

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ocrevus 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 300 mg okrelizumabu w 10 ml w stężeniu 30 mg/ml. Końcowe stężenie leku po rozcieńczeniu wynosi około 1,2 mg/ml.

Okrelizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego w technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Roztwór przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnobrazowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ocrevus jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (*ang.* relapsing forms of multiple sclerosis, RMS), z aktywną chorobą, definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Ocrevus jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (*ang.* primary progressive multiple sclerosis, PPMS) ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów mających doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu stanów neurologicznych, posiadających dostęp do odpowiednich środków medycznych niezbędnych w leczeniu ciężkich reakcji, takich jak ciężkie reakcje związane z wlewem (*ang.* infusion related reactions, IRRs).

Premedykacja zapobiegająca reakcjom związanym z wlewem

Przed każdym podaniem okrelizumabu konieczne jest zastosowanie następujących dwóch rodzajów premedykacji, aby zmniejszyć częstotliwość i nasilenie reakcji związanych z wlewem (dalsze kroki mające na celu zmniejszyć występowanie reakcji związanych z wlewem, patrz punkt 4.4):

- 100 mg metyloprednizolonu (lub jego odpowiednika) dożylnie, około 30 minut przed każdym podaniem wlewu;
 - lek antyhistaminowy na około 30-60 minut przed każdym podaniem wlewu;
- Dodatkowo można również rozważyć premedykację lekiem przeciwgorączkowym (np. paracetamolem) na około 30-60 minut przed każdym podaniem wlewu.

Dawkowanie

Dawka początkowa

Początkową dawkę 600 mg podaje się w dwóch oddzielnych wlewach dożylnych; najpierw wlew 300 mg, a 2 tygodnie później drugi wlew 300 mg (patrz Tabela 1).

Kolejne dawki

Kolejne dawki okrelizumabu to pojedynczy wlew dożylny dawki 600 mg podawany co 6 miesięcy (patrz Tabela 1). Pierwszą kolejną dawkę 600 mg należy podać sześć miesięcy po pierwszym wlewie dawki początkowej.

Pomiędzy kolejnymi dawkami okrelizumabu należy zachować odstęp minimum 5 miesięcy.

Dostosowanie podania w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem

Zagrażające życiu reakcje związane z wlewem

Jeżeli w czasie podania wlewu wystąpią objawy świadczące o reakcji związanej z wlewem stanowiącej zagrożenie życia lub powodującej niesprawność, takie jak ostra nadwrażliwość lub zespół ostrej niewydolności oddechowej, podanie należy natychmiast przerwać, a pacjentowi należy zapewnić odpowiednie leczenie. Wlew u tych pacjentów należy zakończyć i nie należy go wznowiać (patrz punkt 4.3).

Ciężkie reakcje związane z wlewem

Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja związana z wlewem (taka jak duszność) lub zespół następujących objawów: zaczerwienienie twarzy, gorączka i ból gardła, należy natychmiast przerwać podanie wlewu oraz zastosować leczenie objawowe. Podanie wlewu należy wznowić dopiero po ustąpieniu wszystkich objawów. Podanie wlewu należy wznowić z szybkością równą połowie szybkości w chwili wystąpienia reakcji. Dostosowywanie podania wlewu nie jest konieczne w przypadku kolejnych nowych podań wlewu, o ile u pacjenta nie wystąpi reakcja związana z wlewem.

Reakcje związane z wlewem o nasileniu łagodnym do umiarkowanego

Jeżeli u pacjenta wystąpi łagodna lub umiarkowana reakcja związana z wlewem (np. bóle głowy), szybkość podania wlewu należy zmniejszyć do połowy szybkości podania wlewu w chwili wystąpienia zdarzenia. Zmniejszona szybkość powinna zostać utrzymana przez przynajmniej 30 minut. W przypadku tolerancji, szybkość podania wlewu można następnie zwiększyć zgodnie z początkową prędkością podania wlewu stosowaną u pacjenta. Dostosowywanie podania wlewu nie jest wymagane w przypadku kolejnych nowych podań wlewu, o ile u pacjenta nie wystąpi reakcja związana z wlewem.

Modyfikacja dawki w trakcie leczenia

Powyższe przykłady przerywania podawania produktu lub zmniejszenia szybkości wlewu (z powodu łagodnych, umiarkowanych lub ciężkich reakcji związanych z wlewem) spowodują zmianę prędkości podania wlewu oraz wydłużą całkowity czas trwania podania wlewu, ale nie zwiększą całkowitej dawki.

Zmniejszanie dawki nie jest zalecane.

Opóźnienie przyjęcia dawki lub pominięcie dawki

W przypadku pominięcia podania wlewu podanie wlewu należy podać tak szybko, jak to możliwe; nie należy czekać do terminu kolejnej zaplanowanej dawki. Pomiędzy dawkami należy zachować odstęp 6 miesięcy (minimum 5 miesięcy) (patrz Tabela 1).

Szczególne populacje pacjentów

Dorośli w wieku powyżej 55 lat i pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie dostępnych ograniczonych danych (patrz punkt 5.1 i punkt 5.2) nie ma potrzeby dostosowywania dawkowania u pacjentów w wieku powyżej 55 lat. Pacjenci włączeni do trwających badań klinicznych kontynuują przyjmowanie dawki 600 mg okrelizumabu co sześć miesięcy po ukończeniu 55 lat i później.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań bezpieczeństwa stosowania i skuteczności okrelizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek byli włączeni do badań klinicznych. Brak doświadczenia u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Okrelizumab jest przeciwciałem monoklonalnym usuwanym na drodze katabolizmu (tj. rozpadu na peptydy i aminokwasy), dlatego dostosowanie dawkowania nie wydaje się konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań bezpieczeństwa stosowania i skuteczności okrelizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby byli włączeni do badań klinicznych. Brak doświadczenia u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Okrelizumab jest przeciwciałem monoklonalnym usuwanym na drodze katabolizmu (a nie metabolizmu wątrobowego), dlatego dostosowanie dawkowania nie wydaje się konieczne w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności okrelizumabu u dzieci i młodzieży wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Po rozcieńczeniu, leczenie jest podawane we wlewie dożylnym przez oddzielną linię infuzyjną. Wlewu nie należy podawać w postaci wstrzyknięcia dożylnego lub bolusa.

Jeśli u pacjenta nie wystąpiła ciężka reakcja związana z wlewem (IRR) podczas żadnego z wcześniejszych wlewów okrelizumabu, kolejne dawki można podać w krótszym (2-godzinnym) wlewie (Tabela 1, Opcja 2).

Tabela 1: Dawkowanie i schemat podawania

		Ilość okrelizumabu, którą należy podać	Wskazówki dotyczące podania wlewu
Dawka początkowa (600 mg) podzielona na 2 wlewy	Wlew 1	300 mg w 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpocząć podanie wlewu z szybkością 30 ml/godzinę przez 30 minut • Szybkość może być zwiększana o 30 ml/godzinę co 30 minut do osiągnięcia wartości maksymalnej 180 ml/godzinę. • Każdy wlew powinien być podawany przez około 2,5 godziny.
	Wlew 2 (2 tygodnie później)	300 mg w 250 ml	
Kolejne dawki (600 mg) pojedynczy wlew raz na 6 miesięcy	Opcja 1 Wlew trwający około 3,5 godziny	600 mg w 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpocząć wlew z szybkością 40 ml/godzinę przez 30 minut. • Szybkość może być zwiększana o 40 ml/godzinę co 30 minut do osiągnięcia wartości maksymalnej 200 ml/godzinę. • Każdy wlew powinien być podawany przez około 3,5 godziny.
	LUB		
	Opcja 2 Wlew trwający około 2 godzin	600 mg w 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpocząć wlew z szybkością 100 ml/godzinę przez pierwsze 15 minut. • Zwiększyć szybkość wlewu do 200 ml/godzinę podczas kolejnych 15 minut • Zwiększyć szybkość wlewu do 250 ml/godzinę podczas kolejnych 30 minut • Zwiększyć szybkość wlewu do 300 ml/godzinę podczas pozostałych 60 minut • Każdy wlew powinien być podawany przez około 2 godziny.

Roztwory do wlewów dożylnych przygotowuje się, rozcieńczając koncentrat w worku infuzyjnym zawierającym roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), do uzyskania końcowego stężenia okrelizumabu wynoszącego około 1,2 mg/ml.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Pacjentów należy monitorować w trakcie podawania wlewu i przez co najmniej jedną godzinę po zakończeniu wlewu (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Trwające aktualnie, czynne zakażenie (patrz punkt 4.4).
- Pacjenci w stanie ciężkiego obniżenia odporności (patrz punkt 4.4).
- Znane, aktywne nowotwory złośliwe (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa oraz numer serii podanego produktu powinny być wyraźnie zapisane w dokumentacji pacjenta.

Reakcje związane z wlewem

Podawanie okrelizumabu wiąże się z występowaniem reakcji związanych z wlewem, które mogą być związane z uwalnianiem cytokin i (lub) innych mediatorów reakcji chemicznych.

