Zkrácená informace o přípravku Ocrevus 300 mg koncentrát pro infuzní roztok a Ocrevus 920 mg injekční roztok
Účinná látka: okrelizumab. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů a pediatrických pacientů ve věku 10 let a starších s relabujícími formami roztroušené sklerózy s aktivním onemocněním definovaným klinicky nebo pomocí zobrazovacích metod. Léčba dospělých pacientů s časnou primárně progresivní roztroušenou sklerózou, s ohledem na délku trvání onemocnění, stupeň disability a zobrazovacími metodami prokázanou zánětlivou aktivitu. **Dávkování a způsob podání:** Koncentrát 300 mg pro infuzní roztok a intravenózní podání (i.v.): Úvodní dávka se rozděluje na dvě samostatné infuze v odstupu 2 týdnů: dospělí a pediatričtí pacienti s hmotností ≥35 kg 2×300mg infuze (tj. dávka celkem 600 mg), pediatričtí pacienti s hmotností <35 kg 2×150mg infuze (tj. dávka celkem 300 mg). Následné dávky se podávají jako jedna intravenózní infuze jednou za 6 měsíců: dospělí a pediatričtí pacienti s hmotností ≥35 kg 600mg infuze, pediatričtí pacienti s hmotností <35 kg 300mg infuze. Další podrobnosti naleznete v SPC. Injekční roztok 920 mg okrelizumabu ve 23 ml s rekombinantní lidskou hyaluronidázou (rHuPH20) pro subkutánní podání (s.c.): 920 mg podávaných každých 6 měsíců subkutánní injekcí v oblasti břicha po dobu přibližně 10 minut. Úvodní dávku není třeba dělit do více podání. Pediatričtí pacienti mohou být léčeni pouze i.v. formou okrelizumabu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, současná aktivní infekce, pacienti v závážném imunokompromitovaném stavu, známé aktivní maligní onemocnění. **Upozornění:** Při podávání se mohou vyskytnout reakce související s infuzí u i.v. podání (IRR) nebo reakce na injekci u s.c. podání (IR). Příznaky mohu nastat v průběhu jakéhokoliv podání, ale nejčastěji během prvního podání a v průběhu 24 hodin od podání. U i.v. podání nejčastěji IRR jako je pruritus, vyrážka, urtika, erytém, iritace hrdla, bolest orofaryngu, dyspnoe, faryngeální nebo laryngeální edém, zrudnutí, hypotenze, horečka, únava, bolest hlavy, závrať, nauzea, tachykardie a anafylaxe. U s.c. podání nejčastěji IR v místě vpichu jako je erytém, bolest, otok a pruritus. Nejčastější systémové IR byly bolest hlavy a nauzea. Hypersenzitivní reakce se mohou u obou lékových forem projevit v průběhu jakéhokoliv podání, ale typicky ne v průběhu prvního podání. U následných podání se mohou objevit závažnější, nebo nové závažné příznaky. Pacienti se známou IgE zprostředkovanou hypersenzitivitou na okrelizumab nebo kteroukoliv pomocnou látku nesmějí být tímto přípravkem léčeni. Infekce: okrelizumab nesmí být podáván při aktivní infekci a až do jejího odeznění. Těžce imunokompromitovaní pacienti by neměli být tímto přípravkem léčeni. Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) byla velmi vzácně pozorována u pacientů léčených anti-CD20 včetně okrelizumabu, a většinou souvisí s dalšími rizikovými faktory. Lékaři musí věnovat pozornost časným známkám a příznakům PML. Pokud existuje podezření na PML, musí být ukončeno podávání okrelizumabu. Reaktivace viru hepatitidy B (HBV) již byla při léčbě anti-CD20 hlášena a měla v některých případech za následek fulminantní hepatitidu, jaterní selhání a smrt. Před zahájením léčby musí být proveden standardní screening HBV. Aktivní HBV je kontraindikací léčby. Případy pozdní neutropenie byly hlášeny u s.c. formy nejméně 4 týdny po podání, většinou st. 1 a 2, v několika případech i st. 3 a 4. Při podezření na infekci je doporučeno sledování hodnot neutrofilů v krvi. Známá aktivní malignita je kontraindikací léčby. Léčba závažně imunokompromitovaných pacientů nesmí být započata, dokud se stav nevyřeší. Očkování živými nebo atenuovanými vakcínami se v průběhu léčby a přetrvávajícím sníženém počtu B-lymfocytů nedoporučuje. Další podrobnosti ohledně očkování naleznete v SPC. Polékové poškození jater včetně závažných a život ohrožujících případů bylo pozorováno v období po uvedení přípravku na trh. Známky poškození jater se objevily v rozmezí několika dnů až měsíců po podání první dávky. Testy jaterních funkcí mají být provedeny před zahájením léčby okrelizumabem (i.v./s.c.) a před druhou úvodní infuzí. Pacienti mají být během léčby sledováni na přítomnost známek a příznaků jakéhokoliv poškození jater. Pokud je potvrzeno poškození jater, podávání okrelizumabu musí být ukončeno a nesmí se v něm pokračovat bez prokázání alternativní etiologie. **Lékové interakce** se nepředpokládají, protože okrelizumab se z oběhu odstraňuje katabolismem. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí používat antikoncepci během léčby přípravkem a 4 měsíce po posledním podání. Okrelizumab může být během kojení používán již pár dní po porodu. **Nežádoucí účinky** byly nejčastěji hlášeny jako IRR, IR, infekce (horních cest dýchacích, covid-19 a související pneumonie, chřipka, nazofaryngitida) a snížené koncentrace IgM v krvi. Bezpečnostní profil dospělých a pediatrických pacientů je obdobný. **Podmínky uchovávání:** Lahvičky uchovávejte v chladničce (2°C–8°C), chraňte před mrazem a světlem. **Balení přípravku:** 10 ml koncentrátu (i.v. podání) a 23 ml injekčního roztoku (s.c. podání) v bezbarvé skleněné injekční lahvičce. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Grenzach - Wyhlen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/17/1231/001–3. **Datum první registrace:** 8.1.2018. **Datum vytvoření textu Zkrácené informace o přípravku:** 15.10.2026, aktuální verze SPC je dostupná na www.sukl.cz a www.roche.cz/cs/produkty-vpois.html.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku Ocrevus. Podrobné informace k dispozici na www.ema.europa.eu, případně na adrese Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111.

M-CZ-00005976

Nově i.v. forma pro děti od 10 let

Mohu žít svůj život.
Uvidíme se za 6 měsíců!

OCREVUS®
okrelizumab
subkutánní injekce

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ocrevus 300 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 300 mg okrelizumabu v 10 ml o koncentraci 30 mg/ml. Výsledná koncentrace léčivého přípravku po naředění je přibližně 0,6 mg/ml nebo 1,2 mg/ml (viz bod 6.6).

Okrelizumab je humanizovaná monoklonální protilátka vyrobená v ovariálních buňkách křečíka čínského pomocí technologie rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý až mírně opalizující a bezbarvý až slabě nahnědlý roztok s pH přibližně 5,3 a osmolalitou přibližně 161 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ocrevus je indikován k léčbě dospělých pacientů a pediatrických pacientů ve věku 10 let a starších s relabujícími formami roztroušené sklerózy (RRS) s aktivním onemocněním definovaným klinicky nebo pomocí zobrazovacích metod (viz bod 5.1).

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Premedikace kvůli reakcím souvisejícím s infuzí

Před každou infuzí okrelizumabu se musí v rámci premedikace podat dva následující uvedené přípravky z důvodu snížení četnosti a závažnosti IRR (viz další kroky ke snížení IRR v bodě 4.4) (tabulka 1):

- methylprednisolon (nebo jeho ekvivalent) intravenózně
- antihistaminikum

Dále je možné před každou infuzí zvážit premedikaci antipyretikem (např. paracetamol).

Tabulka 1 Premedikace před intravenózní infuzí přípravku Ocrevus

Premedikace	Načasování
Methylprednisolon intravenózně (nebo ekvivalent)	přibližně 30 minut před intravenózní infuzí přípravku Ocrevus

Premedikace	Načasování
Antihistaminikum (např. difenhydramin)	přibližně 30–60 minut před intravenózní infuzí přípravku Ocrevus
Lze zvážit antipyretikum (např. acetaminofen/paracetamol)	přibližně 30–60 minut před intravenózní infuzí přípravku Ocrevus

Dávkování

Úvodní dávka

U dospělých se úvodní 600mg dávka podává jako dvě samostatné intravenózní infuze; první jako 300mg infuze, následovaná po dvou týdnech druhou 300mg infuzí (viz tabulka 2).

U pediatrických pacientů (ve věku 10 let a starších) se úvodní dávka podává podle tělesné hmotnosti pacienta (viz tabulka 3):
- Pediatričtí pacienti s tělesnou hmotností nižší než 35 kg: úvodní 300mg dávka se podává jako dvě samostatné intravenózní infuze: první jako 150mg infuze, následovaná o 2 týdny později druhou 150mg infuzí.
- Pediatričtí pacienti s tělesnou hmotností 35 kg nebo vyšší: úvodní 600mg dávka se podává jako dvě samostatné intravenózní infuze: první jako 300mg infuze, následovaná o 2 týdny později druhou 300mg infuzí.

Následné dávky

U dospělých pacientů se poté následné dávky okrelizumabu podávají v podobě jednorázové 600mg intravenózní infuze jednou za 6 měsíců (viz tabulka 2).

U pediatrických pacientů (ve věku 10 let a starších) se následné dávky okrelizumabu podávají jako jednorázová intravenózní infuze každých 6 měsíců podle tělesné hmotnosti pacienta (viz tabulka 3):
- Pediatričtí pacienti s tělesnou hmotností nižší než 35 kg: 300 mg.
- Pediatričtí pacienti s tělesnou hmotností 35 kg nebo vyšší: 600 mg.

Pediatričtí pacienti, kteří začínají na dávce 300 mg a následně dosáhnou stabilní tělesné hmotnosti 35 kg nebo vyšší, mají být převedeni na dávku 600 mg.

První následná dávka má být podána za šest měsíců po první infuzi úvodní dávky**.**

Mezi každými dvěma dávkami okrelizumabu musí být zachován minimální interval 5 měsíců.

Úpravy dávkování v případě IRR

Život ohrožující IRR

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

Závažné IRR

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

Mírné až středně závažné IRR

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

Úpravy dávkování v průběhu léčby

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

Opožděné nebo vynechané dávky

Pokud dojde k vynechání infuze, má být podána co nejdříve, jakmile to bude možné; nečekejte do další plánované dávky. Mezi dávkami má být zachován 6měsíční (minimálně 5měsíční) léčebný interval (viz tabulka 2).

Zvláštní populace

Dospělí od 55 let

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

Porucha funkce ledvin

Bezpečnost a účinnost okrelizumabu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla oficiálně studována. Pacienti s lehkou poruchou funkce ledvin byli zařazeni do studií. Nejsou žádné zkušenosti u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin. Okrelizumab je monoklonální protilátka odstraňovaná katabolismem (tj. rozkladem na peptidy a aminokyseliny) a neočekává se, že by u pacientů s poruchou funkce ledvin byla nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost okrelizumabu u pacientů s poruchou funkce jater nebyla oficiálně studována. Pacienti s lehkou poruchou funkce jater byli zařazeni do studií. Nejsou žádné zkušenosti s léčbou u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater. Okrelizumab je monoklonální protilátka odstraňovaná katabolismem (spíše než jaterním metabolismem) a neočekává se, že by u pacientů s poruchou funkce jater byla nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost okrelizumabu u pediatrických pacientů mladších 10 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg jsou k dispozici omezené klinické údaje. Doporučené dávkování je založeno na farmakokinetickém modelování (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek Ocrevus 300 mg koncentrát pro infuzní roztok není určen k subkutánnímu podání a musí být podáván pouze intravenózní infuzí.

Je důležité zkontrolovat označení přípravku a ujistit se, že je pacientovi podávána správná léková forma (intravenózní nebo subkutánní), jak je předepsáno.

Dospělí pacienti mohou zahájit léčbu intravenózním nebo subkutánním okrelizumabem. Pediatričtí pacienti (ve věku 10 let a starší) mohou být léčeni pouze intravenózním okrelizumabem.

Po naředění se léčba podává jako intravenózní infuze k tomu určeným žilním vstupem. Infuze nesmí být podána jako intravenózní injekce metodou „push“ ani jako bolus.

V případě, že se u dospělých pacientů nevyskytne u žádné z předchozích infuzí okrelizumabu závažná reakce související s infuzí (IRR), lze následné dávky podat kratší (2hodinovou) infuzí (viz tabulka 2, možnost 2). U pediatrických pacientů nebyla kratší (2hodinová) infuze studována.

