farmakokinetike okrelizumabu. K dispozícii nie sú žiadne FK údaje týkajúce sa pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnila sa žiadna oficiálna farmakokinetická štúdia. Pacienti s miernou poruchou funkcie pečene boli zahrnutí v klinických skúšaníach a u týchto pacientov sa nepozorovala žiadna zmena vo farmakokinetike Ocrevus. K dispozícii nie sú žiadne FK údaje týkajúce sa pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a embryofetálneho vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. S okrelizumabom sa neuskutočnili žiadne štúdie karcinogenity ani mutagenity.

V dvoch štúdiách prenatalného a postnatalného vývoja na opiciach rodu *Cynomolgus* sa podávanie okrelizumabu od 20. dňa gestácie najmenej do pôrodu dávalo do súvislosti s glomerulopatiou, s tvorbou lymfoidných folikulov v kostnej dreni, s lymfoplazmocytoým zápalom obličiek a so

zniženou hmotnosťou semenníkov u potomkov. Dávky podávané zvieracím matkám v týchto štúdiách viedli k maximálnym priemerným koncentráciám v sére (C_{max}), ktoré boli 4,5- až 21-násobne vyššie ako koncentrácie v sére predpokladané v klinickej praxi.

Vyskytlo sa päť prípadov moribundných (umierajúcich) mláďat, pričom jeden z nich sa pripisoval slabosti v dôsledku predčasného narodenia sprevádzanej oportúnnou bakteriálnou infekciou, jeden infekčnej meningoencefalitíde postihujúcej mozoček novorodeného mláďata zvieracej matky trpiacej aktívnou bakteriálnou infekciou (mastitídou) a tri mali dokázanú žltáčku a poškodenie pečene, s podozrením na vírusovú etiológiu, pravdepodobne polyomavírus. Pribeh týchto piatich potvrdených alebo suspektných infekcií mohol byť potenciálne ovplyvnený depléciou B-lymfocytov. U novorodených mláďat zvieracích matiek vystavených okrelizumabu sa v postnatálnej fáze zistilo zníženie populácií B-lymfocytov. Počas obdobia laktácie sa zistili merateľné hladiny okrelizumabu v mlieku (približne 0,2 % z minimálnych rovnovážnych hladín v sére).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Trihydrát octanu sodného (E 262)
Ľadová kyselina octová
Dihydrát trehalózy
Polysorbát 20 (E 432)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nepozorovali sa žiadne inkompatibility medzi týmto liekom a polyvinylchloridovými (PVC) alebo polyolefínovými (PO) vakmi a infúznymi súpravami.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

2 roky

Nariedený roztok na intravenóznou infúziu

Chemická a fyzikálna stabilita pripraveného infúzneho roztoku je preukázaná na 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C a následne na 8 hodín pri izbovej teplote.

Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C a následne na 8 hodín pri izbovej teplote, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

V prípade, že podanie intravenózneho infúzie nie je možné dokončiť v rovnaký deň, zvyšný roztok sa má zlikvidovať.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Injekčné liekovky uchovávajú sa vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml koncentráту v injekčnej liekovke (bezfarebné sklo typu I).

Veľkosť balenia po 1 alebo 2 injekčných liekovkách. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na riedenie

Liek má pripraviť zdravotnícky pracovník s použitím aseptickkej techniky. Injekčnou liekovkou netraste. Na prípravu nariedeného infúzneho roztoku sa má použiť sterilná ihla a injekčná striekačka.

Liek je určený len na jednorazové použitie.

Nepoužívajte koncentrát, ak má zmenenú farbu alebo ak obsahuje cudzorodé častice (pozri časť 3).

Liek sa pred podaním musí nariediť. Roztoky na intravenózne podanie sa pripravujú nariedením koncentrátu v infúznom vaku obsahujúcom izotonický injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (300 mg/250 ml alebo 600 mg/500 ml), na konečnú koncentráciu okrelizumabu približne 1,2 mg/ml.

Nariedený infúzny roztok sa musí podať pomocou infúznej súpravy s 0,2- alebo 0,22-mikrónovým *in-line* filtrom.