Objawy reakcji związanych z wlewem mogą wystąpić w trakcie każdego podania wlewu okrelizumabu, ale częściej zgłaszano je w trakcie pierwszego podania wlewu. Reakcje związane z wlewem mogą wystąpić w ciągu 24 godzin od podania (patrz punkt 4.8). Reakcje tego typu mogą mieć postać świądu, wysypki, pokrzywki, rumienia, podrażnienia gardła, bólu jamy ustnej i gardła, duszności, obrzęku gardła lub krtani, zaczerwienienia twarzy, hipotensji, gorączki, zmęczenia, bólu głowy, zawrotów głowy, nudności, częstoskurczu i anafilaksji.

Przed podaniem wlewu

Postępowanie z ciężkimi reakcjami

Należy zapewnić dostęp do odpowiednich środków i sprzętu niezbędnego w postępowaniu z ciężkimi reakcjami, takimi jak ciężkie reakcje związane z wlewem, reakcje nadwrażliwości i (lub) reakcje anafilaktyczne.

Niedociśnienie

W trakcie podawania wlewu okrelizumabu może wystąpić niedociśnienie tętnicze jako objaw reakcji związanej z wlewem. Dlatego należy rozważyć odstawienie leków przeciwnadciśnieniowych na 12 godzin przed i podczas każdego podania wlewu. Pacjenci z zastoinową niewydolnością serca (klasa III i IV wg New York Heart Association) w wywiadzie, nie brali udziału w badaniach.

Premedykacja

Pacjenci muszą otrzymać premedykację, aby zmniejszyć częstość i nasilenie reakcji związanych z podaniem wlewu (patrz punkt 4.2).

W trakcie podawania wlewu

Należy podjąć następujące kroki u pacjentów, u których wystąpią ciężkie objawy ze strony płuc, takie jak skurcz oskrzeli lub zaostrzenie astmy:

- natychmiast i na stałe zaprzestać podawania wlewu;

- wdrożyć leczenie objawowe ;
- monitorować stan pacjenta aż do ustąpienia objawów ze strony układu oddechowego, ponieważ po początkowej poprawie klinicznej może nastąpić pogorszenie.

Odróżnienie objawów reakcji nadwrażliwości od objawów reakcji związanej z wlewem może być trudne. Jeżeli zachodzi podejrzenie wystąpienia reakcji nadwrażliwości podczas podawania wlewu, należy natychmiast i na stałe przerwać podanie wlewu (patrz „Reakcje nadwrażliwości” poniżej).

Po podaniu wlewu

Pacjentów należy obserwować przez przynajmniej jedną godzinę po zakończeniu podania wlewu w celu wykrycia objawów reakcji związanej z wlewem.

Lekarze powinni ostrzec pacjentów, że reakcja związana z wlewem może wystąpić w ciągu 24 godzin od zakończenia podawania wlewu.

Wskazówki dotyczące dostosowania wlewu w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem, patrz punkt 4.2.

Reakcje nadwrażliwości

Może również wystąpić reakcja nadwrażliwości (ostra reakcja alergiczna na produkt leczniczy). Ostre reakcje nadwrażliwości typu 1 (IgE-zależne) mogą być klinicznie niemożliwe do odróżnienia od objawów reakcji związanych z wlewem.

Reakcja nadwrażliwości może rozwinąć się w trakcie każdego podania wlewu, chociaż zazwyczaj nie występuje w trakcie pierwszego podania wlewu. Jeżeli w trakcie kolejnych podań wystąpią objawy cięższe niż poprzednio lub jeśli wystąpią nowe ciężkie objawy, należy założyć podejrzenie wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Nie należy stosować leczenia u pacjentów ze znaną nadwrażliwością IgE-zależną na okrelizumab (patrz punkt 4.3).

Zakażenie

Podawanie okrelizumabu musi być opóźnione u pacjentów z aktywnym zakażeniem do czasu ustąpienia tego zakażenia.

Zaleca się ocenę stanu układu immunologicznego pacjenta przed podaniem produktu leczniczego, ponieważ pacjenci z ciężkim obniżeniem odporności (np. z limfopenią, neutropenią, hipogammaglobulinemią) nie powinni być leczeni (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Całkowity odsetek pacjentów, u których wystąpiło ciężkie zakażenie był podobny, jak po podaniu produktów porównywanych w badaniu (patrz punkt 4.8). Częstość występowania zakażeń stopnia 4. (zagrożających życiu) i stopnia 5. (śmiertelnych) była niska we wszystkich grupach poddanych leczeniu, jednak w przypadku PPMS częstość występowania zakażeń zagrożających życiu (1,6% w porównaniu z 0,4%) i śmiertelnych (0,6% w porównaniu z 0%) była większa po zastosowaniu okrelizumabu niż placebo. Wszystkie zakażenia zagrożające życiu ustąpiły bez konieczności zaprzestania podawania okrelizumabu.

W PPMS, pacjenci z trudnościami w przetykaniu podlegają wyższemu ryzyku aspiracyjnego zapalenia płuc. Leczenie okrelizumabem może dodatkowo zwiększać ryzyko ciężkiego zapalenia płuc u tych pacjentów. Lekarze powinni podjąć niezwłoczne działania w przypadku pacjentów z objawami zapalenia płuc.

Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Zakażenie wirusem Johna Cunninghama (JCV) powodującym PML obserwowano bardzo rzadko u pacjentów leczonych przeciwciałami anti-CD20, w tym okrelizumabem i było ono przeważnie związane z czynnikami ryzyka (populacja pacjentów np. z limfopenią, w podeszłym wieku, politerapia lekami immunosupresyjnymi).

Lekarze powinni zachować czujność wobec wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawów PML, do których należą wszelkie nowe objawy lub nasilenie już istniejących przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych, ponieważ mogą one przypominać stwardnienie rozsiane.

W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie okrelizumabu. Należy rozważyć przeprowadzenie oceny, w tym wykonanie badania rezonansem magnetycznym (MRI), najlepiej z kontrastem (wynik należy porównać z wynikiem sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku obecności kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) JCV oraz powtarzane badania neurologiczne. Jeżeli rozpoznanie PML zostanie potwierdzone, leczenie należy przerwać i nie wznowiać.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (*ang.* hepatitis B virus – HBV), w niektórych przypadkach prowadząca do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu, była zgłaszana u pacjentów leczonych przeciwciałami anti-CD20.

Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe w kierunku HBV, zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Pacjentów z czynnym wirusem HBV (tj. aktywne zakażenie potwierdzone dodatnimi wynikami badań na obecność antygeny powierzchniowego wirusa HBV (HBsAg) i przeciwciał anti-HB) nie należy leczyć okrelizumabem (patrz punkt 4.3). Pacjentów z dodatnim wynikiem badań serologicznych (tj. ujemny wynik HBsAg i dodatni wynik przeciwciała przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa HBV (HBcAg +), nosiciele HBV (obecność antygeny powierzchniowego, HBsAg+) należy skonsultować przez specjalistów chorób wątroby przed rozpoczęciem leczenia. Pacjentów tych należy monitorować i leczyć zgodnie z lokalnymi standardami medycznymi, aby zapobiec reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Późna neutropenia

Zgłaszano przypadki neutropenii o późnym początku występującej po co najmniej 4 tygodniach od podania ostatniego wlewu okrelizumabu (patrz punkt 4.8). Chociaż niektóre przypadki miały nasilenie stopnia 3. lub 4., większość przypadków była stopnia 1. lub 2. U pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami zakażenia zaleca się oznaczanie liczby granulocytów obojętnochłonnych we krwi.

Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększoną liczbę nowotworów złośliwych (w tym raka piersi) u pacjentów leczonych okrelizumabem, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Zapadalność mieściła się w przedziale wartości przewidywanych dla populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Pacjentów ze znanym aktywnym nowotworem złośliwym nie należy leczyć okrelizumabem (patrz punkt 4.3). Należy dokonać indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych oraz u pacjentów, którzy są aktywnie monitorowani ze względu na ryzyko nawrotu nowotworu złośliwego. Pacjenci powinni poddać się standardowym badaniom przesiewowym w kierunku raka piersi, zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

W kontrolowanym okresie badań klinicznych częstość występowania nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry była niska i nie stwierdzono braku równowagi pomiędzy grupami terapeutycznymi. Wzrost zapadalności obserwowano pomiędzy 3. a 4. rokiem leczenia ze względu na raka podstawnokomórkowego, czego nie obserwowano w kolejnych latach. Zapadalność mieściła się w przedziale wartości przewidywanych dla populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Leczenie pacjentów z ciężkim osłabieniem odporności

Pacjenci w stanie ciężkiego obniżenia odporności nie mogą otrzymywać leczenia do czasu ustąpienia tego stanu (patrz punkt 4.3).