Tabulka 2 Dávka a rozpis podávání u dospělých pacientů

<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>Množství okrelizumabu, které má být podáno</th><th>Pokyny pro infuzi</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Úvodní dávka (600 mg)
Rozdělená do 2 infuzí</td><td>1. infuze</td><td>300 mg ve 250 ml</td><td rowspan="2">• zahajte infuzi rychlostí 30 ml/hodinu po dobu 30 minut
• poté lze rychlost stupňovitě zvyšovat po 30 ml/hodinu každých 30 minut na maximální průtok 180 ml/hodinu
• každá infuze má být podávána po dobu přibližně 2,5 hodiny</td></tr>
<tr><td>2. infuze (za 2 týdny)</td><td>300 mg ve 250 ml</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Následné dávky (600 mg)
Jediná infuze jednou za 6 měsíců</td><td>Možnost 1
Infuze po dobu přibližně 3,5 hodiny</td><td>600 mg v 500 ml</td><td>• zahajte infuzi rychlostí 40 ml/hodinu po dobu 30 minut
• poté lze rychlost stupňovitě zvyšovat po 40 ml/hodinu každých 3 minut na maximální průtok 200 ml/hodinu
• každá infuze má být podávána po dobu přibližně 3,5 hodiny</td></tr>
<tr><td colspan="3">NEBO</td></tr>
<tr><td>Možnost 2
Infuze po dobu přibližně 2 hodin</td><td>600 mg v 500 ml</td><td>• zahajte infuzi rychlostí 100 ml/hodinu po dobu prvních 15 minut
• poté rychlost zvyšte na průtok 200 ml/hodinu po dobu následujících 15 minut
• poté rychlost zvyšte na průtok 250 ml/hodinu po dobu následujících 30 minut
• poté rychlost zvyšte na průtok 300 ml/hodinu po dobu zbývajících 60 minut
• každá infuze má být podávána po dobu přibližně 2 hodin</td></tr>
</table>

Tabulka 3 Dávka a rozpis podávání pro pediatrické pacienty (ve věku 10 let a starší)

	Infuze	Množství okrelizumabu, které má být podáno	Pokyny k infuzi
Tělesná hmotnost < 35 kg			
Úvodní dávka Rozdělená do 2 infuzí	1. infuze	150 mg ve 250 ml	• zahajte infuzi rychlostí 30 ml/hodinu • poté lze rychlost stupňovitě zvyšovat po 30 ml/hodinu každých 30 minut na maximální průtok 180 ml/hodinu • každá infuze má být podávána po dobu přibližně 2,5 hodiny
	2. infuze (za 2 týdny)	150 mg ve 250 ml	
Následné dávky	Jediná infuze jednou za 6 měsíců	300 mg v 250 ml	
Tělesná hmotnost ≥ 35 kg			
Úvodní dávka Rozdělená do 2 infuzí	1. infuze	300 mg ve 250 ml	• zahajte infuzi rychlostí 30 ml/hodinu • poté lze rychlost stupňovitě zvyšovat po 30 ml/hodinu každých 30 minut na maximální průtok 180 ml/hodinu • každá infuze má být podávána po dobu přibližně 2,5 hodiny
	2. infuze (za 2 týdny)	300 mg ve 250 ml	
Následné dávky	Jediná infuze jednou za 6 měsíců	600 mg v 500 ml	• zahajte infuzi rychlostí 40 ml/hodinu • poté lze rychlost stupňovitě zvyšovat po 40 ml/hodinu každých 30 minut na maximální průtok 200 ml/hodinu • každá infuze má být podávána po dobu přibližně 3,5 hodiny

Roztoky pro intravenózní infuzi jsou připravovány naředěním koncentrátu do infuzního vaku obsahujícího infuzní roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) na konečnou koncentraci okrelizumabu přibližně 0,6 mg/ml nebo 1,2 mg/ml.

Pokyny k naředění léčivého přípravku před podáním naleznete v bodě 6.6.

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

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Současná aktivní infekce (viz bod 4.4).
- Pacienti v závažném imunokompromitovaném stavu (viz bod 4.4).
- Známé aktivní maligní onemocnění (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce související s infuzí (IRR)

S okrelizumabem jsou spojovány IRR, které mohou souviset s uvolněním cytokinů a/nebo jiných chemických mediátorů.

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

Před infuzí

Léčba závažných reakcí

Musí být k dispozici příslušné prostředky pro zvládnutí závažných reakcí, jako jsou závažné IRR, hypersenzitivní reakce a/nebo anafylaktické reakce.

Hypotenze

V průběhu infuze může jako příznak IRR nastat hypotenze. Proto je po dobu 12 hodin před a v průběhu každé infuze třeba zvážit vysazení antihypertenzní léčby. Pacienti s anamnézou městnavého srdečního selhání (třídy III & IV dle NYHA) nebyli studováni.

Premedikace

Pacienti musí dostat premedikaci, aby se snížila četnost a závažnost IRR (viz bod 4.2).

V průběhu infuze
U pacientů, u nichž dojde k závažným plicním příznakům, jako je bronchospasmus nebo exacerbace astmatu, musí být přijata následující opatření:

- infuze musí být přerušena okamžitě a natrvalo;
- musí být zahájena symptomatická léčba;
- pacient musí být sledován, dokud plicní příznaky nevymizí, protože úvodní zlepšení klinických příznaků může být následováno zhoršením.

Hypersenzitivita nemusí být klinicky odlišitelná od příznaků IRR. Pokud je v průběhu infuze podezření na hypersenzitivní reakci, musí být infuze přerušena okamžitě a natrvalo (viz „Hypersenzitivní reakce“ níže).

Po infuzi
Pacienti musí být sledováni nejméně hodinu po dokončení infuze, zda nedochází k příznakům IRR. Lékaři musí upozornit pacienty, že IRR může nastat v průběhu 24 hodin od podání infuze.

Doporučení týkající se úpravy infuze v případě výskytu IRR naleznete v bodě 4.2.

Hypersenzitivní reakce

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

Hypersenzitivní reakce se může projevit v průběhu jakéhokoli podání, ale typicky se neprojevuje v průběhu prvního podání. U následných podání se mohou objevit závažnější příznaky, než které byly pozorovány dříve, nebo nové závažné příznaky, což má vést k úvahám o možné hypersenzitivní reakci. Pacienti se známou IgE zprostředkovanou hypersenzitivitou na okrelizumab nebo kteroukoli pomocnou látku nesmějí být tímto přípravkem léčeni (viz bod 4.3).

Infekce

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

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

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

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

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

Infekce virem Johna Cunninghama (JCV), který může rozvoj PML vyvolat, byla velmi vzácně pozorována u pacientů léčených protilátkami proti CD20 včetně okrelizumabu, a většinou souvisí s dalšími rizikovými faktory (určitá populace pacientů např. s lymfopenií, v pokročilém věku, s polyterapií imunosupresivy).

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

Pokud existuje podezření na PML, musí být ukončeno podávání okrelizumabu. Je nutné vyšetření včetně magnetické rezonance (MRI) mozku nejlépe s kontrastní látkou (porovnávané s MRI před zahájením léčby), vyšetření mozkomíšního moku (CSF) na přítomnost kyseliny deoxyribonukleové (DNA) JCV a opakovaná neurologická vyšetření. Pokud bude potvrzena PML, je nutné trvale ukončit léčbu.

Reaktivace hepatitidy B

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

Před zahájením léčby musí být u všech pacientů proveden screening HBV podle místní praxe. Pacienti s aktivní HBV (tj. aktivní infekcí potvrzenou pozitivními výsledky na HBsAg a testování anti HB) nesmějí být léčeni okrelizumabem (viz bod 4.3). Pacienti s pozitivní sérologií (tj. negativní HBsAg a pozitivní na HB core protilátky (HBcAb +); nosiči HBV (pozitivní povrchový antigen, HBsAg+)) musí před zahájením léčby konzultovat odborníka na jaterní onemocnění a je třeba tyto pacienty sledovat a zacházet s nimi podle místních léčebných standardů, aby nedošlo k reaktivaci hepatitidy B.

Pozdní neutropenie

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

Malignity

V kontrolovaném období pivotních klinických studií byl u dospělých pacientů léčených okrelizumabem zjištěn zvýšený počet malignit (včetně karcinomů prsu) ve srovnání s kontrolními skupinami. Incidence se neodchylovala od četnosti očekávané v RS populaci. Přibližně po 10 letech nepřetržité léčby okrelizumabem během kontrolovaného období a otevřené fáze pivotních klinických studií zůstala incidence malignit v mezích četnosti očekávané v RS populaci. Pacienti se známou aktivní malignitou nesmějí být léčeni okrelizumabem (viz bod 4.3).
U pacientů se známými rizikovými faktory pro vznik malignit a u pacientů aktivně sledovaných pro možnou rekurenci malignity musí být zvážen individuální poměr přínosů a rizik. Pacienti musí absolvovat standardní screening na karcinom prsu podle místních směrnic.

Léčba závažně imunokompromitovaných pacientů

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

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

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

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

Očkování

Bezpečnost imunizace živými nebo živými atenuovanými vakcínami po léčbě okrelizumabem nebyla zkoumána a očkování živými nebo živými atenuovanými vakcínami se v průběhu léčby, a dokud nedojde k doplnění B-buněk, nedoporučuje. V klinických studiích u dospělých pacientů byl medián doby do doplnění B-buněk 72 týdnů (viz bod 5.1).

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

Doporučuje se očkovat pacienty léčené okrelizumabem sezónními chřipkovými vakcínami, které jsou inaktivované.

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

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

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

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

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

Polékové poškození jater

U pacientů léčených okrelizumabem bylo v době po uvedení přípravku na trh pozorováno polékové poškození jater, včetně závažných a život ohrožujících případů. Známky poškození jater, včetně výrazně zvýšených hladin sérových jaterních enzymů se zvýšeným celkovým bilirubinem, se objevily v rozmezí několika dnů až měsíců po podání první dávky.

Testy jaterních funkcí mají být provedeny před zahájením léčby okrelizumabem a před druhou úvodní infuzí. Pacienti mají být během léčby sledováni na přítomnost známek a příznaků jakéhokoli poškození jater. Testy jaterních funkcí mají být provedeny u pacientů, kteří hlásí příznaky, jež mohou naznačovat poškození jater, včetně nové nebo zhoršující se únavy, anorexie, nauzey, zvracení, diskomfortu v pravé horní části břicha, tmavé moči nebo žloutenky.

Pokud je potvrzeno poškození jater, podávání okrelizumabu musí být ukončeno. Léčba nesmí být obnovena, pokud není stanovena věrohodná alternativní etiologie známek a příznaků poškození jater.

Pomocné látky se známým účinkem

Sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Léčivý přípravek se připravuje k podání za použití roztoku obsahujícího sodík, a tuto skutečnost je nutné zohlednit ve vztahu k celkovému dennímu příjmu sodíku u pacienta ze všech zdrojů.

Polysorbát 20
Tento léčivý přípravek obsahuje 2 mg polysorbátu 20 v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,2 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Očkování

Bezpečnost imunizace živými nebo živými atenuovanými vakcínami po léčbě okrelizumabem nebyla zkoumána.

Jsou k dispozici údaje o účincích očkování tetanovým toxoidem, 23valentním pneumokokovým polysacharidem, neoantigenem z hemocyaninu plže děrnatky obrovské (Megathura crenulata) a sezónními chřipkovými vakcínami u pacientů, kteří dostávají okrelizumab (viz body 4.4 a 5.1).

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

Imunosupresiva

Souběžné podávání dalších imunosupresivních přípravků, kromě kortikosteroidů k symptomatické léčbě relapsů, s okrelizumabem se nedoporučuje (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu doby, kdy dostávají okrelizumab a po dobu 4 měsíců po poslední podané dávce okrelizumabu používat antikoncepci.

Těhotenství

Množství údajů o podávání okrelizumabu těhotným ženám je omezené. Okrelizumab je imunoglobulin G (IgG). O IgG je známo, že prostupují placentární bariérou. U novorozenců a kojenců, kteří se narodili matkám, jež byly během těhotenství vystaveny okrelizumabu, má být zvážen odklad očkování živými nebo živými atenuovanými vakcínami. Nebyly zjištěny žádné údaje o počtu B-buněk u novorozenců a kojenců vystavených okrelizumabu a potenciální doba deplece B-buněk u novorozenců a kojenců není známa (viz bod 4.4).

U dětí narozeným matkám, které byly vystaveny jiným protilátkám proti CD20 v průběhu těhotenství, byla hlášena přechodná deplece periferních B-buněk a lymfopenie. Deplece B-buněk *in utero* byla také zjištěna ve studiích u zvířat.

Studie u zvířat (embryofetální toxicita) neprokázaly teratogenní účinky. Ve studiích prenatálního a postnatálního vývoje byla pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

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

Kojení

Je známo, že první dny po porodu (období mleziva) se lidské IgG vylučují do mateřského mléka, jejich koncentrace brzy poté klesají na nízké hodnoty.

V prospektivní, multicentrické, otevřené studii MN42989 (SOPRANINO) byl 13 kojícím ženám podán okrelizumab v mediánu 2,0 měsíce po porodu (rozmezí 0,5 - 5,0 měsíců). V mateřském mléce byly detekovány nízké koncentrace okrelizumabu během 60 dnů po první infuzi matky po porodu (medián relativní kojenecké dávky 0,27 % [rozmezí 0,0 – 1,8 %], naznačující minimální přenos okrelizumabu do mateřského mléka. Po 30 dnech od první infuze matky po porodu byl okrelizumab nedetekovatelný ve všech dostupných vzorcích séra kojených dětí (n = 9) a hladiny B-buněk kojenců byly ve všech dostupných vzorcích krve v normě (n = 10). U kojených dětí nebyly v průběhu 44,6 týdnů sledování (rozmezí 8,6 - 62,7 týdnů) pozorovány žádné účinky okrelizumabu na zdraví, růst a vývoj.

Ačkoli nejsou k dispozici žádné klinické údaje o kojencích potenciálně vystavených okrelizumabu prostřednictvím mateřského mléka, kterým byly podány živé nebo živé oslabené vakcíny, vzhledem k normálním hladinám B-buněk a nedetekovatelným hladinám okrelizumabu v séru pozorovaným u těchto kojenců se neočekávají žádná rizika.

V samostatné prospektivní klinické studii byly u 29 kojících žen, které dostávaly okrelizumab v mediánu 4,3 měsíce po porodu (rozmezí 0,1 – 36 měsíců), pozorovány nízké koncentrace okrelizumabu v mateřském mléce (medián relativní kojenecké dávky 0,1 % [rozmezí 0,07 - 0,7 %]) po dobu 90 dnů po první infuzi matky po porodu. Následné sledování 21 kojených dětí po dobu alespoň 2 týdnů ukázalo normální růst a vývoj až do 1 roku.