Pred začiatkom podávania intravenózneho infúzie má obsah infúzneho vaku dosiahnuť izbovú teplotu.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. januára 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. septembra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZOPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZOPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
Spojené štáty americké

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Ocrevus 300 mg koncentrát na infúzny roztok
okrelizumab

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 300 mg okrelizumabu v 10 ml (30 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Trihydrát octanu sodného
Ladová kyselina octová
Dihydrát trehalózy
Polysorbát 20
Voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok
300 mg/10 ml
1 injekčná liekovka
2 injekčné liekovky

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na intravenózne použitie po riedení
Injekčnou liekovkou netraste

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke

Neuchovávajúce v mrazničke

Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom

Injekčné liekovky uchovávajúce vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1231/001 balenie s 1 injekčnou liekovkou

EU/1/17/1231/002 balenie s 2 injekčnými liekovkami

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Ocrevus 300 mg koncentrát na infúzny roztok
okrelizumab

i.v. po riedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

300 mg/10 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ocrevus 300 mg koncentrát na infúzny roztok okrelizumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Ocrevus a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Ocrevus
3. Ako sa Ocrevus podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ocrevus
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ocrevus a na čo sa používa

Čo je Ocrevus

Ocrevus obsahuje liečivo „okrelizumab“. Je to typ bielkoviny nazývanej „monoklonálna protilátka“. Protilátky účinkujú tak, že sa naviažu na špecifické cieľové látky v tele.

Na čo sa Ocrevus používa

Ocrevus sa používa na liečbu dospelých s :

- relapsujúcimi formami sklerózy multiplex (RSM)
- primárne progresívnou sklerózou multiplex (PPSM) vo včasnom štádiu

Čo je skleróza multiplex

Skleróza multiplex (SM) postihuje centrálny nervový systém, najmä nervy mozgu a miechy. Pri SM imunitný systém (obranný systém tela) nefunguje správne a útočí na ochrannú vrstvu (nazývanú myelínová pošva), ktorá obaľuje výbežky nervových buniek, a spôsobuje zápal. Rozpad myelínovej pošvy bráni správne fungovaniu nervov.

Príznaky SM závisia od toho, ktorá časť centrálného nervového systému je postihnutá, a môžu zahŕňať problémy s chôdzou a s rovnováhou, slabosť, zníženú citlivosť, dvojité videnie a rozmazané videnie, narušenú koordináciu pohybov a problémy s močovým mechúrom.

- **Pri relapsujúcich formách SM** máva pacient opakované ataky príznakov (relapsy). Príznaky sa môžu objaviť náhle v priebehu niekoľkých hodín, alebo nastupujú pomaly počas niekoľkých dní. V období medzi relapsami príznaky vymiznú alebo sa zmiernia, ale poškodenie môže narastať a viesť k trvalej invalidite.
- **Pri primárne progresívnej SM** sa príznaky zvyčajne neustále zhoršujú už od začiatku ochorenia.

Ako Ocrevus účinkuje?

Ocrevus sa naviaže na špecifické B-lymfocyty, čo je druh bielych krviniek, ktoré sú súčasťou imunitného systému a zohrávajú dôležitú úlohu pri SM. Ocrevus sa na tieto špecifické B-lymfocyty zameria a likviduje ich. To vedie k zmierneniu zápalu a útokov na myelínovú pošvu, k zníženiu pravdepodobnosti vzniku relapsu a k spomaleniu progresie (zhoršovania) ochorenia.

- **Pri relapsujúcich formách SM (RSM)** pomáha Ocrevus významne znížiť počet atakov (relapsov) a významne spomaliť progresiu ochorenia. Ocrevus tiež významne zvyšuje pravdepodobnosť, že pacient nebude mať žiadne známky aktivity ochorenia (lézie v mozgu, relapsy a nárast funkčného zneschopenia).
- **Pri primárne progresívnej SM (PPSM)** pomáha Ocrevus spomaliť progresiu ochorenia a znížiť mieru zhoršenia rýchlosti chôdze.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Ocrevus

Ocrevus vám nesmú podať:

- ak ste alergický na okrelizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak v súčasnosti máte infekciu.
- ak vám bolo povedané, že máte vážne problémy s imunitným systémom.
- ak máte rakovinu.