W innych chorobach autoimmunologicznych stosowanie okrelizumabu jednocześnie z lekami immunosupresyjnymi (np. przewlekłe podawanie kortykosteroidów, niebiologicznych i biologicznych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (*ang.* biologic disease-modifying antirheumatic drugs – DMARDs), mykofenolanu mofetylu, cyklofosfamidu, azatiopryny) powodowało zwiększenie przypadków ciężkich zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych. Zakażenia obejmowały m.in. atypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, zapalenia płuc w przebiegu ospy wietrznej, gruźlicę, histoplazmozę. W rzadkich przypadkach niektóre z tych zakażeń były śmiertelne. W analizie eksploracyjnej zidentyfikowano następujące czynniki związane z ryzykiem ciężkich zakażeń: wyższe niż rekomendowane w stwardnieniu rozsianym dawki okrelizumabu, inne choroby współistniejące i przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych/kortykosteroidów.

Nie zaleca się stosowania innych leków immunosupresyjnych w skojarzeniu z okrelizumabem, poza kortykosteroidami w objawowym leczeniu rzutów. Wiedza o tym, czy jednoczesne stosowanie steroidów w objawowym leczeniu rzutów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakażeń w praktyce klinicznej, jest ograniczona. W badaniach rejestracyjnych z zastosowaniem okrelizumabu w stwardnieniu rozsianym podawanie kortykosteroidów w leczeniu rzutu nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem ciężkiego zakażenia.

Rozpoczynając podawanie okrelizumabu po leczeniu immunosupresyjnym lub rozpoczynając leczenie immunosupresyjne po leczeniu okrelizumabem należy wziąć pod uwagę prawdopodobieństwo nakładania się efektów farmakodynamicznych (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność przepisując okrelizumab, biorąc pod uwagę farmakodynamikę innych leków modyfikujących przebieg stwardnienia rozsianego.

Szczepienia

Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa immunizacji szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi po zakończeniu leczenia i podawanie szczepionek zawierających żywe lub żywe atenuowane wirusy nie jest rekomendowane w trakcie leczenia oraz do czasu odnowy limfocytów B. W badaniach klinicznych mediana czasu do odnowy limfocytów B wyniosła 72 tygodnie (patrz punkt 5.1).

W randomizowanym otwartym badaniu pacjenci z RMS byli w stanie zwiększyć odpowiedzi humoralne, choć były one słabsze, na toksoid tężcowy, 23-walentną polisacharydową szczepionkę przeciwko pneumokokom (23-PPV) ze szczepionką przypominającą lub bez niej, neoantym hemocyjaniny (*ang.* keyhole limpet hemocyanin - KLH) i szczepionki przeciwko grypie sezonowej (patrz punkt 4.5 i 5.1).

Zaleca się szczepienie pacjentów leczonych okrelizumabem inaktywowanymi szczepionkami przeciwko grypie sezonowej.

Lekarze powinni sprawdzać status szczepień pacjentów, u których rozważają leczenie okrelizumabem. Pacjenci, którzy wymagają podania szczepionek powinni ukończyć szczepienia przynajmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia.

Narażenie in utero na okrelizumab a szczepienie noworodków i niemowląt szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi

Ze względu na potencjalną deplecję limfocytów B u niemowląt matek, które były narażone na działanie okrelizumabu w okresie ciąży, zaleca się, by szczepienia szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi były opóźnione do czasu powrotu liczby limfocytów B do normy; z tego względu

zaleca się pomiar liczby CD19-dodatnich limfocytów B u noworodków i niemowląt przed szczepieniem.

Zaleca się, by wszystkie szczepienia inne niż szczepienia szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi były podawane zgodnie z lokalnie obowiązującym kalendarzem szczepień oraz należy rozważyć oznaczenie miana odpowiedzi na szczepienie, aby sprawdzić, czy u danej osoby wzrosła ochronna odpowiedź immunologiczna, ponieważ skuteczność szczepienia może być zmniejszona.

Bezpieczeństwo i termin szczepienia należy omówić z lekarzem prowadzącym niemowlę. (patrz punkt 4.6).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji, ponieważ nie przewiduje się wystąpienia żadnych interakcji za pośrednictwem enzymów cytochromu P450, innych enzymów metabolizujących lub transporterów.

Szczepienia

Nie przeprowadzono badań nad bezpieczeństwem immunizacji szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi po zakończeniu leczenia okrelizumabem.

Dostępne są dane o wpływie toksoidu tężcowego, 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom, neoantygenu KLH i szczepionki przeciwko grypie sezonowej na pacjentów przyjmujących okrelizumab (patrz punkt 4.4 i 5.1).

W okresie 2 lat od zakończenia leczenia odsetek pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał przeciwko *S. pneumoniae*, śwince, różyczce i ospie wietrznej był podobny do wartości wyjściowych.

Leki immunosupresyjne

Nie zaleca się stosowania innych terapii immunosupresyjnych jednocześnie z okrelizumabem, z wyjątkiem kortykosteroidów podawanych w objawowym leczeniu rzutów (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować antykoncepcję w trakcie leczenia okrelizumabem oraz przez 12 miesięcy od ostatniego podania wlewu okrelizumabu.

Ciąża

Dane na temat stosowania okrelizumabu u kobiet w ciąży są ograniczone. Okrelizumab jest immunoglobuliną G (IgG). Wiadomo, że IgG przenika przez barierę łożyskową. Należy rozważyć opóźnienie szczepienia szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi noworodków i niemowląt, których matki w trakcie życia płodowego tych dzieci były narażone na okrelizumab. Nie gromadzono danych o liczbie limfocytów B u niemowląt narażonych na działanie okrelizumabu, a potencjalny czas trwania deplecji limfocytów B u noworodków i niemowląt jest nieznan (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki przemijającego zmniejszenia liczby limfocytów B we krwi obwodowej oraz limfocytopenii u niemowląt kobiet poddanych ekspozycji na inne przeciwciała anti-CD20 w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach (toksyczność dla zarodka i płodu) nie wykazały działania teratogennego. Wykryto jednak deplecję limfocytów B w macicy. W badaniach nad rozwojem w okresie przed- i pourodzeniowym obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Należy unikać stosowania okrelizumabu w okresie ciąży, chyba, że potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy okrelizumab lub metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych, toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie okrelizumabu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i niemowląt. Należy doradzić kobietom przerwanie karmienia piersią w czasie leczenia.

Płodność

Dane przedkliniczne nie wykazują wyraźnego ryzyka dla ludzi na podstawie badań płodności samców i samic małp *cynomolgus*.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ocrevus nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najważniejszymi i najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z wlewem (34,3%, 40,1% odpowiednio w RMS i PPMS) oraz zakażenia (58,5%, 72,2% odpowiednio w RMS i PPMS) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 2 poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych. Te działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania. Częstość występowania określano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie układów i narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającą się częstością.

Tabela 2: Działania niepożądane

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardła, grypa	Zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, opryszczka jamy ustnej, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu oddechowego, zakażenie wirusowe, półpasiec, zapalenie spojówek, zapalenie tkanki łącznej	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Neutropenia	Neutropenia o późnym początku ²
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel, nieżyt błony śluzowej nosa	
Badania diagnostyczne	Zmniejszone stężenie immunoglobuliny M we krwi	Zmniejszone stężenie immunoglobuliny G we krwi	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z wlewem ¹		

¹ Patrz opis wybranych działań niepożądanych.

² Obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu - częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z wlewem

W badaniach dotyczących RMS i PPMS objawy reakcji związanych z wlewem obejmowały między innymi: świąd, wysypkę, pokrzywkę, rumień, zaczerwienienie twarzy, niedociśnienie, gorączkę, zmęczenie, ból głowy, zawroty głowy, podrażnienie gardła, ból części ustnej gardła, duszność, obrzęk gardła lub krtani, nudności, częstoskurcz. W badaniach z grupą kontrolną nie obserwowano śmiertelnych reakcji związanych z wlewem. Dodatkowo objawy reakcji związanych z wlewem w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu obejmowały anafilaksję.

W badaniach klinicznych kontrolowanych substancją czynną (RMS) reakcja związana z wlewem była najczęściej występującym działaniem niepożądanym w grupie leczonej okrelizumabem, a całkowita częstość jej występowania wyniosła 34,3% w porównaniu z 9,9% w grupie pacjentów leczonych interferonem beta-1a (infuzja placebo). Częstość występowania reakcji związanych z wlewem była najwyższa w czasie podawania dawki 1., w infuzji 1. (27,5%) i malała w miarę upływu czasu do < 10% podczas podawania dawki 4. Większość reakcji związanych z wlewem w obu grupach leczenia miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Odpowiednio 21,7% i 10,1% pacjentów leczonych okrelizumabem doświadczyło łagodnych i umiarkowanych reakcji związanych z wlewem, u 2,4% pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje związane z wlewem, a u 0,1% pacjentów reakcje związane z wlewem stanowiły zagrożenie życia.

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PPMS) reakcja związana z wlewem była najczęstszym działaniem niepożądanym w grupie leczonej okrelizumabem, a całkowita częstość jej występowania wyniosła 40,1% w porównaniu z 25,5% w grupie placebo. Częstość występowania reakcji związanych z wlewem była najwyższa w czasie podawania dawki 1., w infuzji 1. (27,4%) i malała wraz z podawaniem kolejnych dawek do < 10% przy dawce 4. Większy odsetek pacjentów w każdej grupie doświadczył reakcji związanych z wlewem w trakcie pierwszej infuzji każdej dawki w porównaniu z drugą infuzją tej samej dawki. Większość reakcji związanych z wlewem miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Odpowiednio 26,7% i 11,9% pacjentów leczonych okrelizumabem doświadczyło łagodnych i umiarkowanych reakcji związanych z infuzją, a u 1,4% pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje związane z wlewem. Nie obserwowano reakcji związanych z wlewem zagrażających życiu. Patrz punkt 4.4.