Okrelizumab může být během kojení používán již pár dnů po porodu.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejdůležitější a nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou IRR (34,3 % u RRS, 40,1 % u PPRS) a infekce (58,5 % u RRS a 72,2 % u PPRS) (viz bod 4.4). Dalšími často hlášenými nežádoucími účinky jsou covid-19 (16,0 % u PPRS) a snížení hladiny imunoglobulinu M v krvi (16,5 % u RRS a 15,5 % u PPRS).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích a získané ze spontánních hlášení jsou uvedeny níže v tabulce 4. Frekvence nežádoucích účinků jsou založeny na kontrolovaném období pivotních klinických studií u RRS a PPRS a na kontrolovaném období klinické studie WA40404 u PPRS. Nežádoucí účinky jsou řazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a kategorií četnosti. Četnosti jsou definované jako velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (nelze určit z dostupných údajů). V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí s klesající četností.

Tabulka 4 Nežádoucí účinky

MedDRA **Třídy orgánových systémů (SOC)**	**Velmi časté**	**Časté**	**Není známo**
Infekce a infestace	Infekce horních dýchacích cest, covid-19, nasofaryngitida, chřipka	Sinusitida, bronchitida, orální herpes, gastroenteritida, infekce respiračního traktu, virové infekce, pneumonie způsobená onemocněním covid-19, herpes zoster, konjunktivitida, celulitida	
Poruchy krve a lymfatického systému		Neutropenie	Pozdní nástup neutropenie[2]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel, katar	
Poruchy jater a žlučových cest			Polékové poškození jater[2]
Vyšetření	Snížená hladina imunoglobulinu M v krvi	Snížená hladina imunoglobulinu G v krvi	
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce související s infuzí[1]		

[1] Viz Popis vybraných nežádoucích účinků.
[2] Pozorováno v době po uvedení přípravku na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dospělí

Reakce související s infuzí

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

V aktivně kontrolovaných klinických studiích (RRS) byly u pacientů v léčebné skupině s okrelizumabem nejčastějšími nežádoucími účinky IRR s celkovou incidencí 34,3 % ve srovnání s incidencí 9,9 % v léčebné skupině s interferonem beta-1a (infuze placeba). Incidence IRR byla

nejvyšší v průběhu 1. dávky, 1. infuze (27,5 %) a v průběhu času klesala na <10 % při 4. dávce. Většina IRR v obou léčebných skupinách byla mírných až středně závažných. U 21,7 %, respektive 10,1 % pacientů léčených okrelizumabem došlo k mírným, respektive středně závažným IRR. U 2,4 % došlo k závažným IRR a u 0,1 % došlo k život ohrožujícím IRR.

V pivotní klinické studii kontrolované placebem (PPRS) byla IRR nejčastějším nežádoucím účinkem u pacientů v léčebné skupině s okrelizumabem s celkovou incidencí 40,1 % ve srovnání s incidencí 25,5 % ve skupině s placebem. Incidence IRR byla nejvyšší v průběhu 1. dávky, 1. infuze (27,4 %), u následujících dávek klesala na <10 % při 4. dávce. U většího podílu pacientů v každé skupině došlo k IRR při první infuzi každé dávky ve srovnání s druhou infuzí této dávky. Většina IRR byla mírných až středně závažných. U 26,7 %, respektive 11,9 % pacientů léčených okrelizumabem došlo k mírným, respektive středně závažným IRR, u 1,4 % došlo k závažným IRR. Nedošlo k žádným život ohrožujícím IRR. Viz bod 4.4.

Během kontrolovaného období a otevřené fáze pivotních klinických studií RRS a PPRS dostali pacienti přibližně 20 dávek okrelizumabu. Incidence IRR klesla na < 4 % při 4. dávce otevřené fáze u pacientů s RRS a na < 5 % při 5. dávce otevřené fáze u pacientů s PPRS. Při následných dávkách podávaných během otevřené fáze zůstala incidence IRR nízká. Většina IRR během otevřené fáze byla lehká.

Alternativní kratší infuze následných dávek

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

Infekce

V aktivně kontrolovaných studiích u RRS se infekce vyskytly u 58,5 % pacientů užívajících okrelizumab ve srovnání s 52,5 % pacientů užívajících interferon beta-1a. Závažné infekce se vyskytly u 1,3 % pacientů, kteří dostávali okrelizumab, oproti 2,9 % pacientů, kteří dostávali interferon beta–1a.V pivotní studii kontrolované placebem u PPRS se infekce vyskytly u 72,2 % pacientů užívajících okrelizumab ve srovnání se 69,9 % pacientů užívajících placebo. Závažné infekce se vyskytly u 6,2 % pacientů, kteří dostávali okrelizumab, oproti 6,7 % pacientů, kteří dostávali placebo.

Všichni pacienti přešli na okrelizumab během otevřené fáze v pivotních studiích RRS i PPRS. Během otevřené fáze v pivotních studiích se u pacientů s RRS i PPRS nezvýšilo celkové riziko závažných infekcí ve srovnání s celkovým rizikem zjištěným během kontrolovaného období. Stejně jako během kontrolovaného období zůstal výskyt závažných infekcí vyšší u pacientů s PPRS než u pacientů s RRS.

V souladu s předchozí analýzou rizikových faktorů závažných infekcí u autoimunitních onemocnění jiných než RS (viz bod 4.4) byla provedena multivariační analýza rizikových faktorů závažných infekcí v údajích o kumulativní expozici přibližně za 10 let z kontrolovaného období a z otevřené fáze pivotních klinických studií. Rizikové faktory závažných infekcí u pacientů s RRS zahrnují přítomnost alespoň 1 komorbidity, nedávný klinický relaps a skóre EDSS (Expanded Disability Status Scale; rozšířená škála stavu invalidity) ≥ 6,0. Rizikové faktory závažných infekcí u pacientů s PPRS zahrnují index tělesné hmotnosti vyšší než 25 kg/m^2, přítomnost alespoň 2 komorbidit, EDSS ≥ 6,0 a IgM < LLN. Mezi komorbidity patřily mimo jiné kardiovaskulární onemocnění, onemocnění ledvin a močových cest, předchozí infekce a deprese.

Infekce respiračního traktu

Podíl infekcí respiračního traktu byl vyšší u pacientů léčených okrelizumabem ve srovnání s interferonem beta-1a a placebem.

V klinických studiích u RRS došlo u 39,9 % pacientů léčených okrelizumabem a 33,2 % pacientů léčených interferonem beta-1a k infekci horních cest dýchacích a u 7,5 % pacientů léčených okrelizumabem a 5,2 % pacientů léčených interferonem beta-1a k infekci dolních cest dýchacích.

V pivotní klinické studii u PPRS došlo k infekci horních cest dýchacích u 48,8 % pacientů léčených okrelizumabem a u 42,7 % pacientů, kteří dostávali placebo; a u 9,9 % pacientů léčených okrelizumabem a u 9,2 % pacientů, kteří dostávali placebo, došlo k infekci dolních cest dýchacích. Infekce respiračního traktu hlášené u pacientů léčených okrelizumabem byly převážně mírné až středně závažné(80 – 90 %).

Covid-19 a pneumonie způsobená onemocněním covid-19

V placebem kontrolované klinické studii fáze IIIb u pacientů s PPRS (klinická studie WA40404) byl covid-19 pozorován častěji u pacientů léčených okrelizumabem v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo. Covid-19 byl pozorován u 16,0 % pacientů léčených okrelizumabem a u 11,3 % pacientů, kteří dostávali placebo. U pacientů léčených okrelizumabem byl covid-19 převážně mírný až středně závažný (14,2 %).

Pneumonie způsobená onemocněním covid-19 byla pozorována častěji u pacientů léčených okrelizumabem v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo. Pneumonie způsobená onemocněním covid-19 byla pozorována u 3,2 % pacientů léčených okrelizumabem a u 1,8 % pacientů, kteří dostávali placebo. Pneumonie způsobená onemocněním covid-19 byla častěji pozorována jako závažná infekce, která se vyskytla u 2,6 % pacientů léčených okrelizumabem a u 1,6 % pacientů, kteří dostávali placebo. Úmrtí v důsledku pneumonie způsobené onemocněním covid-19 byla méně častá, vyskytla se u 0,8 % pacientů léčených okrelizumabem a u 0,2 % pacientů, kteří dostávali placebo a v obou ramenech byla spojena se známými rizikovými faktory.

Herpes

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

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

Polékové poškození jater

V době po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno polékové poškození jater a zvýšené jaterní enzymy (viz bod 4.4).

Laboratorní odchylky

Imunoglobuliny

V průběhu kontrolovaného období pivotních klinických studií vedla léčba okrelizumabem k poklesu celkových imunoglobulinů, způsobenému především snížením hladin IgM.

Údaje z kontrolovaného období a otevřené fáze pivotních klinických studií ukázaly souvislost mezi sníženými hladinami IgG (a méně pak v případě IgM a IgA) a zvýšeným výskytem závažných infekcí. U 2,1 % pacientů s RRS byla zjištěna závažná infekce v období s IgG < LLN a u 2,3 % pacientů s PPRS byla zjištěna závažná infekce v období s IgG < LLN. Rozdíl v míře výskytu závažných infekcí mezi pacienty s IgG < LLN ve srovnání s pacienty s IgG ≥ LLN se v průběhu času nezvyšoval. Typ, tíže, latence, trvání a výsledek závažných infekcí zjištěných během období s imunoglobuliny pod LLN odpovídaly celkovým závažným infekcím zjištěným u pacientů léčených okrelizumabem během kontrolovaného období a otevřené fáze. Během celých 10 let nepřetržité léčby okrelizumabem zůstávaly průměrné hladiny IgG u pacientů s RRS a PPRS nad LLN.

Lymfocyty

U RRS bylo zjištěno snížení lymfocytů < LLN u 20,7 % pacientů léčených okrelizumabem ve srovnání s 32,6 % pacientů léčených interferonem beta-1a. V pivotní klinické studii bylo u PPRS zjištěno snížení lymfocytů < LLN u 26,3 % pacientů léčených okrelizumabem ve srovnání s 11,7 % pacientů léčených placebem.

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

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

Neutrofily

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

Většina případů poklesu neutrofilů byla přechodná (byly pozorovány pouze jednorázově u daného pacienta léčeného okrelizumabem) a jejich závažnost byla 1. stupně (mezi < LLN a 1 500 buněk/mm^3) a 2. stupně (1 000 až 1 500 buněk/mm^3). Celkem se neutropenie 3. nebo 4. stupně vyskytla přibližně u 1 % pacientů ve skupině s okrelizumabem. Jeden pacient s neutropenií 3. stupně (500 až 1 000 buněk/mm^3) a jeden pacient s neutropenií 4. stupně (< 500 buněk/mm^3) vyžadovali specifickou léčbu faktorem stimulujícím růst kolonií granulocytů a zůstali po této epizodě na okrelizumabu. Neutropenie se může objevit za několik měsíců po podání okrelizumabu (viz bod 4.4).

Jiné

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

Pediatrická populace

V randomizované, dvojitě zaslepené, aktivním komparátorem kontrolované studii s flexibilní délkou trvání (nejméně 24 týdnů; medián trvání léčby 76,7 týdne) byli pediatričtí pacienti s RRRS ve věku 10 let až méně než 18 let (n=14 ve věku 11 let až méně než 14 let a n=79 ve věku 14 let až méně než 18 let; celkem n=93 v rameni s okrelizumabem) léčeni intravenózním okrelizumabem v dávce 600 mg každých 24 týdnů (podáváno jako dvě 300mg intravenózní infuze v odstupu 2 týdnů pro 1. dávku, následované jednorázovými 600mg intravenózními infuzemi pro následné dávky). Celkový bezpečnostní profil u pediatrických pacientů byl obecně v souladu s profilem pozorovaným u dospělých pacientů.

U pediatrických pacientů byly nejčastějšími příznaky spojenými s IRR bolest hlavy, podráždění hrdla, pruritus, vyrážka, erytém a nauzea. IRR byly nejčastějším nežádoucím účinkem hlášeným u pediatrických pacientů. IRR byly hlášeny u 48,4 % pacientů léčených okrelizumabem a u 23,9 % pacientů léčených fingolimodem (infuze placeba). Incidence IRR byla nejvyšší během 1. dávky 1. infuze (31,2 %) a snížila se na 8,6 % u 1. dávky 2. infuze (15. den). Při 2. dávce mělo IRR 16,3 % pacientů. Incidence a intenzita IRR se s následnými infuzemi snížila. Většina IRR byla mírná až středně závažná. Jedna IRR byla hlášena jako závažná (s intenzitou 3. stupně u 1. dávky).

Infekce se vyskytly u 73,1 % pacientů léčených okrelizumabem (1,5 infekce na pacientorok) a u 58,7 % pacientů léčených fingolimodem (1,2 infekce na pacientorok). Infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida a chřipka byly častěji hlášeny u pacientů léčených okrelizumabem a všechny byly mírné až středně závažné. U pediatrických pacientů nebyl pozorován žádný nárůst závažných infekcí (SI) spojených s okrelizumabem (výskyt SI byl podobný jako u fingolimodu).

Léčba okrelizumabem vedla v kontrolovaném období studie ke snížení celkových imunoglobulinů, které bylo způsobeno zejména snížením IgM. Podobně jako u dospělé populace došlo ve srovnání s IgG a IgA ke snížení IgM dříve a u vyššího podílu pacientů.

U pacientů léčených okrelizumabem nebyl pozorován žádný pokles počtu neutrofilů ve srovnání s 3,3 % u pacientů léčených fingolimodem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Existuje omezená zkušenost z klinických studií s dávkami vyššími, než je schválená dávka okrelizumabu. Nejvyšší dávka, která byla dosud testovaná u pacientů s RS, je 2 000 mg podávaná jako dvě intravenózní infuze po 1 000 mg po 2 týdnech (studie fáze II zkoumající dávku u RRRS) a 1 200 mg podávaná jako subkutánní injekce (studie fáze Ib zkoumající dávku). Nežádoucí účinky byly konzistentní s bezpečnostním profilem v pivotních klinických studiích.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, monoklonální protilátky, ATC kód: L04AG08.