Ak si tým nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám podajú Ocrevus.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako vám začnú podávať Ocrevus, obráťte sa na svojho lekára, ak sa vás týka ktorékoľvek z nasledujúceho. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že vašu liečbu Ocrevusom odloží, alebo môže rozhodnúť, že Ocrevus nemôžete dostať, ak:

- máte **infekciu**. Váš lekár počká, až kým infekcia neustúpi, predtým, ako vám začne podávať Ocrevus.
- ste niekedy mali **hepatitídu B** alebo ste nosičmi vírusu hepatitídy B. Dôvodom je, že lieky ako Ocrevus môžu spôsobiť, že vírus hepatitídy B sa znovu stane aktívnym. Pred začiatkom vašej liečby Ocrevusom váš lekár skontroluje, či ste vystavený riziku vzniku infekcie spôsobenej vírusom hepatitídy B. Pacienti, ktorí mali hepatitídu B alebo ktorí sú nosičmi vírusu hepatitídy B, podstúpia krvné vyšetrenie a lekár ich bude sledovať kvôli možným prejavom infekcie spôsobenej vírusom hepatitídy B.
- máte **rakovinu** alebo ste rakovinu mali v minulosti. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že odloží vašu liečbu Ocrevusom.

Vplyv na imunitný systém

- **Ochorenia, ktoré postihujú imunitný systém:** ak máte ďalšie ochorenie, ktoré postihuje imunitný systém, možno nebudete môcť dostať Ocrevus.
- **Lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém:** ak ste niekedy užívali, teraz užívate alebo plánujete užívať lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém - napríklad chemoterapeutiká, imunosupresíva alebo iné lieky používané na liečbu SM, váš lekár sa môže rozhodnúť, že odloží vašu liečbu Ocrevusom alebo vás môže požiadať, aby ste takéto lieky prestali užívať predtým, ako začnete liečbu Ocrevusom. Viac informácií si pozrite nižšie pod „Iné lieky a Ocrevus“.

Reakcie súvisiace s infúziou

- Reakcie súvisiace s infúziou sú najčastejším vedľajším účinkom liečby Ocrevusom.
- **Ak sa u vás vyskytne akákoľvek reakcia súvisiaca s infúziou, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre** (zoznam reakcií súvisiacich s infúziou si pozrite v časti 4). Reakcie súvisiace s infúziou sa môžu vyskytnúť počas podávania infúzie alebo do 24 hodín po podaní infúzie.
- Aby sa znížilo riziko vzniku reakcie súvisiacej s infúziou, váš lekár vám podá ďalšie lieky pred každou infúziou Ocrevusu (pozrite si časť 3) a budete pozorne sledovaný počas podávania infúzie a aspoň jednu hodinu po podaní infúzie.

Infekcie

- Ak si myslíte, že máte infekciu, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám podajú Ocrevus. Váš lekár počká, až kým infekcia neustúpi, predtým, ako vám podá Ocrevus.
- Počas liečby Ocrevusom sa môžete ľahšie nakaziť infekciami. Dôvodom je, že imunitné bunky, na ktoré sa Ocrevus zameriava, tiež pomáhajú bojovať s infekciou.
- Predtým ako začnete liečbu Ocrevusom a pred podaním ďalších infúzií vás váš lekár môže požiadať, aby ste podstúpili krvné vyšetrenie na zistenie stavu vášho imunitného systému, pretože v prípade vážnych problémov s imunitným systémom sa môžu častejšie vyskytovať infekcie.
- Ak ste liečený Ocrevusom na primárne progresívnu sklerózu multiplex a máte problémy s prehltaním, Ocrevus u vás môže zvýšiť riziko vzniku závažného zápalu pľúc.
- **Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich prejavov infekcie počas liečby alebo po liečbe Ocrevusom, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre:**
 - horúčka alebo triaška
 - kašeľ, ktorý neustupuje
 - herpes (napríklad opar na pere, pásový opar alebo opar na pohlavných orgánoch).
- **Ak si myslíte, že sa vaša SM zhoršuje alebo ak spozorujete akékoľvek nové príznaky, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.** Príčinou môže byť veľmi zriedkavá a život ohrozujúca infekcia mozgu nazývaná „progresívna multifokálna leukoencefalopatia“ (PML), ktorá môže spôsobovať príznaky podobné príznakom SM. PML sa môže vyskytnúť u pacientov, ktorí používajú Ocrevus.
Informujte svojho partnera alebo opatrovateľa o vašej liečbe Ocrevusom. Mohli by si u vás všimnúť ďalšie príznaky PML, napríklad výpadky pamäti, ťažkosti s myslením, ťažkosti s chôdzou, stratu zraku, zmeny v spôsobe, akým hovoríte, ktoré váš lekár možno bude musieť preskúmať.