Alternatywny krótszy wlew kolejnych dawek

W badaniu (dodatkowe badanie z krótszym czasem wlewu MA30143) opracowanym w celu scharakteryzowania profilu bezpieczeństwa krótszych (2-godzinnych) wlewów okrelizumabu u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, częstość występowania, nasilenie i rodzaj objawów w przebiegu reakcji związanych z wlewem były spójne z analogicznymi obserwacjami dla wlewów podawanych przez 3,5 godziny (patrz punkt 5.1). Całkowita liczba koniecznych interwencji była niska w obu grupach otrzymujących wlew, jednak więcej interwencji (zmniejszenie prędkości lub czasowe przerwanie wlewu) w ramach postępowania z IRR było koniecznych w grupie otrzymującej krótszy (2-godzinny) wlew w porównaniu z grupą otrzymującą wlew trwający 3,5 godziny (odpowiednio: 8,7% w por. z 4,8%).

Zakażenie

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, u pacjentów z RMS zakażenia wystąpiły u 58,5% pacjentów otrzymujących okrelizumab w porównaniu z 52,5% pacjentów otrzymujących interferon beta 1a. Ciężkie zakażenia wystąpiły u 1,3% pacjentów przyjmujących okrelizumab w porównaniu z 2,9% pacjentów przyjmujących interferon beta-1a. W badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo u pacjentów z PPMS zakażenia wystąpiły u 72,2% pacjentów otrzymujących okrelizumab w porównaniu z 69,9% pacjentów otrzymujących placebo. Poważne zakażenia wystąpiły u 6,2% pacjentów przyjmujących okrelizumab w porównaniu z 6,7% pacjentów przyjmujących placebo. Wszyscy pacjenci przeszli na okrelizumab podczas fazy otwartej w obu badaniach RMS i PPMS. Zwiększenie częstości występowania poważnych zakażeń było obserwowane u pacjentów z RMS pomiędzy 2. a 3. rokiem, ale nie w kolejnych latach. Nie obserwowano takiego zwiększenia u pacjentów z PPMS.

Zakażenia układu oddechowego

Odsetek zakażeń układu oddechowego był wyższy wśród pacjentów przyjmujących okrelizumab niż w grupach pacjentów przyjmujących interferon beta-1a i placebo.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z RMS zakażenie górnych dróg oddechowych wystąpiło u 39,9% pacjentów przyjmujących okrelizumab i u 33,2% pacjentów przyjmujących interferon beta-1a, natomiast zakażenie dolnych dróg oddechowych wystąpiło u 7,5% pacjentów przyjmujących okrelizumab i 5,2% pacjentów przyjmujących interferon beta-1a.

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z PPMS zakażenie górnych dróg oddechowych wystąpiło u 48,8% pacjentów przyjmujących okrelizumab i u 42,7% pacjentów przyjmujących placebo, natomiast zakażenie dolnych dróg oddechowych wystąpiło u 9,9% pacjentów przyjmujących okrelizumab i 9,2% pacjentów przyjmujących placebo.

Zakażenia układu oddechowego zgłaszane u pacjentów leczonych okrelizumabem były głównie łagodne do umiarkowanych (80–90 %).

Opryszczka

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną (RMS) zakażenia wirusem opryszczki były zgłaszane częściej u pacjentów przyjmujących okrelizumab niż u pacjentów

przyjmujących interferon beta-1a i obejmowały one półpasiec (2,1% w porównaniu z 1%), opryszczkę zwykłą (0,7 % w porównaniu z 0,1 %), opryszczkę jamy ustnej (3% w porównaniu z 2,2%), opryszczkę narządów płciowych (0,1% w porównaniu z 0%) i zakażenie wirusem opryszczki (0,1% w porównaniu z 0%). Wszystkie zakażenia miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, oprócz jednego zdarzenia w stopniu 3., zakażenia ustępowały po zastosowaniu standardowego leczenia.

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo (PPMS) wyższy odsetek pacjentów z opryszczką jamy ustnej (2,7% w porównaniu z 0,8%) obserwowano w grupie przyjmującej okrelizumab.

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych

Immunoglobuliny

Leczenie okrelizumabem prowadziło do spadku całkowitego stężenia immunoglobulin w kontrolowanym okresie badań, wynikającego głównie ze spadku miana IgM. Dane z badań klinicznych wykazały związek pomiędzy zmniejszonym stężeniem IgG (a w mniejszym stopniu także IgM lub IgA) a ciężkimi zakażeniami.

Limfocyty

W RMS zmniejszenie liczby limfocytów < DGN (dolnej granicy normy) było obserwowane u 20,7% pacjentów otrzymujących okrelizumab w porównaniu z 32,6% pacjentów leczonych interferonem beta-1a. W PPMS zmniejszenie liczby limfocytów < DGN było obserwowane u 26,3% pacjentów leczonych okrelizumabem w porównaniu z 11,7% pacjentów otrzymujących placebo.

Większość tych spadków zgłaszanych u pacjentów leczonych okrelizumabem miała nasilenie stopnia 1. (< DGN – 800 komórek/mm³) i 2. (pomiędzy 500 a 800 komórek/mm³). U około 1% pacjentów z grupy otrzymującej okrelizumab wystąpiła limfopenia stopnia 3. (pomiędzy 200 a 500 komórek/mm³). U żadnego pacjenta nie zgłoszono limfopenii stopnia 4. (< 200 komórek/mm³).

Podczas epizodów potwierdzonego spadku całkowitej liczby limfocytów u pacjentów leczonych okrelizumabem obserwowano zwiększoną częstość występowania ciężkich zakażeń. Liczba ciężkich zakażeń była zbyt mała, by wyciągnąć jednoznaczne wnioski.

Neutrofile

W okresie leczenia kontrolowanego substancją czynną (RMS) spadek liczby neutrofilów poniżej dolnej granicy normy obserwowano u 14,7% pacjentów leczonych okrelizumabem w porównaniu z 40,9% pacjentów leczonych interferonem beta-1a. W badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo (PPMS) odsetek pacjentów ze zmniejszoną liczbą neutrofilów był wyższy w grupie otrzymującej okrelizumab (12,9%) niż w grupie przyjmującej placebo (10,0%); wśród tych osób neutropenia stopnia 2. lub wyższego występowała u większego odsetka pacjentów (4,3%) z grupy otrzymującej okrelizumab w porównaniu z 1,3% w grupie placebo; u około 1% pacjentów z grupy otrzymującej okrelizumab wystąpiła neutropenia stopnia 4. w porównaniu z 0% w grupie otrzymującej placebo.

Większość przypadków zmniejszenia liczby neutrofilów była przemijająca (zdarzenie obserwowane jednorazowo u danego pacjenta leczonego okrelizumabem) i miała nasilenie stopnia 1. (pomiędzy < DGN a 1500 komórek/mm³) i 2. (pomiędzy 1000 a 1500 komórek/mm³). Ogółem, neutropenia stopnia 3. lub 4. wystąpiła u około 1% pacjentów z grupy leczonej okrelizumabem. Jeden pacjent z neutropenią stopnia 3. (pomiędzy 500 a 1000 komórek/mm³) i jeden pacjent z neutropenią stopnia 4. (< 500 komórek/mm³) wymagał specjalnego leczenia czynnikiem stymulującym wzrost kolonii granulocytów; pacjenci ci kontynuowali leczenie okrelizumabem po tym epizodzie. Neutropenia może wystąpić kilka miesięcy po podaniu okrelizumabu (patrz punkt 4.4).

Inne

Jeden pacjent, który otrzymał okrelizumab w dawce 2000 mg, zmarł z powodu zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (*ang.* systemic inflammatory response syndrome, SIRS) o nieznannej etiologii po wykonaniu badania obrazowego metodą rezonansu magnetycznego (MRI) 12 tygodni po ostatniej infuzji; do wystąpienia SIRS mogła przyczynić się reakcja rzekomoanafilaktyczna na środek kontrastowy z gadolinem stosowany w MRI.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Istnieje ograniczone doświadczenie z badań klinicznych dotyczące podania dawek wyższych niż zatwierdzona dawka dożylna okrelizumabu. Do chwili obecnej najwyższa dawka, jaką badano u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wynosi 2000 mg i została podana w dwóch infuzjach dożylnych po 1000 mg w odstępie 2 tygodni (badanie fazy II nad optymalną dawką w leczeniu RRMS). Działania niepożądane były spójne z profilem bezpieczeństwa stosowania opisanym w rejestracyjnych badaniach klinicznych.

Brak jest swoistego antidotum w przypadku przedawkowania; należy natychmiast przerwać infuzję i obserwować pacjenta pod kątem reakcji związanych z wlewem (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA36.