Mechanismus účinku

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

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

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

Farmakodynamické účinky

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

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost u dospělých

Relabující formy roztroušené sklerózy (RRS)

Účinnost a bezpečnost okrelizumabu byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, dvojitě maskovaných, aktivním komparátorem kontrolovaných klinických studiích (WA21092 a WA21093) s identickým designem u pacientů s relabujícími formami RS (podle McDonaldových kritérií z roku 2010) s aktivním onemocněním (definovaným klinicky nebo pomocí zobrazovacích metod) v předchozích dvou letech. Design studií a výchozí charakteristiky studijní populace jsou shrnuty v tabulce 5.

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

Tabulka 5 Design studie, demografické a výchozí charakteristiky

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

* Expanded Disability Status Scale (rozšířená škála stavu invalidity)

** Pacienti, kteří nebyli léčeni žádnou chorobu-modifikující léčbou v období 2 let před randomizací.

Klíčové výsledky klinické a MRI účinnosti jsou uvedeny v tabulce 6 a na obrázku 1.

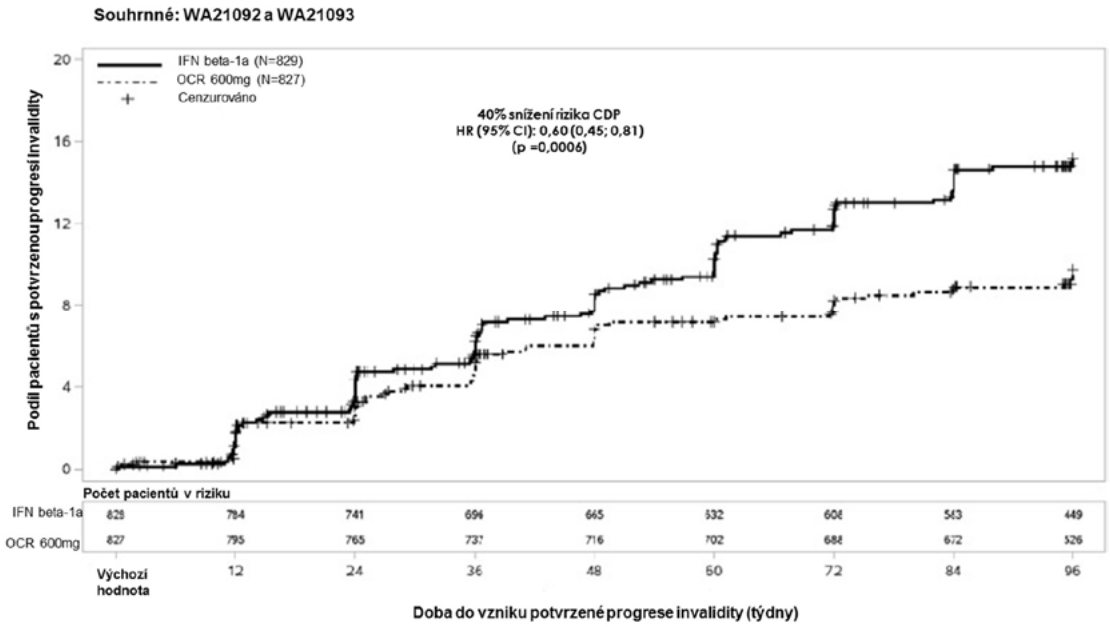
Výsledky těchto studií ukazují, že okrelizumab významně snižoval relapsy, subklinickou aktivitu onemocnění měřenou pomocí MRI a progresi onemocnění ve srovnání se subkutánním podáním interferonu beta-1a v dávce 44 µg.

Tabulka 6 Klíčové klinické a MRI cílové parametry ze studií WA21092 a WA21093 (RRS)

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

[1] Prospektivně souhrnné údaje ze studií 1 a 2
[2] Nepotvrzující analýza p-hodnoty; není součástí předem specifikované hierarchie testování
[3] CDP definováno jako zvýšení o ≥ 1,0 bod oproti skóre rozšířené škály stavu invalidity (Expanded Disability Status Scale (EDSS)) u pacientů s výchozí hodnotou skóre 5,5 nebo méně, nebo ≥ 0,5 pokud je výchozí skóre > 5,5, Kaplanovy-Meierovy odhady v 96. týdnu
[4] Definováno jako zvýšení o ≥ 1,0 bod oproti výchozímu skóre EDSS u pacientů s výchozí hodnotou skóre EDSS ≥ 2 a ≤ 5,5, nebo ≥0,5 pokud je výchozí skóre > 5,5. Pacienti s výchozí hodnotou skóre < 2 nebyli zařazeni do analýzy.
[5] NEDA je definováno jako nepřítomnost protokolem definovaných relapsů, nepřítomnost 12týdenní CDP, a žádná MRI aktivita (buď Gd-enhancující T1 léze nebo nové nebo zvětšující se T2 léze) v průběhu celé 96týdenní léčby. Výzkumný výsledek vycházející z úplné ITT populace (populace se záměrem léčit).
[6] Nepotvrzující p-hodnota; postup hierarchického testování ukončený před dosažením cílového parametru.
[7] Log-rank test
[8] Potvrzené relapsy (doprovázené klinicky relevantní změnou EDSS).

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



*Předem specifikovaná souhrnná analýza studií WA21092 a WA21093

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

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

Primárně progresivní roztroušená skleróza (PPRS)

Účinnost a bezpečnost okrelizumabu byla rovněž hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii u pacientů s primárně progresivní RS (studie WA25046), kteří měli časné stádium onemocnění podle hlavních kritérií pro zařazení, tj. věk od 18 do 55 let včetně; EDSS při vstupní návštěvě od 3,0 do 6,5 bodu; délku trvání onemocnění od nástupu příznaků RS kratší než 10 let u pacientů s EDSS při vstupní návštěvě ≤ 5,0 nebo kratší než 15 let u pacientů s EDSS při vstupní návštěvě > 5,0. Co se týče aktivity onemocnění, znaky charakteristické pro zánětlivou aktivitu dokonce i v progresivní RS mohou být prokázány zobrazovacími metodami (tj. T1 Gd-enhancující léze a / nebo aktivní [nová nebo zvětšující se] T2 léze). Pro potvrzení zánětlivé aktivity u všech pacientů má být použita MRI. Pacienti starší 55 let nebyli do studie zařazeni. Design studie a výchozí charakteristiky studijní populace jsou předloženy v tabulce 7.

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

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

Tabulka 7 Design studie, demografické a výchozí charakteristiky studie WA25046

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

Klíčové výsledky klinické a MRI účinnosti jsou uvedeny v tabulce 8 a na obrázku 2.

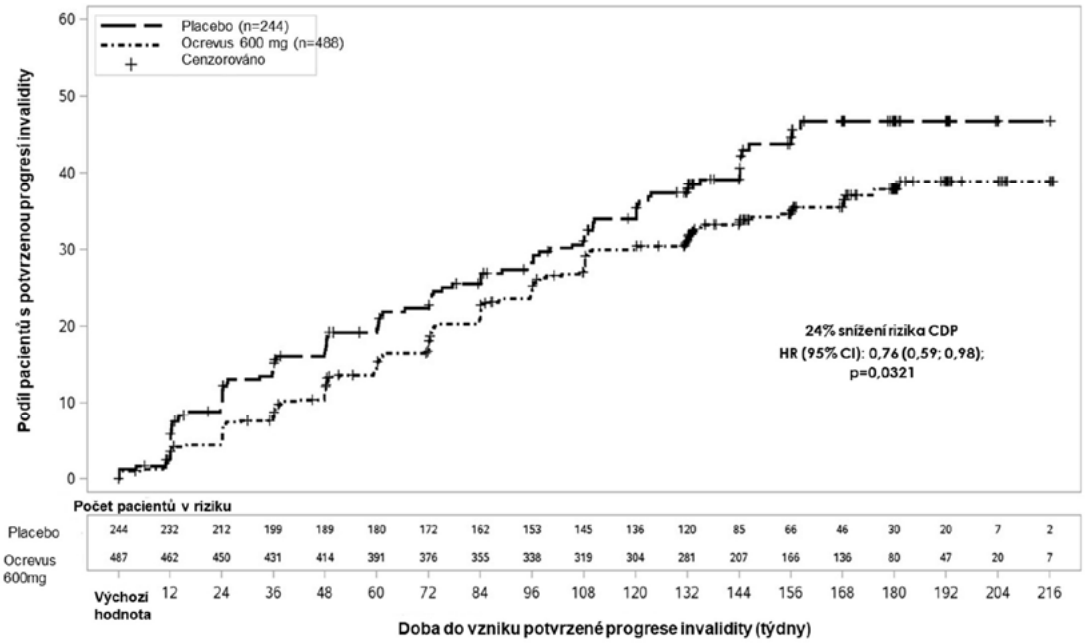
Výsledky této studie ukazují, že okrelizumab významně oddaluje progresi onemocnění a snižuje pokles rychlosti chůze v porovnání s placebem.

Tabulka 8 Klíčové klinické a MRI cílové parametry ze studie WA25046 (PPRS)

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

[1] Definováno jako zvýšení o ≥ 1,0 bod oproti výchozímu skóre u pacientů s výchozí hodnotou skóre 5,5 nebo méně, nebo ≥ 0,5 pokud je výchozí skóre > 5,5, Kaplanův-Meierův odhad ve 120. týdnu.

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



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

Předem specifikovaná podskupinová analýza primárního cílového parametru naznačuje, že pacienti, kteří jsou mladší nebo pacienti s T1 Gd-enhancujícími lézemi na počátku léčby, mají z léčby větší prospěch než pacienti, kteří jsou starší (≤ 45 let: HR 0,64 [0,45; 0,92], > 45 let: HR 0,88 [0,62; 1,26], s T1 Gd-enhancujícími lézemi na počátku léčby: HR 0,65 [0,40-1,06], bez výchozích T1 Gd-enhancujících lézí na počátku léčby: HR 0,84 [0,62-1,13]).

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

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

Podstudie s kratší infuzí

Bezpečnost kratší (2hodinové) infuze okrelizumabu byla hodnocena v prospektivní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, kontrolované, paralelní podstudii ke studii MA30143 (Ensemble) u pacientů s relaps-remitentními formami roztroušené sklerózy, kteří dosud nedostávali jinou chorobu-modifikující léčbu. První dávka byla podávána ve formě dvou 300mg infuzí (celkem 600 mg) po 14 dnech. Pacienti byli randomizováni od své druhé dávky (dávka 2 až 6) v poměru 1:1 buď do konvenční infuzní skupiny s okrelizumabem podávaným po dobu přibližně 3,5 hodiny každých

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

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

Imunogenita

Pacienti ve studiích u RS (WA21092, WA21093 a WA25046) byli v opakovaných časových bodech (při zahájení a každých 6 měsíců po léčbě po dobu trvání klinické studie) testováni na protilátky proti léku (anti-drug antibodies (ADA)). Ze 1 311 pacientů léčených okrelizumabem bylo 12 (~1 %) pozitivně testováno na přítomnost protilátek proti léku, z toho byli 2 pacienti pozitivně testováni na neutralizační protilátky. Dva z 90 pediatrických pacientů ve studii WN42086 (2,2 %) měli ADA, které se objevily při léčbě. Dopad léčbou vyprovokované tvorby protilátek proti léku na bezpečnost a účinnost nelze posoudit vzhledem k nízké incidenci ADA související s okrelizumabem.

Imunizace

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

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

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost okrelizumabu byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, dvojitě matoucí, aktivním komparátorem kontrolované klinické studii (WN42086) u pediatrických pacientů ve věku 10 let a starších s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou (podle McDonaldových kritérií z roku 2017) s průkazem aktivního onemocnění (definovaného klinicky nebo pomocí zobrazovacích metod) v předchozích dvou letech. Design studie a výchozí charakteristiky studijní populace jsou shrnuty v tabulce 9.

Demografické a výchozí charakteristiky byly v obou léčebných skupinách dobře vyvážené. Pacienti, kteří dostávali okrelizumab, dostávali dávku 600 mg každých 6 měsíců (1. dávka jako 2 × 300 mg v intravenózních infuzích podávaných s odstupem 2 týdnů a následné dávky byly podávány jako jednorázová 600mg intravenózní infuze). Pacienti, kteří dostávali fingolimod, dostávali perorální dávku 0,5 mg denně.

Tabulka 9 Design studie, demografické a výchozí charakteristiky

Název studie	**Studie WN42086 (Operetta 2)**	
Design studie		
Studijní populace	Pediatričtí pacienti ve věku ≥ 10 až < 18 let s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou (RRRS)	
Anamnéza onemocnění při screeningu	Nejméně dva relapsy v předchozích dvou letech nebo jeden relaps v předchozím roce nebo průkaz alespoň jedné Gd-enhancující léze na MRI během 6 měsíců před randomizací (včetně MRI při screeningu); EDSS[1] mezi 0 a 5,5 včetně	
Délka trvání studie	Flexibilní délka trvání do doby, než poslední zařazený pacient dokončí alespoň 24 týdnů léčby[2]	
Léčebné skupiny	Skupina A: Okrelizumab 600 mg Skupina B: Fingolimod 0,5 mg	
Výchozí charakteristiky	Okrelizumab 600 mg (n = 93)	Fingolimod 0,5 mg (n = 94)
Průměrný věk (roky)	15,0	15,0
Věkové rozmezí (roky) při zařazení	11,0–17,0	12,0–17,0
Rozložení podle pohlaví (% mužů / % žen)	28,0/72,0	34,0/66,0
Medián tělesné hmotnosti, kg (rozsah)	63,1 (50,0–154,2)	63,5 (42,3–123,0)
Průměr/medián trvání onemocnění od diagnózy RRRS (roky)	0,6/0,4	0,7/0,5
Průměrný počet relapsů v posledním roce	1,4	1,5
Podíl pacientů s Gd-enhancujícími T1 lézemi	47,3 %	46,8 %
Průměrný počet lézí T2	57,4	57,4

[1] Expanded Disability Status Scale (rozšířená škála stavu invalidity)

[2] Střední doba trvání léčby v týdnech (rozmezí) byla 76,7 (32,1–159,7) u pacientů, kteří dostávali okrelizumab a 73,9 (11,0–145,0) u pacientů, kteří dostávali fingolimod.