Očkovanie

- Ak ste nedávno boli zaočkovaný akoukoľvek očkovanou látkou alebo v blízkej budúcnosti môžete byť zaočkovaný akoukoľvek očkovacou látkou, povedzte to svojmu lekárovi.
- V období liečby Ocrevusom by ste nemali byť zaočkovaný živými alebo živými oslabenými očkovacími látkami (napríklad BCG očkovacou látkou proti tuberkulóze alebo očkovacími látkami proti žltej zimnici).
- Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste sa dali zaočkovať očkovacou látkou proti sezónnej chrípke.
- Váš lekár skontroluje, či je u vás potrebné akékoľvek očkovanie predtým, ako začnete liečbu Ocrevusom. Akékoľvek očkovacie látky musia byť podané aspoň 6 týždňov pred začiatkom liečby Ocrevusom.

Deti a dospelí

Ocrevus nie je určený na použitie u detí a dospelých mladších ako 18 rokov. Dôvodom je, že v tejto vekovej skupine sa doteraz neskúmal.

Iné lieky a Ocrevus

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Svojho lekára informujte, najmä ak:

- ste niekedy užívali, teraz užívate alebo plánujete užívať **lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém** - napríklad chemoterapeutiká, imunosupresíva alebo iné lieky používané na liečbu SM. Účinok týchto liekov na imunitný systém by pri súbežnej liečbe Ocrevusom mohol byť príliš silný. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že odloží vašu liečbu Ocrevusom alebo vás môže požiadať, aby ste takéto lieky prestali užívať predtým, ako začnete liečbu Ocrevusom.
- užívate **lieky proti vysokému krvnému tlaku**. Dôvodom je, že Ocrevus môže znížiť krvný tlak. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste lieky proti vysokému krvnému tlaku prestali užívať 12 hodín pred každou infúziou Ocrevusom.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka (alebo si tým nie ste istý), poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám podajú Ocrevus.

Tehotenstvo

- Ak ste tehotná alebo dojdete, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám podajú tento liek. Dôvodom je, že Ocrevus môže prechádzať placentou a môže ovplyvniť vaše dieťa.
- Ak ste tehotná, Ocrevus vám nesmie byť podaný, pokiaľ sa o tom neporadíte so svojím lekárom. Váš lekár zvaží, aký prínos má liečba Ocrevusom pre vás oproti riziku pre vaše dieťa.
- Poradte sa so svojím lekárom predtým, ako dáte zaočkovať vaše dieťa.

Antikoncepcia u žien

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia používať antikoncepciu:

- počas liečby Ocrevusom a
- počas 12 mesiacov po podaní poslednej infúzie Ocrevusom.

Dojčenie

Počas liečby Ocrevusom nedojčíte. Dôvodom je, že Ocrevus môže prechádzať do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je známe, či Ocrevus môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá, používať nástroje alebo obsluhovať stroje. Váš lekár vám povie, či vaša SM môže ovplyvniť vašu schopnosť bezpečne viesť vozidlá, používať nástroje alebo obsluhovať stroje.

Ocrevus obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol **sodíka** (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa Ocrevus podáva

Ocrevus vám podá lekár alebo zdravotná sestra, ktorí majú skúsenosti s použitím tejto liečby. Počas podávania tohto lieku vás budú pozorne sledovať. Je to potrebné pre prípad, že by sa u vás vyskytli akékoľvek vedľajšie účinky. Ocrevus vám budú podávať infúziou (vnútrožilovou infúziou).

Lieky, ktoré dostanete pred podaním Ocrevusu

Pred podaním Ocrevusu dostanete iné lieky, ktoré zabránia vzniku alebo znížia výskyt a závažnosť možných vedľajších účinkov, napríklad reakcií súvisiacich s infúziou (ďalšie informácie o reakciách súvisiacich s infúziou si pozrite v častiach 2 a 4).

Pred každou infúziou dostanete kortikosteroid a antihistaminikum a možno dostanete aj lieky na potlačenie horúčky.

Aké množstvo Ocrevusu vám bude podané a ako často

Bude vám podávaná celková dávka 600 mg Ocrevusu raz za 6 mesiacov.