Mechanizm działania

Okrelizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest selektywnie skierowane przeciwko limfocytom B z ekspresją antygenu CD20.

CD20 jest powierzchniowym antygenem znajdującym się na limfocytach pre-B, dojrzałych limfocytach B i limfocytach B pamięci, który nie podlega ekspresji na limfoidalnych komórkach macierzystych i komórkach plazmatycznych.

Dokładny mechanizm odpowiedzialny za terapeutyczne działanie okrelizumabu w stwardnieniu rozsianym nie jest w pełni wyjaśniony, ale zakłada się, że obejmuje on immunomodulację poprzez zmniejszenie liczby i pogorszenie funkcjonowania limfocytom B z ekspresją antygenu CD20. Po połączeniu się z powierzchnią komórki, okrelizumab wybiórczo usuwa limfocyty B z ekspresją antygenu CD20 w mechanizmie fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (*ang.* antibody-

dependent cellular phagocytosis – ADCP), cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (*ang.* antibody-dependent cellular cytotoxicity – ADCC), cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (*ang.* complement-dependent cytotoxicity – CDC) i apoptozy. Zdolność odnowy limfocytów B i wcześniejszej odporności humoralnej zostają zachowane. Ponadto, odporność wrodzona i całkowita liczba limfocytów T nie są zmienione.

Działanie farmakodynamiczne

Leczenie okrelizumabem prowadzi do szybkiej deplecji limfocytów B CD19+ we krwi w ciągu 14 dni po leczeniu (pierwszy punkt czasowy oceny), co stanowi oczekiwane działanie farmakologiczne. Działanie takie utrzymywało się przez cały okres leczenia. Do ustalenia liczby limfocytów B wykorzystuje się CD19, ponieważ obecność okrelizumabu zaburza rozpoznawanie CD20 w badaniu.

W badaniach III fazy, pomiędzy poszczególnymi dawkami okrelizumabu odnowę limfocytów B (powyżej dolnej granicy normy lub wartości wyjściowych) obserwowano u nie więcej niż 5% pacjentów w przynajmniej jednym punkcie czasowym. Zakres i czas trwania deplecji limfocytów B był spójny w badaniach z udziałem pacjentów z PPMS i RMS.

Najdłuższy okres obserwacji po ostatnim podaniu wlewu (badanie II fazy WA21493, n=51) wskazuje, że mediana czasu do odnowy limfocytów B (powrót do wartości wyjściowych / dolnej granicy normy, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej) wyniosła 72 tygodnie (zakres 27 - 175 tygodni). U 90% wszystkich pacjentów powrót liczby limfocytów B do dolnej granicy normy lub do wartości początkowych nastąpił w ciągu około dwóch i pół roku od podania ostatniej infuzji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rzutowe postacie stwardnienia rozsianego (RMS)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania okrelizumabu oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, podwójnie maskowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną (WA21092 i WA21093), prowadzonych według takiego samego planu, z udziałem pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (według kryteriów McDonalda z 2010 r.) potwierdzoną aktywnością choroby (definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych) w ciągu ostatnich dwóch lat. Plan badania i wyjściową charakterystykę badanej populacji przedstawiono w Tabeli 3.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka badanej populacji były dobrze wyważone w obu grupach leczenia. Pacjenci przyjmujący okrelizumab (Grupa A) otrzymywali dawkę 600 mg co 6 miesięcy (Dawka 1.: 2 wlewy dożylnie po 300 mg, podane w odstępie dwóch tygodni, kolejne dawki podano w pojedynczym wlewie dożylnym 600 mg). Pacjentom w Grupie B podawano interferon beta-1a w dawce 44 µg we wstrzyknięciach podskórnych 3 razy w tygodniu.

Tabela 3: Plan badania, charakterystyka demograficzna i wyjściowa pacjentów.

	Badanie 1		Badanie 2	
Nazwa badania	WA21092 (OPERA I) (n=821)		WA21093 (OPERA II) (n=835)	
Plan badania				
Populacja badania	Pacjenci z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego			
Historia choroby w fazie przesiewowej	Przynajmniej dwa rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat lub jeden rzut w minionym roku; wynik EDSS* pomiędzy 0 a 5,5 włącznie			
Czas trwania badania	2 lata			
Grupy leczenia	Grupa A: Okrelizumab 600 mg Grupa B: interferon beta-1a 44 µg podskórnie (IFN)			
Charakterystyka wyjściowa	Okrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 µg (n=411)	Okrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 µg (n=418)
Średni wiek (lata)	37,1	36,9	37,2	37,4
Zakres wieku (lata) w chwili włączenia do badania	18 - 56	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Rozkład płci (% mężczyzn/% kobiet)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Średni czas/Mediana czasu trwania choroby od rozpoznania (lata)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Pacjenci nieleczeni wcześniej lekami modyfikującymi przebieg choroby (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Średnia liczba rzutów w ostatnim roku	1,31	1,33	1,32	1,34
Odsetek pacjentów ze zmianami w obrazach T1-zależnych wzmacniającymi się po gadolinie	42,5	38,1	39,0	41,4
Średni wynik w skali EDSS*	2,82	2,71	2,73	2,79

* ang. Expanded Disability Status Scale, rozszerzona skala niesprawności ruchowej

** Pacjenci nieleczeni lekiem modyfikującym przebieg choroby (ang. disease-modifying therapy, DMT) w okresie 2 lat przed randomizacją.

W Tabeli 4 i na Rycinie 1 przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i wyniki dotyczące skuteczności widoczne w badaniu rezonansem magnetycznym.

Wyniki omówionych badań wykazują, że okrelizumab istotnie hamuje rzuty choroby, zmniejsza subkliniczną aktywność choroby ocenianą w badaniu rezonansem magnetycznym oraz hamuje postęp choroby w porównaniu z interferonem beta-1a podawanym podskórnie w dawce 44 µg.

Tabela 4: Najważniejsze kliniczne punkty końcowe i punkty końcowe oceniane w MRI w badaniach WA21092 i WA21093 (RMS).

Punkty końcowe	Badanie 1: WA21092 (OPERA I)		Badanie 2: WA21093 (OPERA II)	
	Okrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 µg (n=411)	Okrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 µg (n=418)
Kliniczne punkty końcowe				
Roczny wskaźnik rzutów (ARR) (pierwszorzędowy punkt końcowy) ⁸	0,156	0,292	0,155	0,290
Względna redukcja	46 % (p<0,0001)		47 % (p<0,0001)	
Odsetek pacjentów z 12-tygodniową potwierdzoną progresją niesprawności ³	9,8% Okrelizumab w porównaniu z 15,2% IFN 40% (p=0,0006) ⁷			
Redukcja ryzyka (analiza zbiorcza ¹)				
Redukcja ryzyka (poszczególne badania ²)	43 % (p=0,0139) ⁷		37 % (p=0,0169) ⁷	
Odsetek pacjentów z 24-tygodniową potwierdzoną progresją niesprawności (CDP) ³	7,6% Okrelizumab w porównaniu z 12,0% IFN 40% (p=0,0025) ⁷			
Redukcja ryzyka (analiza zbiorcza ¹)				
Redukcja ryzyka (poszczególne badania ²)	43 % (p=0,0278) ⁷		37 % (p=0,0370) ⁷	
Odsetek pacjentów z przynajmniej 12-tygodniową potwierdzoną poprawą w zakresie niesprawności ⁴	20,7% Okrelizumab w porównaniu z 15,6% IFN			
Względny wzrost (analiza zbiorcza ¹)	33% (p=0,0194)			
Względny wzrost (poszczególne badania ²)	61% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
Odsetek pacjentów bez rzutów choroby po 96 tygodniach ²	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
	(p<0,0001)		(p<0,0001)	
Odsetek pacjentów z brakiem aktywności choroby (NEDA) ⁵	48%	29%	48%	25%
Względny wzrost ²	64% (p<0,0001)		89% (p<0,0001)	
Punkty końcowe mierzone za pomocą MRI				
Średnia liczba zmian w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie na jedno badanie MRI	0,016	0,286	0,021	0,416
Względna redukcja	94% (p<0,0001)		95% (p<0,0001)	
Średnia liczba nowych i (lub) powiększających się zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych na jedno	0,323	1,413	0,325	1,904
Względna redukcja	77% (p<0,0001)		83% (p<0,0001)	
Zmiana procentowa objętości mózgu od tygodnia 24. do tygodnia 96.	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Względna redukcja utraty objętości mózgu	22,8% (p=0,0042) ⁶		14,9% (p=0,0900)	

¹ Dane zebrane prospektywnie z Badania 1 i 2

² Niekonfirmacyjna analiza wartości p; nie jest częścią predefiniowanej hierarchii testowania

³ CDP definiowana jako wzrost o $\geq 1,0$ punkt w stosunku do wyjściowego wyniku w skali EDSS dla pacjentów z wynikiem wyjściowym 5,5 lub niższym, lub $\geq 0,5$, jeżeli wynik wyjściowy jest wyższy niż 5,5, estymatory Kaplana-Meiera w tygodniu 96.