Klíčové klinické a MRI výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 10.

Výsledky této studie ukazují, že okrelizumab prokázal non-inferioritu ve snížení roční míry relapsů a superioritu ve snížení roční míry nových/zvětšujících se T2 lézí v průběhu dvojitě zaslepeného období a ve snížení počtu Gd-enhancujících T1 lézí ve 12. týdnu ve srovnání s fingolimodem.

Tabulka 10 Klíčové klinické a MRI cílové parametry ze studie WN42086 (RRRS)

Cílové parametry	**Studie WN42086 (Operetta 2)**	
	Ocrevus 600 mg (n = 93)	Fingolimod 0,5 mg (n = 94)
Klinické cílové parametry		
Anualizovaná míra relapsů (primární cílový parametr)[1]	0,070	0,135
Relativní snížení	48,3 %	
Poměr míry	0,517 (95% CI: 0,193–1,329) [2]	

Cílové parametry	Studie WN42086 (Operetta 2)	
	Ocrevus 600 mg (n = 93)	Fingolimod 0,5 mg (n = 94)
Cílové parametry MRI		
Anualizovaná míra nových a/nebo zvětšujících se T2 hyperintenzních lézí při MRI vyšetření [1]	3,827	7,275
Relativní snížení	47,8 %	
Průměrný počet T1 Gd-enhancujících lézí ve 12. týdnu	0,054	0,375
Relativní snížení	87,2 %	

[1] V průběhu dvojitě zaslepeného léčebného období
[2] Horní hranice 95% CI byla pod předem definovanou hranicí non-inferiority 3.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika okrelizumabu ve studiích u RS byla popsána dvoukompartmentovým modelem s clearance závislou na čase a s PK parametry typickými pro IgG1 monoklonální protilátky. Celková expozice (AUC v průběhu 24týdenního intervalu dávkování) byla identická u 2 × 300 mg ve studii u PPRS a u 1 × 600 mg ve studiích u RRS, jak bylo očekáváno, za předpokladu, že byly podávány identické dávky. Plocha pod křivkou (AUCτ) po 4. dávce 600 mg okrelizumabu byla 3510 µg/ml•den, a průměrná maximální koncentrace (C_{max}) byla 212 µg/ml u RRS (infuze 600 mg) a 141 µg/ml u PPRS (infuze 300 mg).

Absorpce

Okrelizumab je podáván jako intravenózní infuze.

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Medián AUC během prvního 24týdenního dávkovacího intervalu byl 3 130 µg/ml•den a hodnota C_{max} byla 147 µg/ml u pediatrických pacientů ve věku 10 let a starších s RRRS, kteří dostávali okrelizumab v dávce 600 mg (tělesná hmotnost 35 kg nebo více) nebo v dávce 300 mg (tělesná hmotnost nižší než 35 kg).

Doporučené dávkování je odvozeno z PK modelu, který byl založen na klinických údajích od 110 pacientů s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší, kteří dostávali 600 mg okrelizumabu, a 6 pacientů ze studie fáze II s tělesnou hmotností nižší než 40 kg, kteří dostávali 300 mg okrelizumabu (viz bod 4.2).

Nebyly provedeny žádné studie zkoumající farmakokinetiku okrelizumabu u pediatrických pacientů ve věku do 10 let.

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Došlo k pěti případům úmrtí novorozených potomků, jeden byl přisuzován slabosti způsobené předčasným porodem doprovázené oportunní bakteriální infekcí, jeden byl způsobený infekční meningoencefalitidou postihující mozeček novorozence matky s aktivní bakteriální infekcí (mastitida) a u tří případů se prokázala žloutenka a poškození jater, s podezřením na virovou etilogii, pravděpodobně polyomavirus. Průběh těchto pěti potvrzených nebo suspektních infekcí mohl být potenciálně ovlivněn deplecí B-buněk. Bylo zpozorováno, že novorození potomci zvířecích matek vystavených působení okrelizumabu měli v průběhu postnatální fáze depleci populací B-buněk.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trihydrát natrium-acetátu (E 262)
Ledová kyselina octová
Dihydrát trehalózy
Polysorbát 20 (E 432)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

2 roky

Naředěný roztok pro intravenózní infuzi

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

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

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Chraňte před mrazem.

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ml koncentrátu v injekční lahvičce (bezbarvé sklo třídy I).
Balení obsahuje 1 nebo 2 injekční lahvičky. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k naředění

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

Přípravek je pouze k jednorázovému použití.

Nepoužívejte koncentrát, pokud má změněnou barvu nebo pokud koncentrát obsahuje cizorodé částice (viz bod 3).

Léčivý přípravek musí být před podáním naředěný. Roztoky pro intravenózní podání se připravují naředěním koncentrátu do infuzního vaku obsahujícího infuzní roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) podle tabulky 11.

Všechen nepoužitý přípravek zbylý v injekční lahvičce zlikvidujte.

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

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

Před zahájením intravenózní infuze musí mít obsah infuzního vaku pokojovou teplotu.

Tabulka 11 Ředění přípravku Ocrevus

Dávka přípravku Ocrevus	Objem přípravku Ocrevus	Objem 0,9% chloridu sodného	Konečná koncentrace
150 mg	5 ml	250 ml	0,6 mg/ml
300 mg	10 ml	250 ml	1,2 mg/ml
600 mg	20 ml	500 ml	1,2 mg/ml

Likvidace

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. ledna 2018
Datum posledního prodloužení registrace: 21. září 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 10. 2026

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ocrevus 920 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 920 mg okrelizumabu ve 23 ml (40 mg/ml).

Okrelizumab je humanizovaná monoklonální protilátka vyrobená v ovariálních buňkách křečíka čínského pomocí technologie rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý až mírně opalizující a bezbarvý až slabě nahnědlý roztok s pH přibližně 5,3 a osmolalitou přibližně 328 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit a vést specializovaný lékař se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou neurologických onemocnění. První podání má proběhnout pod klinickým dohledem, s dostupným odpovídajícím vybavením nezbytným k léčbě závažných reakcí, jako jsou závažné reakce na injekci, hypersenzitivní reakce a/nebo anafylaktické reakce (viz bod 4.4).

Premedikace kvůli reakcím na injekci

Krátce před každou injekcí okrelizumabu má být jako premedikace podáno následující z důvodu snížení rizika místních a systémových reakcí na injekci (*IR - injection reactions*):

- 20 mg perorálního dexamethasonu (nebo ekvivalent)
- perorální antihistaminikum (např. desloratadin nebo ekvivalent);

dále je možné krátce před každým podáním zvážit premedikaci antipyretikem (např. paracetamol).

Dávkování

Doporučená dávka je 920 mg podávaných každých 6 měsíců.
Rozdělení úvodní dávky ani následných dávek do samostatných podání se nevyžaduje.
Mezi každými dvěma dávkami okrelizumabu musí být zachován minimální interval 5 měsíců.

Ukončení injekce nebo léčby v případě IR

Život ohrožující IR

Při známkách život ohrožující IR je třeba injekci okamžitě ukončit a pacientovi podat vhodnou léčbu. U těchto pacientů musí být léčba trvale ukončena (viz bod 4.3).

Těžké IR

Pokud se u pacienta vyskytne těžká IR, injekci je třeba okamžitě přerušit a pacientovi je třeba poskytnout symptomatickou léčbu. Injekci lze dokončit pouze po vymizení všech příznaků (viz bod 4.4).

Opožděné nebo vynechané dávky

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

Zvláštní populace

Dospělí od 55 let

Na základě omezených dostupných údajů pro intravenózní okrelizumab (viz body 5.1 a 5.2) není u pacientů starších 55 let zapotřebí žádná změna dávkování. Pacienti zařazení do probíhajících klinických hodnocení užívají i po dosažení 55 let dávku 600 mg intravenózního okrelizumabu každých 6 měsíců. U pacientů starších 65 let nebylo použití subkutánního okrelizumabu studováno.

Porucha funkce ledvin

Bezpečnost a účinnost okrelizumabu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla oficiálně studována. Pacienti s lehkou poruchou funkce ledvin byli zařazeni do studií. Nejsou žádné zkušenosti u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin. Okrelizumab je monoklonální protilátka odstraňovaná katabolismem (tj. rozkladem na peptidy a aminokyseliny) a neočekává se, že by u pacientů s poruchou funkce ledvin byla nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost okrelizumabu u pacientů s poruchou funkce jater nebyla oficiálně studována. Pacienti s lehkou poruchou funkce jater byli zařazeni do studií. Nejsou žádné zkušenosti s léčbou u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater. Okrelizumab je monoklonální protilátka odstraňovaná katabolismem (spíše než jaterním metabolismem) a neočekává se, že by u pacientů s poruchou funkce jater byla nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost subkutánního okrelizumabu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Ocrevus 920 mg injekční roztok není určen k intravenóznímu podání a musí být vždy podáván jako subkutánní injekce zdravotnickým pracovníkem.

Je důležité zkontrolovat označení přípravku a ujistit se, že je pacientovi podávána správná léková forma (intravenózní nebo subkutánní), jak je předepsáno.

Pacienti mohou léčbu zahájit intravenózním nebo subkutánním okrelizumabem a pacienti, kterým je v současnosti podáván intravenózní okrelizumab, mohou pokračovat v léčbě intravenózním okrelizumabem nebo přejít na přípravek Ocrevus 920 mg injekční roztok.

Dávka 920 mg se podává subkutánní injekcí do břicha po dobu přibližně 10 minut. Doporučuje se použít infuzní soupravu k subkutánnímu podání (např. s křidélky/motýlkem). Zbytkový objem zadržený v infuzní soupravě k subkutánnímu podání nemá být pacientovi podán.

Injekci podejte do břicha s výjimkou 5 cm kolem pupku. Injekce nikdy nepodávejte do míst se zarudlou, zhmožděnou, citlivou nebo zatvrdlou kůží nebo v místech se znaménky nebo jizvami.

Přípravek Ocrevus injekční roztok musí být vždy podán zdravotnickým pracovníkem. Po podání úvodní dávky se doporučuje pacienta nejméně jednu hodinu po injekci sledovat s přístupem k příslušné zdravotní péči nutné k léčbě závažných reakcí, jako jsou IR. U následných dávek je potřeba sledování pacienta po injekci na zvážení ošetřujícího lékaře (viz bod 4.4).

Návod k použití a zacházení s léčivým přípravkem před podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Současná aktivní infekce (viz bod 4.4).
- Pacienti v závažném imunokompromitovaném stavu (viz bod 4.4).
- Známé aktivní maligní onemocnění (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce na injekci (IR)

Léčba subkutánním okrelizumabem je spojena s IR, které mohou souviset s uvolněním cytokinů a/nebo jiných chemických mediátorů. Je třeba, aby lékaři upozornili pacienty, že IR mohou nastat během podání nebo v průběhu 24 hodin po podání. Příznaky IR byly hlášeny častěji při první injekci. IR mohou být místní, nebo systémové. K častým příznakům místních IR v místě vpichu patří erytém, bolest, otok a pruritus. K častým příznakům systémových IR patří bolest hlavy a nauzea (viz bod 4.8).

Pacientům má být krátce před injekcí podána premedikace ke snížení rizika IR (viz bod 4.2). U pacientů má být nejméně jednu hodinu po úvodní dávce léčivého přípravku sledován výskyt jakéhokoli příznaku těžké IR. U úvodní dávky léčivého přípravku je vhodné, aby bylo dostupné odpovídající vybavení k léčbě těžkých IR, hypersenzitivních reakcí a/nebo anafylaktických reakcí. U následných dávek je potřeba sledování pacienta po injekci na zvážení ošetřujícího lékaře. Případné IR lze řešit symptomatickou léčbou.

Při známkách život ohrožující IR je třeba injekci okamžitě ukončit a pacientovi podat vhodnou léčbu. U těchto pacientů musí být léčba okrelizumabem trvale ukončena. Pokud se u pacienta vyskytne těžká IR, injekci je třeba okamžitě přerušit a pacientovi je třeba poskytnout symptomatickou léčbu. Injekci lze dokončit pouze po vymizení všech příznaků.

S intravenózním okrelizumabem jsou spojovány reakce související s infuzí (IRR), které mohou také souviset s uvolněním cytokinů a/nebo jiných chemických mediátorů. Tyto reakce se mohou projevit jako pruritus, vyrážka, urtikárie, erytém, podráždění hrdla, bolest orofaryngu, dyspnoe, faryngeální nebo laryngeální edém, zrudnutí, hypotenze, pyrexie, únava, bolest hlavy, závrať, nauzea, tachykardie

a anafylaxe. Při léčbě intravenózním okrelizumabem byly hlášeny závažné IRR, z nichž některé vyžadovaly hospitalizaci.

Hypersenzitivita nemusí být klinicky odlišitelná od příznaků IR nebo IRR. Při podezření na hypersenzitivní reakci musí být injekce okamžitě a trvale ukončena (viz níže Hypersenzitivní reakce).

Hypersenzitivní reakce

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

Hypersenzitivní reakce se může projevit v průběhu jakéhokoli podání, ale typicky se neprojevuje v průběhu prvního podání. U následných podání se mohou objevit závažnější příznaky, než které byly pozorovány dříve, nebo nové závažné příznaky, což má vést k úvahám o možné hypersenzitivní reakci. Pacienti se známou IgE zprostředkovanou hypersenzitivitou na okrelizumab nebo kteroukoli pomocnou látku nesmějí být tímto přípravkem léčeni (viz bod 4.3).

Infekce

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

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

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

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

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

Infekce virem Johna Cunninghama (JCV), který může rozvoj PML vyvolat, byla velmi vzácně pozorována u pacientů léčených protilátkami proti CD20 včetně okrelizumabu, a většinou souvisí s dalšími rizikovými faktory (určitá populace pacientů např. s lymfopenií, v pokročilém věku, s polyterapií imunosupresivy).