- Prvá 600 mg dávka Ocrevusu bude podaná prostredníctvom 2 samostatných infúzií (každou infúziou sa podá 300 mg), medzi ktorými bude časový odstup 2 týždňov. Každá infúzia bude trvať približne 2 hodiny 30 minút.
- Ďalšie 600 mg dávky Ocrevusu budú podávané prostredníctvom jednej infúzie. V závislosti od rýchlosti nasledujúcej infúzie bude každá infúzia trvať približne 3 hodiny 30 minút alebo 2 hodiny.

Ako sa Ocrevus podáva

- Ocrevus vám podá lekár alebo zdravotná sestra. Bude sa podávať infúziou do žily (intravenóznou infúziou alebo i.v. infúziou).
- Počas podávania infúzie Ocrevusu a aspoň 1 hodinu po jej podaní budete pozorne sledovaný. Je to potrebné pre prípad, že by sa u vás vyskytli akékoľvek vedľajšie účinky, napríklad reakcie súvisiace s infúziou. Ak sa u vás vyskytne reakcia súvisiaca s infúziou, v závislosti od jej závažnosti sa podávanie infúzie môže spomaliť, dočasne zastaviť alebo úplne ukončiť (informácie o reakciách súvisiacich s infúziou si pozrite v častiach 2 a 4).

Ak vynecháte podanie infúzie Ocrevusu

- Ak vynecháte podanie infúzie Ocrevusu, čo najskôr sa skontaktujte so svojím lekárom, aby ste si dohodli termín jej podania. Nečakajte až do času ďalšej plánovanej infúzie.
- Na dosiahnutie úplného prínosu z liečby Ocrevusom je dôležité, aby ste každú infúziu dostali v čase, keď je plánovaná.

Ak ukončíte liečbu Ocrevusom

- Je dôležité, aby vaša liečba pokračovala, pokiaľ sa vy a váš lekár domnievate, že je pre vás stále prospešná.
- Niektoré vedľajšie účinky môžu súvisieť s nízkym počtom B-lymfocytov. Vedľajšie účinky sa u vás môžu vyskytovať aj po ukončení liečby Ocrevusom, až kým sa vám počet B-lymfocytov nevráti na normálne hodnoty. Počet B-lymfocytov v krvi sa vám postupne zvýši na normálne hodnoty. Môže to trvať šesť mesiacov až dva a pol roka alebo v zriedkavých prípadoch až niekoľko rokov.
- Predtým ako začnete užívať akékoľvek ďalšie lieky, povedzte svojmu lekárovi, kedy ste dostali poslednú infúziu Ocrevusu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Pri liečbe Ocrevusom boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky:

Závažné vedľajšie účinky:

Reakcie súvisiace s infúziou

- Reakcie súvisiace s infúziou sú najčastejším vedľajším účinkom liečby Ocrevusom (sú veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb). Vo väčšine prípadov sú tieto reakcie mierne, ale môže sa vyskytnúť niekoľko závažných reakcií.
- **Ak sa u vás objavia akékoľvek prejavy alebo príznaky reakcie súvisiacej s infúziou počas podávania infúzie alebo do 24 hodín po podaní infúzie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.** Príznaky môžu zahŕňať nasledujúce, ale neobmedzujú sa iba na ne:
 - svrbenie kože
 - vyrážku
 - žihľavku
 - začervenanie kože
 - podráždenie hrdla alebo bolesť v hrdle
 - dýchavičnosť
 - opuch hrdla
 - návaly tepla
 - nízky krvný tlak
 - horúčku
 - pocit únavy
 - bolesť hlavy
 - závraty
 - pocit na vracanie (nauzeu)
 - rýchly tlkot srdca.
- Ak sa u vás vyskytne reakcia súvisiaca s infúziou, budú vám podané lieky na jej liečbu a môže byť potrebné spomaliť alebo zastaviť podávanie infúzie. Keď reakcia vymizne, v podávaní infúzie sa môže pokračovať. Ak je reakcia súvisiaca s infúziou život ohrozujúca, váš lekár natrvalo ukončí vašu liečbu Ocrevusom.

Infekcie

- Počas liečby Ocrevusom sa môžete ľahšie nakaziť infekciami. U pacientov liečených Ocrevusom na SM sa zaznamenali nasledujúce infekcie.
 - **Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)
 - bolesť hrdla a nádcha (infekcia horných dýchacích ciest)
 - chrípka
 - **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)
 - infekcia prinosových dutín
 - bronchitída (zápal priedušiek)
 - herpetická infekcia (opar na pere alebo pásový opar)
 - infekcia žalúdka alebo čriev (gastroenteritída)
 - infekcia dýchacích ciest
 - vírusová infekcia
 - infekcia kože (celulitída)

Niektoré z uvedených infekcií môžu byť závažné.