⁴ Definiowany jako spadek o $\geq 1,0$ punkt w stosunku do wyjściowego wyniku w skali EDSS dla pacjentów z wyjściowym wynikiem w skali EDSS ≥ 2 i $\leq 5,5$ lub $\geq 0,5$, gdy wynik wyjściowy wynosi $> 5,5$. Pacjenci z wynikiem wyjściowym < 2 nie zostali uwzględnieni w analizie.

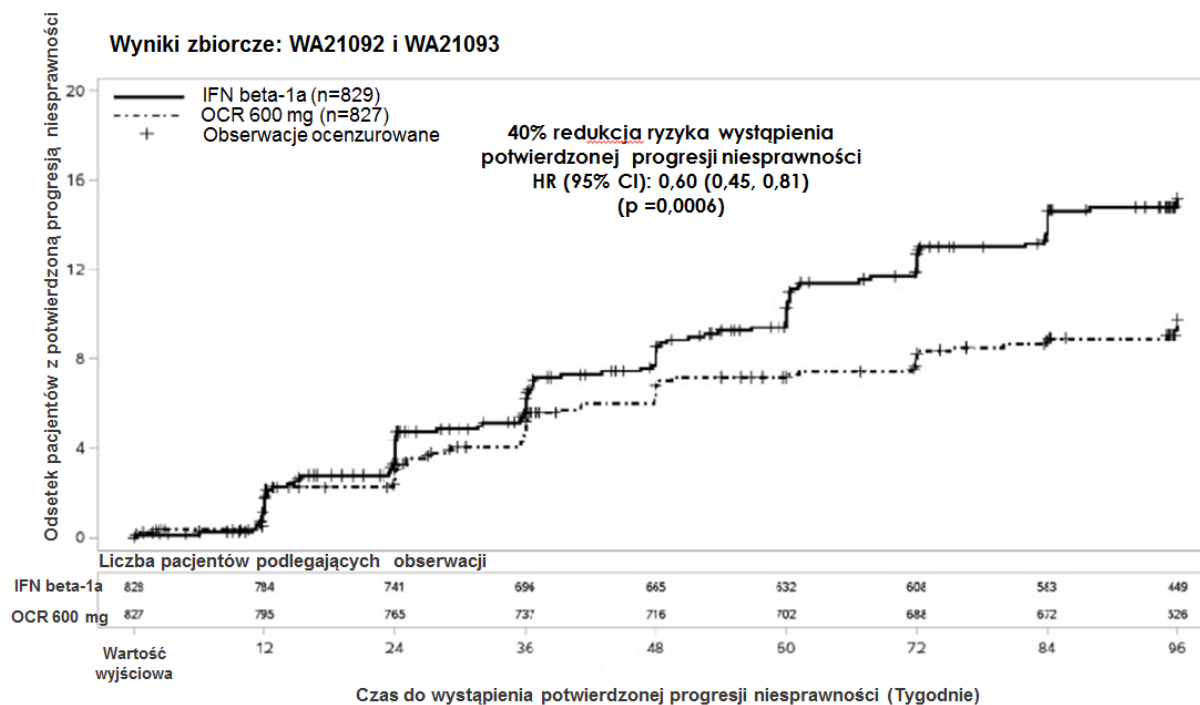
⁵ NEDA definiowany jako brak rzutów zgodnych z definicją w protokole, 12-tygodniowej CDP i wszelkiej aktywność widocznej w badaniu MRI (zmiany w obrazach T1-zależnych podlegających wzmocnieniu po gadolinie bądź nowe lub powiększające się zmiany w obrazach T2-zależnych) w całym 96-tygodniowym okresie leczenia. Wynik analizy eksploracyjnej obejmuje całą populację zgodną z intencją leczenia (*ang.* intent-to-treat, ITT).

⁶ Niekonfirmacyjna wartość p; procedura hierarchicznego testowania zakończona przed osiągnięciem punktu końcowego.

⁷ Log-rank test

⁸ Potwierdzone rzuty (którym towarzyszyła klinicznie istotna zmiana w EDSS).

Rycina 1: Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający czas do początku potwierdzonej progresji niesprawności utrzymującej się przez przynajmniej 12 tygodni, gdy początkowe zdarzenie pogorszenia stanu neurologicznego miało miejsce w trakcie okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby (zbiorcza populacja ITT w badaniach WA21092 i WA21093)*



*Predefiniowana analiza zbiorcza badań WA21092 i WA21093.

Wyniki predefiniowanych analiz zbiorczych czasu do wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności utrzymującej się przez przynajmniej 12 tygodni (40% redukcja ryzyka w grupie leczonej okrelizumabem w porównaniu z interferonem beta-1a (p=0,0006) były w wysokim stopniu spójne z wynikami utrzymującymi się przez przynajmniej 24 tygodnie (40% redukcja ryzyka w grupie leczonej okrelizumabem w porównaniu z interferonem beta-1a, p=0,0025).

Do badań włączano pacjentów z aktywną chorobą. Do populacji badanej należeli zarówno pacjenci nieotrzymujący wcześniej aktywnego leczenia, jak i pacjenci wcześniej leczeni z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie, co definiowano na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych. Analiza populacji pacjentów różniących się wyjściową aktywnością choroby, w tym pacjentów z aktywną i wysoce aktywną chorobą wykazała, że skuteczność okrelizumabu w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów i wskaźnika 12-tygodniowej potwierdzonej progresji niesprawności była spójna z wynikami dla populacji całkowitej.

Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (PPMS)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania okrelizumabu oceniano również w randomizowanym, podwójnie ślepej próbie badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (Badanie WA25046), którzy znajdowali się na wczesnym etapie przebiegu choroby według głównych kryteriów włączenia, tj.: wiek od 18 do 55 lat włącznie; EDSS w chwili przesiewu od 3,0 do 6,5 punktu; czas trwania od pierwszych objawów stwardnienia rozsianego mniej niż 10 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili przesiewu $\leq 5,0$ lub mniej niż 15 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili przesiewu $> 5,0$. W odniesieniu do aktywności choroby, cechy charakterystyczne dla aktywności zapalnej, nawet w postępującej postaci stwardnienia rozsianego, mogą być związane z cechami radiologicznymi (tj. zmiany w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie i (lub) aktywne [nowe lub powiększające się] zmiany T2. Dane uzyskane z MRI należy wykorzystać do potwierdzenia aktywności zapalnej u wszystkich

pacjentów. Pacjenci w wieku ponad 55 lat nie byli badani. Plan badania i charakterystykę wyjściową badanej populacji przedstawiono w Tabeli 5.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka były dobrze wyważone w obu grupach leczenia. MRI głowy wykazywało cechy charakterystyczne dla aktywności zapalnej poprzez zmiany w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie lub zmiany T2.

W trakcie badania fazy 3 z udziałem pacjentów z PPMS pacjentom podawano dawkę 600 mg okrelizumabu co 6 miesięcy w dwóch wlewach po 300 mg w odstępie dwóch tygodni, przez cały czas trwania leczenia. Wlewy dawki 600 mg podawane pacjentom z RMS i wlewy dawki 2 x 300 mg w PPMS wykazywały spójne profile farmakokinetyczne /farmakodynamiczne. Profile reakcji związanej z wlewem dla każdego podania były również podobne, niezależnie od tego, czy dawka 600 mg była podawana jako pojedynczy wlew 600 mg czy jako dwa wlewy po 300 mg w odstępie dwóch tygodni (patrz punkt 4.8 i 5.2), ale z powodu ogólnie większej liczby podań wlewów w schemacie dawkowania 2 x 300 mg, całkowita liczba reakcji związanych z wlewem była wyższa. Dlatego rekomenduje się, aby po podaniu dawki 1. okrelizumabu podawać w pojedynczym wlewie 600 mg (patrz punkt 4.2), aby zmniejszyć całkowitą liczbę podań wlewów (z równoczesnym profilaktycznym podaniem metyloprednizolonu i leku antyhistaminowego) i reakcji związanych z wlewem.

Tabela 5: Plan badania, dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka badania WA25046

Nazwa badania	Badanie WA25046 ORATORIO (n=732)	
Plan badania		
Badana populacja	Pacjenci z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego	
Czas trwania badania	Zależny od zdarzeń (<i>Minimum 120 tygodni i 253 zdarzenia potwierdzonej progresji niesprawności</i>) (<i>Mediana czasu obserwacji: Okrelizumab 3,0 lata, Placebo 2,8 lat</i>)	
Przebieg choroby w fazie przesiewowej	Wiek 18-55 lat, wynik EDSS 3,0 do 6,5	
Grupy leczenia	Grupa A: Okrelizumab 600 mg Grupa B: Placebo, randomizacja 2:1	
Charakterystyka wyjściowa	Okrelizumab 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Średni wiek (lata)	44,7	44,4
Zakres wieku (lata) w momencie włączenia do badania	20 – 56	18 – 56
Rozkład płci (% mężczyzn/% kobiet)	51,4/48,6	49,2/50,8
Średni czas/Mediana czasu trwania choroby od rozpoznania PPMS (lata)	2,9/1,6	2,8/1,3
Średni wynik EDSS	4,7	4,7

Najważniejsze wyniki skuteczności klinicznej i wyniki dotyczące skuteczności obserwowane w badaniu MRI przedstawiono w Tabeli 6 i na Rycinie 2.