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

Pokud existuje podezření na PML, musí být ukončeno podávání okrelizumabu. Je nutné vyšetření včetně magnetické rezonance (MRI) mozku nejlépe s kontrastní látkou (porovnávané s MRI před zahájením léčby), vyšetření mozkomíšního moku (CSF) na přítomnost kyseliny deoxyribonukleové (DNA) JCV a opakovaná neurologická vyšetření. Pokud bude potvrzena PML, je nutné trvale ukončit léčbu.

Reaktivace hepatitidy B

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

Před zahájením léčby musí být u všech pacientů proveden screening HBV podle místní praxe. Pacienti s aktivní HBV (tj. aktivní infekcí potvrzenou pozitivními výsledky na HBsAg a testování anti-HB) nesmějí být léčeni okrelizumabem (viz bod 4.3). Pacienti s pozitivní sérologií (tj. negativní HBsAg a pozitivní na HB core protilátky (HBcAb +); nosiči HBV (pozitivní povrchový antigen, HBsAg+)) musí před zahájením léčby konzultovat odborníka na jaterní onemocnění a je třeba tyto pacienty sledovat a zacházet s nimi podle místních léčebných standardů, aby nedošlo k reaktivaci hepatitidy B.

Pozdní neutropenie

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

Malignity

V kontrolovaném období pivotních klinických studií byl u pacientů léčených intravenózním okrelizumabem zjištěn zvýšený počet malignit (včetně karcinomů prsu) ve srovnání s kontrolními skupinami. Incidence se neodchylovala od četnosti očekávané v RS populaci. Přibližně po 10 letech nepřetržité léčby okrelizumabem během kontrolovaného období a otevřené fáze pivotních klinických studií zůstala incidence malignit v mezích četnosti očekávané v RS populaci.
Pacienti se známou aktivní malignitou nesmějí být léčeni okrelizumabem (viz bod 4.3). U pacientů se známými rizikovými faktory pro vznik malignit a u pacientů aktivně sledovaných pro možnou rekurenci malignity musí být zvážen individuální poměr přínosů a rizik. Pacienti musí absolvovat standardní screening na karcinom prsu podle místních směrnic.

Léčba závažně imunokompromitovaných pacientů

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

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

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

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

Očkování

Bezpečnost imunizace živými nebo živými atenuovanými vakcínami po léčbě okrelizumabem nebyla zkoumána a očkování živými nebo živými atenuovanými vakcínami se v průběhu léčby, a dokud

nedojde k doplnění B-buněk, nedoporučuje. V klinických studiích byl medián doby do doplnění B-buněk 72 týdnů (viz bod 5.1).

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

Doporučuje se očkovat pacienty léčené okrelizumabem sezónními chřipkovými vakcínami, které jsou inaktivované.

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

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

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

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

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

Polékové poškození jater

U pacientů léčených okrelizumabem bylo v době po uvedení přípravku na trh pozorováno polékové poškození jater, včetně závažných a život ohrožujících případů. Známky poškození jater, včetně výrazně zvýšených hladin sérových jaterních enzymů se zvýšeným celkovým bilirubinem, se objevily v rozmezí několika dnů až měsíců po podání první dávky.

Testy jaterních funkcí mají být provedeny před zahájením léčby okrelizumabem. Pacienti mají být během léčby sledováni na přítomnost známek a příznaků jakéhokoli poškození jater. Testy jaterních funkcí mají být provedeny u pacientů, kteří hlásí příznaky, jež mohou naznačovat poškození jater, včetně nové nebo zhoršující se únavy, anorexie, nauzey, zvracení, diskomfortu v pravé horní části břicha, tmavé moči nebo žloutenky.

Pokud je potvrzeno poškození jater, podávání okrelizumabu musí být ukončeno. Léčba nesmí být obnovena, pokud není stanovena věrohodná alternativní etiologie známek a příznaků poškození jater.

Pomocné látky se známým účinkem

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

Polysorbát 20
Tento léčivý přípravek obsahuje 13,8 mg polysorbátu 20 v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,6 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Očkování

Bezpečnost imunizace živými nebo živými atenuovanými vakcínami po léčbě okrelizumabem nebyla zkoumána.

Jsou k dispozici údaje o účincích očkování tetanovým toxoidem, 23valentním pneumokokovým polysacharidem, neoantigenem z hemocyaninu plže děrnatky obrovské (Megathura crenulata) a sezónními chřipkovými vakcínami u pacientů, kteří dostávají intravenózní okrelizumab (viz body 4.4 a 5.1).

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

Imunosupresiva

Souběžné podávání dalších imunosupresivních přípravků, kromě kortikosteroidů k symptomatické léčbě relapsů, s okrelizumabem se nedoporučuje (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu doby, kdy dostávají okrelizumab, a po dobu 4 měsíců po poslední podané dávce okrelizumabu používat antikoncepci.

Těhotenství

Množství údajů o podávání okrelizumabu těhotným ženám je omezené. Okrelizumab je imunoglobulin G (IgG). O IgG je známo, že prostupují placentární bariérou. U novorozenců a kojenců, kteří se narodili matkám, jež byly během těhotenství vystaveny okrelizumabu, má být zvážen odklad očkování živými nebo živými atenuovanými vakcínami. Nebyly zjištěny žádné údaje o počtu B-buněk u novorozenců a kojenců vystavených okrelizumabu a potenciální doba deplece B-buněk u novorozenců a kojenců není známa (viz bod 4.4).

U dětí narozeným matkám, které byly vystaveny jiným protilátkám proti CD20 v průběhu těhotenství, byla hlášena přechodná deplece periferních B-buněk a lymfopenie. Deplece B-buněk *in utero* byla také zjištěna ve studiích u zvířat.

Studie u zvířat (embryofetální toxicita) neprokázaly teratogenní účinky. Ve studiích prenatálního a postnatálního vývoje byla pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

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

Kojení

Je známo, že první dny po porodu (období mleziva) se lidské IgG vylučují do mateřského mléka, jejich koncentrace brzy poté klesají na nízké hodnoty.

V prospektivní, multicentrické, otevřené studii MN42989 (SOPRANINO) byl 13 kojícím ženám podán okrelizumab v mediánu 2,0 měsíce po porodu (rozmezí 0,5 - 5,0 měsíců). V mateřském mléce byly detekovány nízké koncentrace okrelizumabu během 60 dnů po první infuzi matky po porodu

(medián relativní kojenecké dávky 0,27 % [rozmezí 0,0 – 1,8 %], naznačující minimální přenos okrelizumabu do mateřského mléka. Po 30 dnech od první infuze matky po porodu byl okrelizumab nedetekovatelný ve všech dostupných vzorcích séra kojených dětí (n = 9) a hladiny B-buněk kojenců byly ve všech dostupných vzorcích krve v normě (n = 10). U kojených dětí nebyly v průběhu 44,6 týdnů sledování (rozmezí 8,6 - 62,7 týdnů) pozorovány žádné účinky okrelizumabu na zdraví, růst a vývoj.

Ačkoli nejsou k dispozici žádné klinické údaje o kojencích potenciálně vystavených okrelizumabu prostřednictvím mateřského mléka, kterým byly podány živé nebo živé oslabené vakcíny, vzhledem k normálním hladinám B-buněk a nedetekovatelným hladinám okrelizumabu v séru pozorovaným u těchto kojenců se neočekávají žádná rizika.

V samostatné prospektivní klinické studii byly u 29 kojících žen, které dostávaly okrelizumab v mediánu 4,3 měsíce po porodu (rozmezí 0,1 – 36 měsíců), pozorovány nízké koncentrace okrelizumabu v mateřském mléce (medián relativní kojenecké dávky 0,1 % [rozmezí 0,07 - 0,7 %]) po dobu 90 dnů po první infuzi matky po porodu. Následné sledování 21 kojených dětí po dobu alespoň 2 týdnů ukázalo normální růst a vývoj až do 1 roku.

Okrelizumab může být během kojení používán již pár dnů po porodu.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejdůležitější a nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou IRR (34,3 % u RRS, 40,1 % u PPRS) a infekce (58,5 % u RRS a 72,2 % u PPRS) (viz bod 4.4). Dalšími často hlášenými nežádoucími účinky jsou covid-19 (16,0 % u PPRS) a snížení hladiny imunoglobulinu M v krvi (16,5 % u RRS a 15,5 % u PPRS).

Bezpečnostní profil přípravku Ocrevus injekční roztok byl celkově podobný známému bezpečnostnímu profilu intravenózního okrelizumabu uvedeného v tabulce 1 níže s výjimkou velmi častého nežádoucího účinku IR.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích s intravenózním okrelizumabem a získané ze spontánních hlášení jsou uvedeny níže v tabulce 1. Frekvence nežádoucích účinků jsou založeny na kontrolovaném období pivotních klinických studií u RRS a PPRS a na kontrolovaném období klinické studie WA40404 u PPRS. Nežádoucí účinky jsou řazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a kategorií četnosti. Četnosti jsou definované jako velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (nelze určit z dostupných údajů). V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí s klesající četností.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky

MedDRA **Třídy orgánových systémů (SOC)**	**Velmi časté**	**Časté**	**Není známo**
Infekce a infestace	Infekce horních dýchacích cest, covid-19, nasofaryngitida, chřipka	Sinusitida, bronchitida, orální herpes, gastroenteritida, infekce respiračního traktu, pneumonie způsobená onemocněním covid-19, virové infekce, herpes zoster, konjunktivitida, celulitida	
Poruchy krve a lymfatického systému		Neutropenie	Pozdní nástup neutropenie[3]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel, katar	
Poruchy jater a žlučových cest			Polékové poškození jater[3]
Vyšetření	Snížená hladina imunoglobulinu M v krvi	Snížená hladina imunoglobulinu G v krvi	
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce související s infuzí[1], reakce na injekci[2,3]		

[1] Pozorováno pouze ve společné databázi pro intravenózní okrelizumab.
[2] Pozorováno ve studii mimo společnou databázi pro intravenózní okrelizumab (spojeno se subkutánním podáním).
[3] Pozorováno v době po uvedení přípravku na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce na injekci

IR jsou na základě zjištěných příznaků děleny na systémové IR a místní IR.

Ve studii OCARINA II dostalo první injekci přípravku 118 pacientů (bez předchozí léčby okrelizumabem). K nejčastějším příznakům hlášeným u systémových IR a místních IR patřily: bolest hlavy (2,5 %), nauzea (1,7 %), erytém v místě injekce (29,7 %), bolest v místě injekce (14,4 %), otok v místě injekce (8,5 %) a pruritus v místě injekce (6,8 %). Po první injekci se IR objevily u 48,3 % pacientů. Ze 118 pacientů se u 11,0 % pacientů vyskytla alespoň jedna systémová IR a u 45,8 % pacientů alespoň jedna místní IR. Mezi pacienty s IR se u většiny pacientů (82,5 %) IR vyskytla do 24 hodin po skončení injekce, ale ne v jejím průběhu. Žádné IR nebyly závažné a všechny IR byly lehké (71,9 %) nebo středně těžké (28,1 %). Medián doby trvání IR byl 3 dny u systémových

IR a 4 dny u místních IR. Všichni pacienti se z IR zotavili, 26,3 % pacientů přitom vyžadovalo symptomatickou léčbu.

Ve studii OCARINA I dostalo 125 pacientů jednu nebo více subkutánních injekcí okrelizumabu 1 200 mg. Ze 125 pacientů, kteří dostali první injekci, se u 16,0 % pacientů vyskytla alespoň jedna systémová IR a u 64,0 % pacientů se vyskytla alespoň jedna místní IR. U 104 pacientů, kteří dostali druhou injekci, se výskyt systémových IR snížil na 7,7 % a místních IR na 37,5 %. U první injekce nebyla žádná IR závažná a všechny IR kromě jediné byly lehké nebo středně těžké. U druhé injekce nebyla žádná IR závažná a všechny IR byly lehké nebo středně těžké. Symptomatickou léčbu po první injekci vyžadovalo 21,2 % pacientů a po druhé injekci 17,9 % pacientů, u kterých se vyskytla IR.

Intravenózní podání okrelizumabu je spojeno s reakcemi souvisejícími s infuzí (IRR), které mohou souviset také s uvolňováním cytokinů a/nebo jiných chemických mediátorů. IRR se mohou projevit jako pruritus, vyrážka, urtikárie, erytém, podráždění hrdla, bolest orofaryngu, dyspnoe, faryngeální nebo laryngeální edém, zrudnutí, hypotenze, pyrexie, únava, bolest hlavy, závrať, nauzea, tachykardie a anafylaxe. Při léčbě intravenózním okrelizumabem byly hlášeny závažné IRR, z nichž některé vyžadovaly hospitalizaci.

Infekce

V aktivně kontrolovaných studiích u RRS se infekce vyskytly u 58,5 % pacientů, kteří dostávali intravenózní okrelizumab, ve srovnání s 52,5 % pacientů užívajících interferon beta-1a. Závažné infekce se vyskytly u 1,3 % pacientů, kteří dostávali intravenózní okrelizumab, oproti 2,9 % pacientů, kteří dostávali interferon beta-1a. V pivotní studii kontrolované placebem u PPRS se infekce vyskytly u 72,2 % pacientů užívajících intravenózní okrelizumab ve srovnání se 69,9 % pacientů užívajících placebo. Závažné infekce se vyskytly u 6,2 % pacientů, kteří dostávali intravenózní okrelizumab, oproti 6,7 % pacientů, kteří dostávali placebo.

Všichni pacienti přešli na intravenózní okrelizumab během otevřené fáze v pivotních studiích RRS i PPRS s intravenózním okrelizumabem. Během otevřené fáze se v pivotních studiích u pacientů s RRS i PPRS nezvýšilo celkové riziko závažných infekcí ve srovnání s celkovým rizikem zjištěným během kontrolovaného období. Stejně jako během kontrolovaného období zůstal výskyt závažných infekcí vyšší u pacientů s PPRS než u pacientů s RRS.