- **Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich prejavov infekcie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre:**
 - horúčka alebo triaška
 - kašeľ, ktorý neustupuje
 - herpes (napríklad opar na pere, pásový opar alebo opar na pohlavných orgánoch)

Ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- zníženie množstva špecifických bielkovín v krvi (imunoglobulínov), ktoré pomáhajú bojovať s infekciou

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- výtok z oka so svrbením, začervenaním a opuchom (konjunktivitída)
- kašeľ
- nahromadenie hustého hlienu v nose, v hrdle alebo v hrudníku
- nízky počet druhu bielych krviniek (neutropénia)

Neznáme (nie je známe, ako často sa tieto vedľajšie účinky vyskytujú)

- zníženie počtu bielych krviniek, ktoré sa môže vyskytnúť oneskorene

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ocrevus

Ocrevus budú uchovávať zdravotnícki pracovníci v nemocnici alebo na klinike pri dodržiavaní nasledujúcich podmienok:

- Tento liek sa má uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- Tento liek sa nemá používať po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšej škatuľke alebo na označení injekčnej liekovky po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek sa má uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C). Nemá sa uchovávať v mrazničke. Injekčné liekovky sa majú uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Ocrevus sa musí nariediť predtým, ako vám bude podaný. Nariadenie vykoná zdravotnícky pracovník. Odporúča sa, aby sa liek použil ihneď po nariadení. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný zdravotnícky pracovník a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C a následne 8 hodín pri izbovej teplote.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ocrevus obsahuje

- Liečivo je okrelizumab. Každá injekčná liekovka obsahuje 300 mg okrelizumabu v 10 ml, čo zodpovedá koncentrácii 30 mg/ml.
- Ďalšie zložky sú trihydrát octanu sodného (pozri časť 2 „Ocrevus obsahuje sodík“), ľadová kyselina octová, dihydrát trehalózy, polysorbát 20 a voda na injekcie.

Ako vyzerá Ocrevus a obsah balenia

- Ocrevus je číry až mierne opalescenčný a bezfarebný až svetlohnedý roztok.
- Dodáva sa vo forme koncentrátu na infúzny roztok.
- Tento liek sa dodáva v baleniach obsahujúcich 1 alebo 2 injekčné liekovky (každá injekčná liekovka obsahuje 10 ml koncentrátu). Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Ďalšie informácie si prečítajte v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC).

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Dávkovanie

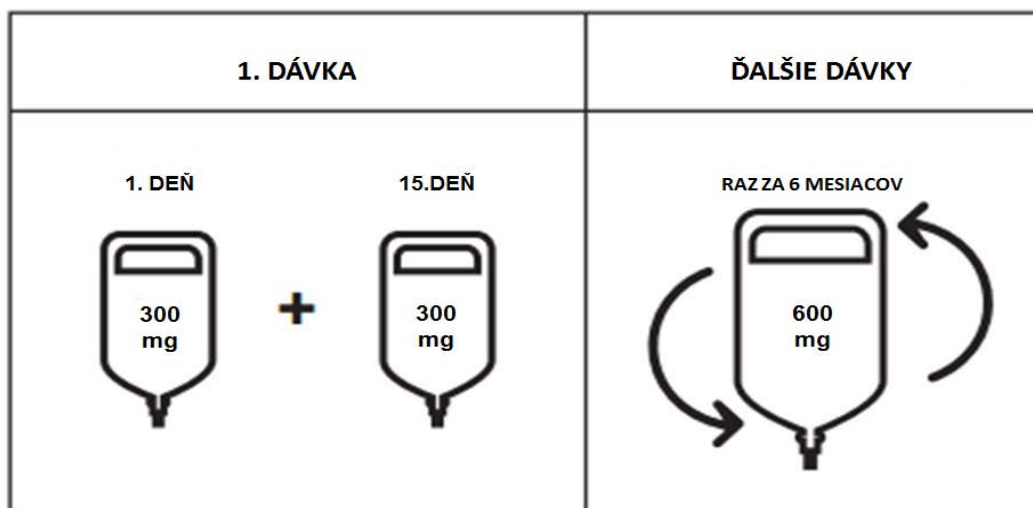
- Úvodná dávka

Úvodná 600 mg dávka sa podá vo forme dvoch samostatných intravenózných infúzií; prvá ako 300 mg infúzia, po ktorej sa o 2 týždne neskôr podá druhá 300 mg infúzia.