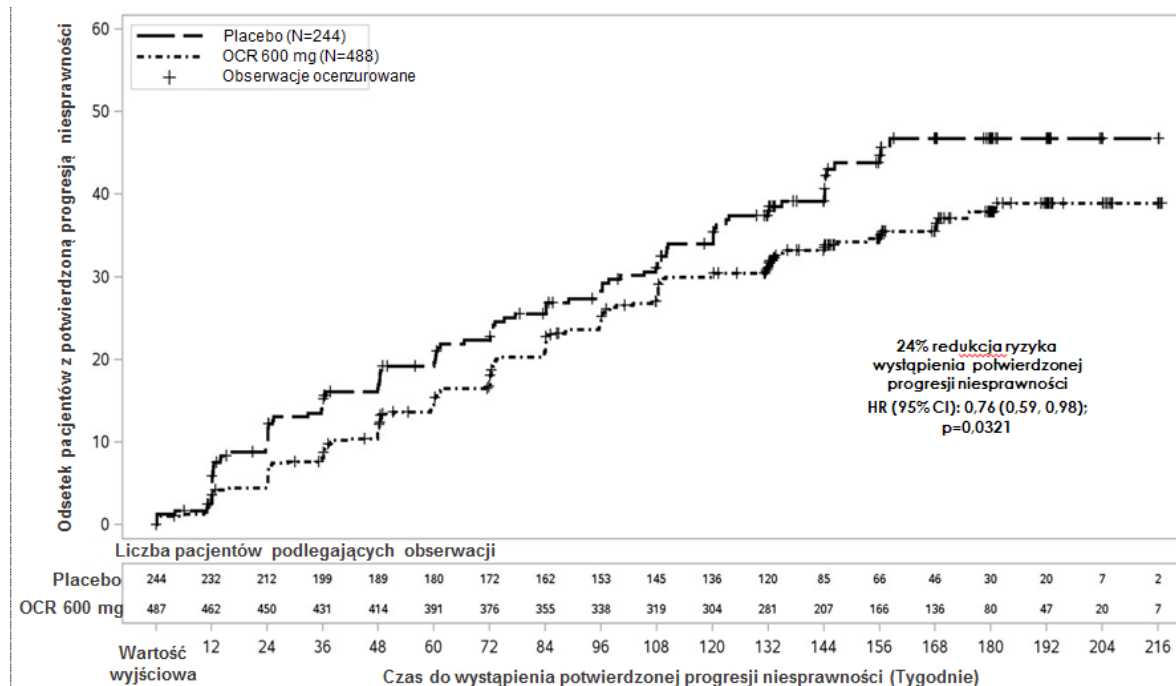
Wyniki badania pokazują, że okrelizumab istotnie opóźnia progresję choroby i zmniejsza pogorszenie szybkości chodzenia w porównaniu z placebo.

Tabela 6: Najważniejsze kliniczne punkty końcowe i punkty końcowe mierzone za pomocą rezonansu magnetycznego w badaniu WA25046 (PPMS).

Punkty końcowe	Badanie 3	
	WA25046 (Oratorio)	
	Okrelizumab 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Kliniczne punkty końcowe		
Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności	30,2%	34,0%
Odsetek pacjentów z 12-tygodniową potwierdzoną progresją niesprawności ¹ (pierwszorzędowy punkt końcowy)	24%	
Redukcja ryzyka	(p=0,0321)	
Odsetek pacjentów z 24-tygodniową potwierdzoną progresją niesprawności ¹	28,3%	32,7%
Redukcja ryzyka	25%	
	(p=0,0365)	
Zmiana procentowa w teście szybkości chodu na odcinku 7,5 m od wartości wyjściowej do tygodnia 120.	38,9	55,1
Względna redukcja szybkości pogorszenia czasu chodzenia	29,4%	
	(p=0,0404)	
Punkty końcowe mierzone za pomocą rezonansu magnetycznego		
Procentowa zmiana objętości zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych, od wartości wyjściowej do tygodnia 120.	-3,4	7,4
	(p<0,0001)	
Procentowa zmiana objętości mózgu od tygodnia 24. do tygodnia 120.	-0,902	-1,093
Względna redukcja szybkości utraty objętości mózgu	17,5%	
	(p=0,0206)	

¹ Definiowany jako wzrost o $\geq 1,0$ punkt od wyjściowego wyniku w skali EDSS u pacjentów z wynikiem wyjściowym wynoszącym 5,5 lub mniej, lub o $\geq 0,5$, jeżeli wynik wyjściowy jest większy niż 5.5, estymatory Kaplana-Meiera w tygodniu 120.

Rycina 2: Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający czas do początku potwierdzonej progresji niesprawności utrzymującego się przez co najmniej 12 tygodni, gdy początkowe zdarzenie pogorszenia stanu neurologicznego miało miejsce w trakcie podwójnie zaślepienego okresu leczenia (populacja ITT w badaniu WA25046)*



* U wszystkich pacjentów w tej analizie okres obserwacji trwał przynajmniej 120 tygodni. Analiza pierwotna została przeprowadzona w oparciu o wszystkie odnotowane zdarzenia.

Analiza predefiniowanych podgrup o nieokreślonej mocy w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego sugeruje, że młodsi pacjenci lub ci ze zmianami w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie odnoszą większą korzyść z leczenia niż pacjenci, którzy są starsi i nie mają zmian w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie ≤ 45 lat: HR 0,64 [0,45; 0,92], >45 lat: HR 0,88 [0,62; 1,26].

Pacjenci ze zmianami w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie w punkcie wyjścia: HR 0,65 [0,40–1,06], pacjenci bez zmian w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie w punkcie wyjścia: HR 0,84 [0,62–1,13].

Ponadto, analizy *post-hoc* sugerują, że młodsi pacjenci ze zmianami w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie w punkcie wyjścia uzyskują lepsze skutki leczenia ≤ 45 lat: HR 0,52 (0,27–1,00); ≤ 46 lat (mediana wieku w badaniu WA25046); HR 0,48 (0,25–0,92); <51 lat: HR 0,53 (0,31–0,89).

Analizy *post-hoc* przeprowadzono w wydłużonym okresie badania z grupą kontrolną (ang. *extended controlled period*, ECP), obejmującym leczenie metodą podwójnie ślepej próby i około 9 dodatkowych miesięcy obserwacji z grupą kontrolną, po których następowała kontynuacja udziału w otwartej fazie przedłużonej badania (ang. *open-label extension*, OLE) lub odstawienie badanego leczenia. Odsetek pacjentów z 24-tygodniową potwierdzoną progresją niesprawności z wynikiem w skali EDSS $\geq 7,0$ (24W-CDP w skali EDSS $\geq 7,0$, czas do poruszania się na wózku inwalidzkim) wyniósł 9,1% w grupie placebo w porównaniu z 4,8% w grupie otrzymującej okrelizumab w tygodniu 144, co spowodowało 47% redukcję ryzyka w odniesieniu do czasu do poruszania się na wózku inwalidzkim (HR 0,53, [0,31; 0,92]) w okresie ECP. Ponieważ wyniki te mają charakter eksploracyjny i obejmują dane po odśledzeniu, należy je interpretować z zachowaniem ostrożności.

Dodatkowe badanie z krótszym czasem wlewu

Bezpieczeństwo stosowania krótszego (2-godzinnego) wlewu okrelizumabu oceniano w prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną, prowadzonym w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby, które było badaniem dodatkowym do badania MA30143 (Ensemble) z udziałem pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, nieotrzymujących wcześniej innych terapii modyfikujących przebieg choroby. Pierwszą dawkę okrelizumabu podano w postaci dwóch wlewów po 300 mg (łącznie 600 mg) w odstępie 14 dni. Nie wcześniej niż od drugiej dawki (dawki 2 do 6) pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej konwencjonalny wlew okrelizumabu trwający około 3,5 godziny co 24 tygodnie lub do grupy otrzymującej krótszy wlew okrelizumabu trwający około 2 godzin co 24 tygodnie. Randomizację poddano stratyfikacji ze względu na region oraz dawkę, przy której pacjenci zostali po raz pierwszy przydzieleni losowo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z reakcjami związanymi z wlewem, które wystąpiły podczas pierwszego po randomizacji wlewu lub w ciągu 24 godzin po jego zakończeniu. Analizę pierwszorzędowną przeprowadzono po randomizacji 580 pacjentów. Odsetek pacjentów z reakcjami związanymi z wlewem, które wystąpiły podczas pierwszego po randomizacji wlewu lub w ciągu 24 godzin po jego zakończeniu wyniósł 24,6% w grupie wlewu o krótszym czasie trwania i 23,1% w grupie wlewu o konwencjonalnym czasie trwania. Różnica między grupami przy stratyfikacji była podobna. Ogółem, dla wszystkich dawek, przy których nastąpiła randomizacja, większość reakcji związanych z wlewem miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, a tylko dwie reakcje związane z wlewem miały nasilenie ciężkie – po jednej ciężkiej reakcji związanej z wlewem w każdej z grup. Nie odnotowano zagrażających życiu, śmiertelnych lub ciężkich reakcji związanych z wlewem.