V souladu s předchozí analýzou rizikových faktorů závažných infekcí u autoimunitních onemocnění jiných než RS (viz bod 4.4) byla provedena multivariační analýza rizikových faktorů závažných infekcí v údajích o kumulativní expozici přibližně za 10 let z kontrolovaného období a z otevřené fáze pivotních klinických studií. Rizikové faktory závažných infekcí u pacientů s RRS zahrnují přítomnost alespoň 1 komorbidity, nedávný klinický relaps a skóre EDSS (Expanded Disability Status Scale; rozšířená škála stavu invalidity) ≥ 6,0. Rizikové faktory závažných infekcí u pacientů s PPRS zahrnují index tělesné hmotnosti vyšší než 25 kg/m^2, přítomnost alespoň 2 komorbidit, EDSS ≥ 6,0 a IgM < LLN. Mezi komorbidity patřily mimo jiné kardiovaskulární onemocnění, onemocnění ledvin a močových cest, předchozí infekce a deprese.

Infekce respiračního traktu

Podíl infekcí respiračního traktu byl vyšší u pacientů léčených intravenózním okrelizumabem ve srovnání s interferonem beta-1a a placebem.
V klinických studiích u RRS došlo u 39,9 % pacientů léčených intravenózním okrelizumabem a 33,2 % pacientů léčených interferonem beta-1a k infekci horních cest dýchacích a u 7,5 % pacientů léčených intravenózním okrelizumabem a 5,2 % pacientů léčených interferonem beta-1a k infekci dolních cest dýchacích.
V pivotní klinické studii u PPRS došlo k infekci horních cest dýchacích u 48,8 % pacientů léčených intravenózním okrelizumabem a u 42,7 % pacientů, kteří dostávali placebo; a u 9,9 % pacientů léčených intravenózním okrelizumabem a u 9,2 % pacientů, kteří dostávali placebo, došlo k infekci dolních cest dýchacích.

Infekce respiračního traktu hlášené u pacientů léčených intravenózním okrelizumabem byly převážně mírné až středně závažné (80 – 90 %).

Covid-19 a pneumonie způsobená onemocněním covid-19

V placebem kontrolované klinické studii fáze IIIb u pacientů s PPRS (klinická studie WA40404) byl covid-19 pozorován častěji u pacientů léčených intravenózním okrelizumabem v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo. Covid-19 byl pozorován u 16,0 % pacientů léčených okrelizumabem a u 11,3 % pacientů, kteří dostávali placebo. U pacientů léčených intravenózním okrelizumabem byl covid-19 převážně mírný až středně závažný (14,2 %).

Pneumonie způsobená onemocněním covid-19 byla pozorována častěji u pacientů léčených intravenózním okrelizumabem v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo. Pneumonie způsobená onemocněním covid-19 byla pozorována u 3,2 % pacientů léčených intravenózním okrelizumabem a u 1,8 % pacientů, kteří dostávali placebo. Pneumonie způsobená onemocněním covid-19 byla častěji pozorována jako závažná infekce, která se vyskytla u 2,6 % pacientů léčených intravenózním okrelizumabem a u 1,6 % pacientů, kteří dostávali placebo. Úmrtí v důsledku pneumonie způsobené onemocněním covid-19 byla méně častá, vyskytla se u 0,8 % pacientů léčených intravenózním okrelizumabem a u 0,2 % pacientů, kteří dostávali placebo a v obou ramenech byla spojena se známými rizikovými faktory.

Herpes

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

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

Polékové poškození jater

V době po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno polékové poškození jater a zvýšené jaterní enzymy (viz bod 4.4).

Laboratorní odchylky

Imunoglobuliny

V průběhu kontrolovaného období pivotních klinických studií s intravenózním okrelizumabem vedla léčba okrelizumabem k poklesu celkových imunoglobulinů, způsobenému především snížením hladin IgM.

Údaje z kontrolovaného období a otevřené fáze pivotních klinických studií ukázaly souvislost mezi sníženými hladinami IgG (a méně pak v případě IgM a IgA) a zvýšeným výskytem závažných infekcí. U 2,1 % pacientů s RRS byla zjištěna závažná infekce v období s IgG < LLN a u 2,3 % pacientů s PPRS byla zjištěna závažná infekce v období s IgG < LLN. Rozdíl v míře výskytu závažných infekcí mezi pacienty s IgG < LLN ve srovnání s pacienty s IgG ≥ LLN se v průběhu času nezvyšoval. Typ, tíže, latence, trvání a výsledek závažných infekcí zjištěných během období s imunoglobuliny pod LLN odpovídaly celkovým závažným infekcím zjištěným u pacientů léčených okrelizumabem během kontrolovaného období a otevřené fáze. Během celých 10 let nepřetržité léčby okrelizumabem zůstávaly průměrné hladiny IgG u pacientů s RRS a PPRS nad LLN.

Lymfocyty

U RRS bylo zjištěno snížení lymfocytů < LLN u 20,7 % pacientů léčených intravenózním okrelizumabem ve srovnání s 32,6 % pacientů léčených interferonem beta-1a. V pivotní klinické studii bylo u PPRS zjištěno snížení lymfocytů < LLN u 26,3 % pacientů léčených intravenózním okrelizumabem ve srovnání s 11,7 % pacientů léčených placebem.

Většina případů snížení lymfocytů u pacientů léčených intravenózním okrelizumabem měla závažnost 1. stupně (< LLN – 800 buněk/mm^3) a 2. stupně (500 až 800 buněk/mm^3). Přibližně 1 % pacientů ve skupině léčené intravenózním okrelizumabem mělo lymfopenii 3. stupně (200 až 500 buněk/mm^3). Žádný z nahlášených pacientů neměl lymfopenii 4. stupně (< 200 buněk/mm^3).

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

Neutrofily

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

Většina případů poklesu neutrofilů byla přechodná (byly pozorovány pouze jednorázově u daného pacienta léčeného okrelizumabem) a jejich závažnost byla 1. stupně (mezi < LLN a 1 500 buněk/mm^3) a 2. stupně (1 000 až 1 500 buněk/mm^3). Celkem se neutropenie 3. nebo 4. stupně vyskytla přibližně u 1 % pacientů ve skupině s intravenózním okrelizumabem. Jeden pacient s neutropenií 3. stupně (500 až 1 000 buněk/mm^3) a jeden pacient s neutropenií 4. stupně (< 500 buněk/mm^3) vyžadovali specifickou léčbu faktorem stimulujícím růst kolonií granulocytů a zůstali po této epizodě na okrelizumabu. Neutropenie se může objevit za několik měsíců po podání okrelizumabu (viz bod 4.4).

Jiné

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Existuje omezená zkušenost z klinických studií s dávkami vyššími, než je schválená dávka okrelizumabu. Nejvyšší dávka, která byla dosud testovaná u pacientů s RS, je 2 000 mg podávaná jako dvě intravenózní infuze po 1 000 mg po 2 týdnech (studie fáze II zkoumající dávku u RRRS) a 1 200 mg podávaná subkutánní injekcí (studie fáze Ib zkoumající dávku). Nežádoucí účinky byly konzistentní s bezpečnostním profilem v pivotních klinických studiích.

V případě předávkování neexistuje žádné specifické antidotum; přerušte okamžitě injekci a sledujte pacienta, zda nedochází k IR (viz bod 4.4).

5. Farmakologické vlastnosti

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, monoklonální protilátky, ATC kód: L04AG08.

Mechanismus účinku

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

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

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

Subkutánní okrelizumab obsahuje rekombinantní lidskou hyaluronidázu (rHuPH20), enzym používaný ke zvýšení disperze a absorpce ko-formulovaných léčivých látek při subkutánním podání.

Farmakodynamické účinky

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

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Subkutánní léková forma

OCARINA II
Studie CN42097 (OCARINA II) byla multicentrická, randomizovaná, otevřená studie s paralelními rameny hodnotící farmakokinetiku, farmakodynamiku, bezpečnost, imunogenitu, radiologické a klinické účinky subkutánního okrelizumabu ve srovnání s intravenózním okrelizumabem u pacientů s RRS nebo PPRS. Studie OCARINA II měla za cíl prokázat non-inferioritu léčby subkutánním okrelizumabem ve srovnání s intravenózním okrelizumabem na základě primárního farmakokinetického cílového parametru – plochy pod křivkou závislosti koncentrace na čase (AUC) do týdne 12 po injekci/infuzi (AUC_{w1-12}).

Celkem 236 pacientů s RRS nebo PPRS (213 pacientů s RRS, 23 pacientů s PPRS) bylo randomizováno v poměru 1 : 1 do subkutánního ramene nebo intravenózního ramene. Během kontrolovaného období (den 0 až týden 24) dostali pacienti buď jednorázovou 920mg subkutánní injekci ve dnu 1, nebo dvě intravenózní infuze 300 mg ve dnu 1 a 14. Po kontrolovaném období měli všichni pacienti možnost dostat další 920 mg subkutánní injekce okrelizumabu v týdnu 24 (dávka 2) a týdnu 48 (dávka 3). Pacienti po předchozí léčbě protilátkami proti CD20 včetně okrelizumabu v posledních 24 měsících byli vyloučeni.

Pacienti byli ve věku od 18 do 65 let s výchozím skóre EDSS mezi 0 a 6,5. Demografické údaje byly podobné a výchozí charakteristika pacientů byla dobře vyvážená mezi oběma léčebnými skupinami. Průměrný věk byl 39,9 let v subkutánním rameni a 40,0 let v intravenózním rameni. V subkutánním rameni bylo 34,7 % pacientů mužského pohlaví a v intravenózním rameni bylo 40,7 % pacientů mužského pohlaví. Průměrná doba/medián doby od diagnózy RS byly 5,70/3,10 roku v subkutánním rameni a 4,78/2,35 roku v intravenózním rameni.

Na základě primárního farmakokinetického cílového parametru – AUC do týdne 12 po injekci (AUC_{w1-12}) (viz bod 5.2) byla prokázána non-inferiorita expozice okrelizumabu po podání dávky 920 mg subkutánního okrelizumabu ve srovnání s intravenózním okrelizumabem v dávce 600 mg.

Intravenózní léková forma

Relabující formy roztroušené sklerózy (RRS)

Účinnost a bezpečnost okrelizumabu byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, dvojitě maskovaných, aktivním komparátorem kontrolovaných klinických studiích (WA21092 a WA21093) s identickým designem u pacientů s relabujícími formami RS (podle McDonaldových kritérií z roku 2010) s aktivním onemocněním (definovaným klinicky nebo pomocí zobrazovacích metod) v předchozích dvou letech. Design studií a výchozí charakteristiky studijní populace jsou shrnuty v tabulce 2.

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

Tabulka 2 Design studie, demografické a výchozí charakteristiky

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

* Expanded Disability Status Scale (rozšířená škála stavu invalidity)
** Pacienti, kteří nebyli léčeni žádnou chorobu-modifikující léčbou v období 2 let před randomizací.

Klíčové výsledky klinické a MRI účinnosti jsou uvedeny v tabulce 3 a na obrázku 1.

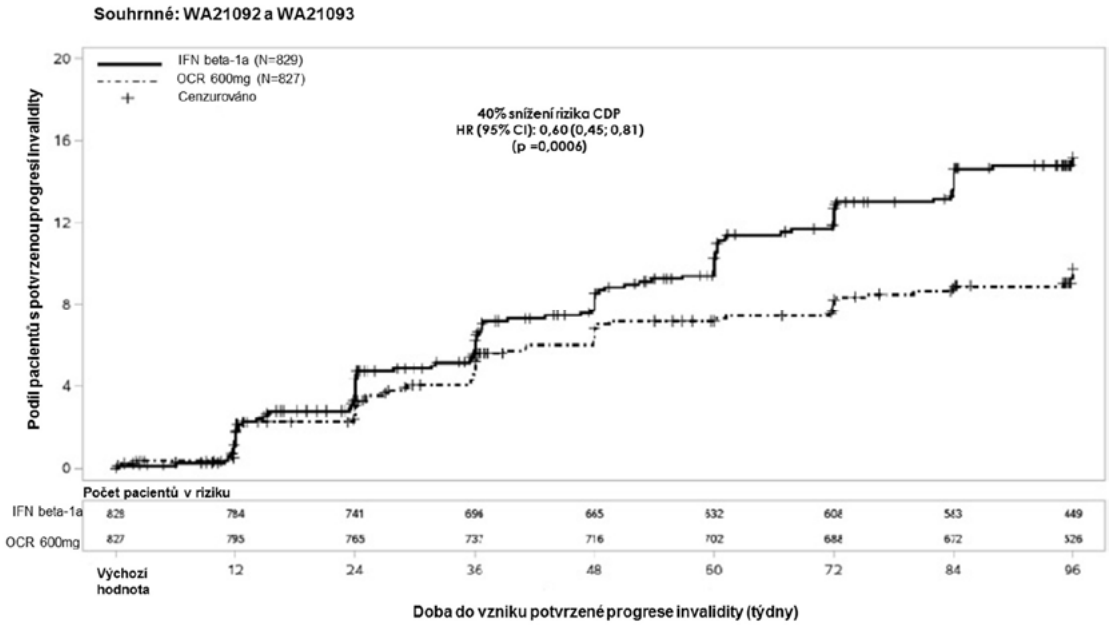
Výsledky těchto studií ukazují, že okrelizumab významně snižoval relapsy, subklinickou aktivitu onemocnění měřenou pomocí MRI a progresi onemocnění ve srovnání se subkutánním podáním interferonu beta-1a v dávce 44 µg.