- Ďalšie dávky

Ďalšie dávky okrelizumabu sa potom podávajú vo forme jednej 600 mg intravenózne infúzie raz za 6 mesiacov (pozri tabuľku 1). Prvá ďalšia 600 mg dávka sa má podať šesť mesiacov po prvej infúzii úvodnej dávky. Medzi podaním jednotlivých dávok okrelizumabu sa má dodržať minimálne 5-mesačný interval.

Obrázok 1: Dávka a a schéma podávania Ocrevus



Zvládnutie IRR pred infúziou

- Liečbu má začať a viesť skúsený zdravotnícky pracovník, ktorý má prístup k vhodnej podpornej liečbe na zvládnutie ťažkých reakcií, akými sú závažné reakcie súvisiace s infúziou (*infusion-related reactions*, IRR), reakcie z precitlivenosti a/alebo anafylaktické reakcie.
- Premedikácia zameraná na IRR
Nasledujúce dva lieky sa musia podať ako premedikácia pred každou infúziou okrelizumabu, aby sa znížil výskyt a závažnosť IRR:
 - 100 mg metylprednizolónu (alebo ekvivalentu) sa podá intravenózne približne 30 minút pred každou infúziou;
 - antihistaminikum sa podá približne 30 - 60 minút pred každou infúziou;Okrem toho sa tiež môže zväziť premedikácia antipyretikom (napr. paracetamolom) podaným približne 30 - 60 minút pred každou infúziou.
- Počas podávania infúzií sa môže vyskytnúť hypotenzia ako príznak IRR. Preto sa má zväziť vysadenie antihypertenzív 12 hodín pred podaním každej infúzie Ocrevus a počas jej podávania. Pacienti s kongestívnym srdcovým zlyhávaním (triedy III a IV podľa *New York Heart Association*) v anamnéze neboli sledovaní.

Pokyny na riedenie

- Liek má pripraviť zdravotnícky pracovník s použitím aseptického techniky. Injekčnou liekovkou netraste. Na prípravu nariadeného infúzneho roztoku sa má použiť sterilná ihla a injekčná striekačka.
- Liek je určený len na jednorazové použitie.
- Koncentrát môže obsahovať jemné priehľadné a/alebo svetlo rozptyľujúce častice súvisiace so zvýšenou opalescenciou. Nepoužívajte koncentrát, ak má zmenenú farbu alebo ak koncentrát obsahuje cudzorodé častice.
- Liek sa pred podaním musí nariediť. Roztoky na intravenózne podanie sa pripravujú nariadením koncentráta v infúznom vaku, ktorý obsahuje izotonický injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (300 mg/250 ml alebo 600 mg/500 ml), na konečnú koncentráciu okrelizumabu približne 1,2 mg/ml.
- Nariadený infúzny roztok sa musí podať pomocou infúznej súpravy s 0,2- alebo 0,22-mikrónovým *in-line* filtrom.
- Pred začiatkom podávania intravenózne infúzie musí obsah infúzneho vaku dosiahnuť izbovú teplotu, aby sa zabránilo reakcii na infúziu spôsobenej podávaním roztoku s nízkou teplotou.

Spôsob podávania

- Po nariadení sa liečba podáva intravenóznou infúziou cez osobitnú infúznu hadičku.
- Infúzie sa nemajú podávať formou pretlakovej infúzie (tzv. i.v. *push*) ani intravenózne bolusovej injekcie.