Immunogenność

Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym (badania WA21092, WA21093 i WA25046) byli badani w wielu punktach czasowych (przed rozpoczęciem leczenia i co 6 miesięcy po zakończeniu leczenia przez cały czas trwania badania) na obecność przeciwciał przeciwelekowych. U 12 spośród 1311 (~1%) pacjentów leczonych okrelizumabem odnotowano dodatni wynik obecności przeciwciał przeciwelekowych występujących podczas leczenia, z czego u dwóch pacjentów badania wykazały obecność przeciwciał neutralizujących. Nie można ocenić wpływu przeciwciał przeciwelekowych występujących podczas leczenia na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność z powodu małej częstości występowania przeciwciał przeciwelekowych związanych ze stosowaniem okrelizumabu.

Szczepienia

W randomizowanym, otwartym badaniu z udziałem pacjentów z RMS (n=102), odsetek pacjentów z pozytywną odpowiedzią na szczepionkę przeciwko tężcowi po 8 tygodniach od szczepienia wyniósł 23,9% w grupie okrelizumabu w porównaniu z 54,5% w grupie kontrolnej (nieotrzymującej terapii modyfikującej przebieg choroby, z wyjątkiem interferonu beta). Średnia geometryczna mian przeciwciał przeciwko toksoidowi tężcowemu po 8 tygodniach wyniosła odpowiednio 3,74 i 9,81 IU/ml. Pozytywna odpowiedź na ≥ 5 serotypów w 23-PPV po 4 tygodniach od szczepienia wyniosła 71,6% w grupie okrelizumabu i 100% w grupie kontrolnej. U pacjentów leczonych okrelizumabem szczepionka przypominająca (13-PCV) podana 4 tygodnie po 23-PPV nie zwiększyła znacząco odpowiedzi na 12 serotypów wspólnych z 23-PPV. Odsetek pacjentów z seroprotekcyjnymi mianami przeciwciał przeciwko pięciu szczepom grypy wahał się w zakresie od 20,0-60,0% i 16,7-43,8% przed szczepieniem, a 4 tygodnie po szczepieniu odpowiednio od 55,6-80,0% u pacjentów leczonych okrelizumabem i 75,0-97,0% w grupie kontrolnej. Patrz punkt 4.4 i 4.5.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ocrevus w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu stwardnienia rozsianego. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę okrelizumabu w badaniach nad stwardnieniem rozsianym opisano za pomocą modelu dwukompartamentowego, z klirensiem zależnym od czasu i parametrami farmakokinetycznymi typowymi dla przeciwciała monoklonalnego IgG1.

Ekspozycja całkowita (AUC w 24-tygodniowym przedziale dawkowania) była identyczna w przypadku dawki 2 x 300 mg stosowanej w PPMS i dawki 1 x 600 mg w badaniach z RMS, co było spodziewane biorąc pod uwagę fakt, że podano taką samą dawkę. Pole pod krzywą (*ang.* area under the curve, AUC_τ) po podaniu czwartej dawki 600 mg okrelizumabu wyniosło 3510 µg/ml•doba, a średnie stężenie maksymalne (*ang.* maximum concentration, C_{max}) wyniosło 212 µg/ml w RMS (infuzja 600 mg) i 141 µg/ml w PPMS (infuzje 300 mg).

Wchłanianie

Okrelizumab jest podawany we wlewie dożylnym. Nie przeprowadzono badań nad innymi drogami podania.

Dystrybucja

Na podstawie farmakokinetyki populacyjnej, szacowana objętość dystrybucji kompartmentu centralnego wyniosła 2,78 l. Objętość dystrybucji kompartmentu obwodowego i klirens między kompartmentami oszacowano na 2,68 l i 0,294 l/dobę.

Metabolizm

Nie przeprowadzono bezpośrednich badań metabolizmu okrelizumabu, ponieważ przeciwciała są usuwane głównie na drodze przemian katabolicznych (tj. rozpadu na peptydy i aminokwasy).

Eliminacja

Stały klirens oszacowano na 0,17 l/dobę, a początkowy klirens zależny od czasu na 0,0489 l/dobę i zmniejszał się on z okresem półtrwania wynoszącym 33 tygodnie. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji okrelizumabu wyniósł 26 dni.

Szczególne populacje pacjentów

Populacja pediatryczna

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki okrelizumabu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specjalnych badań właściwości farmakokinetycznych okrelizumabu u pacjentów w wieku ≥ 55 lat z uwagi na ograniczone doświadczenie kliniczne (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań właściwości farmakokinetycznych. Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek byli włączani do badań klinicznych i nie obserwowano zmian w farmakokinetyce okrelizumabu u tych pacjentów. Brak jest dostępnych danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań właściwości farmakokinetycznych. Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby byli włączani do badań klinicznych i nie obserwowano zmian w farmakokinetyce u tych pacjentów. Brak jest dostępnych danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań rakotwórczego i mutagennego działania okrelizumabu.

W dwóch badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowego u małp *cynomolgus* podawanie okrelizumabu od 20 dnia ciąży co najmniej do porodu wiązało się z występowaniem glomerulopatii, powstawaniem grudek chłonnych w szpiku kostnym, limfoplazmatycznym zapaleniem nerek oraz zmniejszoną masą jąder u potomstwa. Dawki podawane samicom w tych badaniach sprawiły, że maksymalne średnie stężenie w surowicy (C_{max}) było 4,5- do 21-krotnie wyższe niż analogiczne stężenie przewidywane w warunkach klinicznych.

Zaobserwowano pięć przypadków stanu agonalnego noworodków: jeden przypisywany osłabieniu z powodu przedwczesnych narodzin i towarzyszącego mu oportunistycznego zakażenia bakteryjnego, jeden z powodu zakaźnego zapalenia opon mózgowych i mózgu z zajęciem mózdzku nowonarodzonego osobnika pochodzącego od matki z aktywnym zakażeniem (zapalenie sutka) i trzy z potwierdzeniem żółtaczki i uszkodzenia wątroby, z podejrzeniem etiologii wirusowej, prawdopodobnie poliomawirus. Na przebieg tych pięciu potwierdzonych lub podejrzewanych zakażeń mogła potencjalnie wpłynąć deplecja limfocytów B. U nowonarodzonego potomstwa samic narażonych na okrelizumab zauważono zmniejszoną populację limfocytów B w okresie pourodzeniowym. Mierzalne stężenie okrelizumabu wykrywano w mleku (około 0,2% najniższego stężenia w surowicy w stanie stacjonarnym) w okresie laktacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan trójwodny (E 262)
Kwas octowy lodowaty
Trehaloza dwuwodna
Polisorbat 20 (E 432)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie obserwowano niezgodności pomiędzy tym produktem leczniczym a workami infuzyjnymi i zestawami do wlewu dożylnego wykonanymi z polichlorku winylu (PVC) lub poliolefiny (PO).

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem produktów leczniczych wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

2 lata

Rozcieńczony roztwór do wlewu dożylnego

Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2-8°C, a następnie przez 8 godzin w temperaturze pokojowej.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do wlewu należy natychmiast zużyć. Jeśli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty za czas i warunki przechowywania produktu przed jego użyciem odpowiada użytkownik i zazwyczaj nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2-8°C, a następnie 8 godzin w temperaturze pokojowej, chyba, że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych, zwalidowanych warunkach aseptycznych.

W przypadku, gdy infuzja dożylna nie może być ukończona tego samego dnia, pozostałość roztworu należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Fiolki należy przechowywać w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml koncentratu w fiolce (bezbarwne szkło typu I).

Opakowanie zawiera 1 lub 2 fiolki. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja rozcieńczania

Produkt leczniczy powinien być przygotowywany przez osobę z fachowego personelu medycznego w sposób zapewniający aseptyczność. Nie wstrząsać fiolką. Do przygotowania rozcieńzonego roztworu do wlewu należy użyć jałowej igły i strzykawki.

Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

Nie używać koncentratu, jeśli jest on przebarwiony lub jeśli koncentrat zawiera cząstki stałe (patrz punkt 3).

Produkt leczniczy wymaga rozcieńczenia przed podaniem. Roztwory produktu leczniczego przeznaczone do podania dożylnego przygotowuje się przez rozcieńczenie koncentratu w worku infuzyjnym zawierającym izotoniczny roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (300 mg / 250 ml lub 600 mg / 500 ml), aby uzyskać docelowe stężenie okrelizumabu wynoszące około 1,2 mg/ml.

Rozcieńczony roztwór do wlewu należy podać za pomocą zestawu do infuzji wyposażonego w filtr przepływowy o średnicy porów 0,2 lub 0,22 µm.

Przed rozpoczęciem wlewu dożylnego zawartość worka infuzyjnego powinna osiągnąć temperaturę pokojową.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 stycznia 2018
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21 września 2022

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.