Tabuľka 1: Dávka a schéma podávania

		Množstvo okrelizumabu, ktoré sa má podať	Pokyny na podávanie infúzie
Úvodná dávka (600 mg) rozdelená do 2 infúzií	1. infúzia	300 mg v 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Infúziu začnite podávať rýchlosťou 30 ml/hodinu počas 30 minút • Rýchlosť sa môže zvyšovať v prírastkoch o 30 ml/hodinu každých 30 minút do maximálnej rýchlosti 180 ml/hodinu • Každá infúzia sa má podávať počas približne 2,5 hodiny
	2. infúzia (o 2 týždne neskôr)	300 mg v 250 ml	
Ďalšie dávky (600 mg) jedna infúzia raz za 6 mesiacov	Možnosť 1 Infúzia v trvaní približne 3,5 hodiny	600 mg v 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Infúziu začnite podávať rýchlosťou 40 ml/hodinu počas 30 minút • Rýchlosť sa môže zvyšovať v prírastkoch o 40 ml/hodinu každých 30 minút do maximálnej rýchlosti 200 ml/hodinu • Každá infúzia sa má podávať počas približne 3,5 hodiny
	Alebo		
	Možnosť 2 Infúzia v trvaní približne 2 hodiny	600 mg v 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Infúziu začnite podávať rýchlosťou 100 ml/hodinu počas prvých 15 minút • Zvýšte rýchlosť infúzie na 200 ml/hodinu počas ďalších 15 minút • Zvýšte rýchlosť infúzie na 250 ml/hodinu počas ďalších 30 minút • Zvýšte rýchlosť infúzie na 300 ml/hodinu počas zvyšných 60 minút • Každá infúzia sa má podávať počas približne 2 hodín

Zvládnutie IRR počas infúzie a po infúzii

Pacienti majú byť sledovaní počas podávania infúzie a aspoň jednu hodinu po ukončení infúzie.

Počas infúzie

- Úpravy infúzie v prípade IRRs
Pozrite si nasledujúce úpravy infúzie v prípade výskytu IRR počas ktorejkoľvek infúzie.

Život ohrozujúce IRR

Ak sa počas infúzie objavia príznaky život ohrozujúcej alebo zneschopňujúcej IRR, akými sú akútna precitlivosť alebo akútny syndróm respiračnej tiesne, podávanie infúzie sa musí ihneď zastaviť a pacient má dostať vhodnú liečbu. U týchto pacientov sa musí infúzia natrvalo ukončiť (pozri časť 4.3).

Ťažké IRR

Ak sa u pacienta vyskytne ťažká IRR (napr. dyspnoe) alebo súbor príznakov zahŕňajúci návaly tepla, horúčku a bolesť v hrdle, podávanie infúzie sa musí ihneď prerušiť a pacient má dostať symptomatickú liečbu. Infúzia sa má znovu začať podávať až po odznení všetkých príznakov. Úvodná rýchlosť infúzie pri znovuzачatí jej podávania má byť polovičná oproti rýchlosti v čase objavenia sa reakcie. Pri ďalších infúziách nie je potrebná žiadna úprava infúzie, pokiaľ sa u pacienta nevyskytne IRR.

Mierne až stredne ťažké IRR

Ak sa u pacienta vyskytne mierna až stredne ťažká IRR (napr. bolesť hlavy), rýchlosť infúzie sa má znížiť na polovičnú oproti rýchlosti v čase objavenia sa nežiaducej udalosti. Táto znížená rýchlosť sa má udržiavať aspoň 30 minút. Ak je infúzia tolerovaná, jej rýchlosť sa môže zvýšiť na pacientovu úvodnú rýchlosť infúzie. Pri ďalších infúziách nie je potrebná žiadna úprava infúzie, pokiaľ sa u pacienta nevyskytne IRR.

- U pacientov, u ktorých sa vyskytnú závažné pľúcne príznaky, napríklad bronchospazmus alebo exacerbácia astmy, sa musí podávanie infúzie ihneď a natrvalo ukončiť. Po podaní symptomatickej liečby je potrebné pacienta sledovať, až kým pľúcne príznaky neodznejú, pretože po úvodnom zlepšení klinických príznakov môže nasledovať ich zhoršenie
- Môže byť ťažké rozlíšiť príznaky precitlivosti a IRR. Ak počas podávania infúzie vznikne podozrenie na reakciu z precitlivosti, podávanie infúzie sa musí ihneď a natrvalo ukončiť.

Po infúzii

- Pacienti majú byť sledovaní aspoň jednu hodinu po ukončení infúzie kvôli akémukoľvek možnému príznaku IRR.
- Lekári majú upozorniť pacientov, že IRR sa môže vyskytnúť do 24 hodín od podania infúzie.

Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

2 roky

Nariedený roztok na intravenóznou infúziu

- Chemická a fyzikálna stabilita pripraveného infúzneho roztoku je preukázaná na 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C a následne na 8 hodín pri izbovej teplote.
- Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C a následne na 8 hodín pri izbovej teplote, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.
- V prípade, že podanie intravenózne infúzie nie je možné dokončiť v rovnaký deň, zvyšný roztok sa má zlikvidovať.