Tabulka 3 Klíčové klinické a MRI cílové parametry ze studií WA21092 a WA21093 (RRS)

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

[1] Prospektivně souhrnné údaje ze studií 1 a 2
[2] Nepotvrzující analýza p-hodnoty; není součástí předem specifikované hierarchie testování
[3] CDP definováno jako zvýšení o ≥ 1,0 bod oproti skóre rozšířené škály stavu invalidity (Expanded Disability Status Scale (EDSS)) u pacientů s výchozí hodnotou skóre 5,5 nebo méně, nebo ≥ 0,5 pokud je výchozí skóre > 5,5, Kaplanovy-Meierovy odhady v 96. týdnu
[4] Definováno jako zvýšení o ≥ 1,0 bod oproti výchozímu skóre EDSS u pacientů s výchozí hodnotou skóre EDSS ≥ 2 a ≤ 5,5, nebo ≥0,5 pokud je výchozí skóre > 5,5. Pacienti s výchozí hodnotou skóre < 2 nebyli zařazeni do analýzy.
[5] NEDA je definováno jako nepřítomnost protokolem definovaných relapsů, nepřítomnost 12týdenní CDP, a žádná MRI aktivita (buď Gd-enhancující T1 léze nebo nové nebo zvětšující se T2 léze) v průběhu celé 96týdenní léčby. Výzkumný výsledek vycházející z úplné ITT populace (populace se záměrem léčit).
[6] Nepotvrzující p-hodnota; postup hierarchického testování ukončený před dosažením cílového parametru.
[7] Log-rank test
[8] Potvrzené relapsy (doprovázené klinicky relevantní změnou EDSS).

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



*Předem specifikovaná souhrnná analýza studií WA21092 a WA21093

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

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

Primárně progresivní roztroušená skleróza (PPRS)

Účinnost a bezpečnost okrelizumabu byla rovněž hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii u pacientů s primárně progresivní RS (studie WA25046), kteří měli časné stádium onemocnění podle hlavních kritérií pro zařazení, tj. věk od 18 do 55 let včetně; EDSS při vstupní návštěvě od 3,0 do 6,5 bodu; délku trvání onemocnění od nástupu příznaků RS kratší než 10 let u pacientů s EDSS při vstupní návštěvě ≤ 5,0 nebo kratší než 15 let u pacientů s EDSS při vstupní návštěvě > 5,0. Co se týče aktivity onemocnění, znaky charakteristické pro zánětlivou aktivitu dokonce i v progresivní RS mohou být prokázány zobrazovacími metodami (tj. T1 Gd-enhancující léze a / nebo aktivní [nová nebo zvětšující se] T2 léze). Pro potvrzení zánětlivé aktivity u všech pacientů má být použita MRI. Pacienti starší 55 let nebyli do studie zařazeni. Design studie a výchozí charakteristiky studijní populace jsou předloženy v tabulce 4.

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

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

Tabulka 4 Design studie, demografické výchozí charakteristiky studie WA25046

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

Klíčové výsledky klinické a MRI účinnosti jsou uvedeny v tabulce 5 a na obrázku 2.

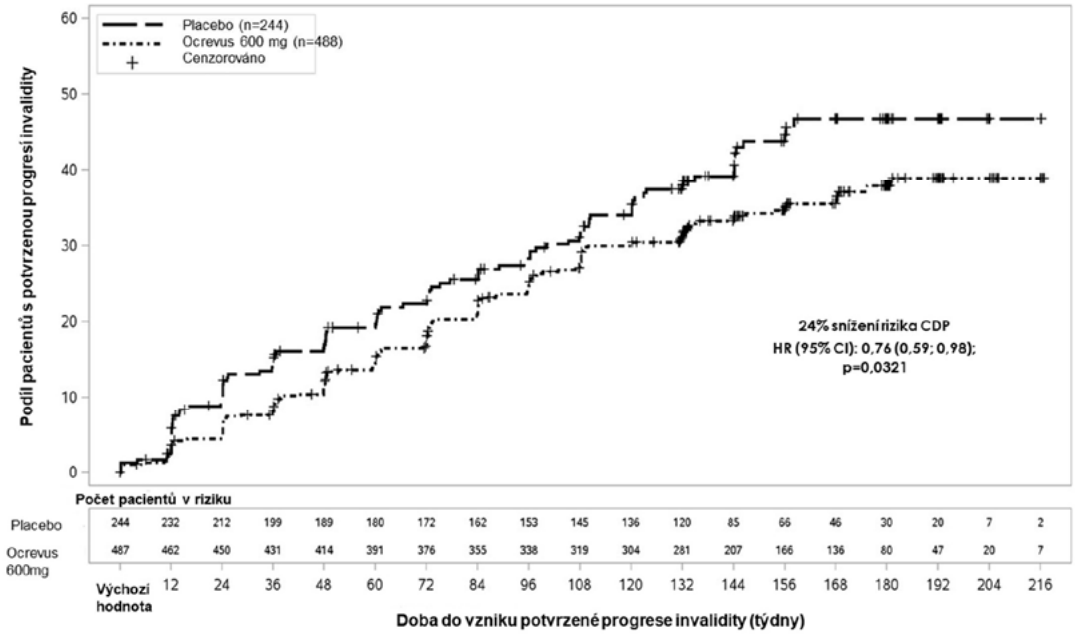
Výsledky této studie ukazují, že okrelizumab významně oddaluje progresi onemocnění a snižuje pokles rychlosti chůze v porovnání s placebem.

Tabulka 5 Klíčové klinické a MRI cílové parametry ze studie WA25046 (PPRS)

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

[1] Definováno jako zvýšení o ≥ 1,0 bod oproti výchozímu skóre u pacientů s výchozí hodnotou skóre 5,5 nebo méně, nebo ≥ 0,5 pokud je výchozí skóre > 5,5, Kaplanův-Meierův odhad ve 120. týdnu.

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



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

Předem specifikovaná podskupinová analýza primárního cílového parametru naznačuje, že pacienti, kteří jsou mladší nebo pacienti s T1 Gd-enhancujícími lézemi na počátku léčby, mají z léčby větší prospěch než pacienti, kteří jsou starší (≤ 45 let: HR 0,64 [0,45; 0,92], > 45 let: HR 0,88 [0,62; 1,26], s T1 Gd-enhancujícími lézemi na počátku léčby: HR 0,65 [0,40-1,06], bez výchozích T1 Gd-enhancujících lézí na počátku léčby: HR 0,84 [0,62-1,13]).

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

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

Imunogenita

Subkutánní léková forma

Ve studii OCARINA I a OCARINA II neměli žádní pacienti protilátky proti lékům související s léčbou (ADA) okrelizumabem. Pacienti ve studii OCARINA II byli testováni na začátku studie

a každých 6 měsíců po léčbě po dobu trvání studie na ADA. Přechodné ADA proto nemusí být detekovány mezi hodnocenými časovými body.

Protilátky proti rHuPH20 (hyaluronidáza) související s léčbou se vyskytly u 2,3 % (3/132) pacientů léčených subkutánním okrelizumabem ve studii OCARINA I. Ve studii OCARINA II se protilátky proti rHuPH20 související s léčbou nevyskytly u žádného pacienta.

Intravenózní léková forma

Pacienti ve studiích u RS (WA21092, WA21093 a WA25046) byli v opakovaných časových bodech (při zahájení a každých 6 měsíců po léčbě po dobu trvání klinické studie) testováni na ADA. Ze 1 311 pacientů léčených okrelizumabem bylo 12 (~1 %) pozitivně testováno na přítomnost protilátek proti léku, z toho byli 2 pacienti pozitivně testováni na neutralizační protilátky. Dopad léčbou vyprovokované tvorby protilátek proti léku na bezpečnost a účinnost nelze posoudit vzhledem k nízké incidenci ADA související s okrelizumabem.

Imunizace

V randomizované otevřené studii u pacientů s RRS (n = 102) bylo zastoupení pacientů s pozitivní odpovědí na tetanovou vakcínu 8 týdnů po očkování 23,9 % ve skupině s intravenózním okrelizumabem ve srovnání s 54,5 % v kontrolní skupině (bez chorobu-modifikujících léků s výjimkou interferonu-beta). Geometrické průměrné titry specifických protilátek proti tetanovému toxoidu po 8 týdnech byly 3,74 IU/ml, resp. 9,81 IU/ml. Pozitivní odpověď na ≥ 5 sérotypů ve 23-PPV za 4 týdny po očkování byla 71,6 % ve skupině s intravenózním okrelizumabem a 100 % v kontrolní skupině. U pacientů léčených intravenózním okrelizumabem nezvýšila posilovací vakcína (13-PCV) podaná za 4 týdny po 23-PPV významně odpověď na 12 sérotypů společně s 23-PPV. Zastoupení pacientů se séroprotektivními titry proti 5 chřipkovým kmenům se pohybovalo od 20,0 do 60,0 % a od 16,7 do 43,8 % před očkováním a od 55,6 do 80,0 % 4 týdny po očkování u pacientů léčených intravenózním okrelizumabem a od 75,0 do 97,0 % v kontrolní skupině. Viz body 4.4 a 4.5.

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Předpokládaná průměrná expozice (AUC za 24týdenní dávkovací interval) po podání dávky 920 mg subkutánního okrelizumabu byla 3 730 µg/ml•den. Primární farmakokinetický cílový parametr ve studii OCARINA II – AUC_{w1-12} – byl po podání dávky 920 mg subkutánního okrelizumabu prokazatelně non-inferiorní vůči intravenóznímu okrelizumabu v dávce 600 mg. Poměr geometrických průměrů pro AUC_{w1-12} byl 1,29 (90% CI = 1,23 – 1,35).

Absorpce

Odhadovaná biologická dostupnost po subkutánním podání dávky 920 mg okrelizumabu byla 81 %. Průměrná hodnota C_{max} byla 132 µg/ml a t_{max} bylo dosaženo přibližně po 4 dnech (rozmezí 2 – 13 dnů).

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Nebyly provedeny žádné studie zkoumající farmakokinetiku subkutánního okrelizumabu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Došlo k pěti případům úmrtí novorozených potomků, jeden byl přisuzován slabosti způsobené předčasným porodem doprovázené oportunní bakteriální infekcí, jeden byl způsobený infekční meningoencefalitidou postihující mozeček novorozence matky s aktivní bakteriální infekcí (mastitida) a u tří případů se prokázala žloutenka a poškození jater, s podezřením na virovou etiologii, pravděpodobně polyomavirus. Průběh těchto pěti potvrzených nebo suspektních infekcí mohl být potenciálně ovlivněn deplecí B-buněk. Bylo zpozorováno, že novorození potomci zvířecích matek vystavených působení okrelizumabu měli v průběhu postnatální fáze depleci populací B-buněk.

Hyaluronidáza

Neklinická data pro rekombinantní lidskou hyaluronidázu alfa dle konvenčních studií toxicity po opakovaných dávkách zahrnujících farmakologické bezpečnostní ukazatele neukazují na specifická rizika pro člověka.

Hyaluronidáza (rHuPH20) je přítomna ve většině tkání lidského těla. Subkutánní podání okrelizumabu s hyaluronidázou bylo dobře tolerováno potkany a zakrslými prasaty ve studiích místní snášenlivosti.

Studie reprodukční toxicity s rHuPH20 ukazují na embryofetální toxicitu u myší při >1 100krát vyšší dávce než navrhovaná klinická dávka, avšak bez známek teratogenity.

6. Farmaceutické údaje

6.1 Seznam pomocných látek

Vorhyaluronidáza alfa (rHuPH20)
Trihydrát natrium-acetátu (E 262)
Ledová kyselina octová
Dihydrát trehalózy
Polysorbát 20 (E 432)
Methionin
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

2 roky

Připravená injekční stříkačka

- Chemická a fyzikální stabilita byly stanoveny na 30 dnů při teplotě 2 °C – 8 °C a dodatečných 8 hodin na světle při teplotě ≤ 30 °C.
- Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po natažení z injekční lahvičky do injekční stříkačky. Není-li přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud příprava neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem. Injekční lahvičku neprotřepávejte.
Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

V případě potřeby lze neotevřenou injekční lahvičku uchovávat mimo chladničku při teplotách ≤ 25 °C po dobu až 12 hodin.

Injekční lahvičky lze vyjímat z chladničky a znovu ukládat do chladničky, dokud celkový součet dob uchovávání neotevřené injekční lahvičky mimo chladničku při teplotách ≤ 25 °C nepřekročí 12 hodin.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po přípravě injekční stříkačky jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

23 ml injekčního roztoku v injekční lahvičce (bezbarvé sklo třídy I).
Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před podáním vizuálně zkontrolujte, zda léčivý přípravek neobsahuje žádné pevné částice nebo nezměnil barvu.

Léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití a musí být připravován zdravotnickým pracovníkem za použití aseptické techniky.

Nebyly pozorovány inkompatibility mezi tímto léčivým přípravkem a polypropylenem (PP), polykarbonátem (PC), polyethylenem (PE), polyvinylchloridem (PVC), polyuretanem (PUR) a nerezovou ocelí.

Příprava injekční stříkačky

- Před použitím má být injekční lahvička vyjmuta z chladničky, aby roztok dosáhl pokojové teploty.
- Jehlou určenou k natažení léku (doporučená velikost 21G) natáhněte celý objem přípravku Ocrevus injekční roztok z injekční lahvičky do injekční stříkačky.
- Sejměte jehlu určenou k natažení léku a připojte infuzní soupravu k subkutánnímu podání (např. s křidélky/motýlkem) s injekční jehlou velikosti 24 až 26G. Použijte infuzní soupravu k subkutánnímu podání se zbytkovým objemem zadrženým v hadičce NEPŘESAHUJÍCÍM 0,8 ml.
- Propláchněte infuzní soupravu injekčním roztokem, abyste z infuzní soupravy vytěsnili vzduch; zastavte průtok před tím, než se roztok dostane do jehly.
- Zkontrolujte, že injekční stříkačka obsahuje po propláchnutí infuzní soupravy přesně 23 ml roztoku a případný přebytečný roztok z injekční stříkačky vytlačte.
- Roztok okamžitě podejte, aby se jehla neucpala. Připravenou injekční stříkačku s nasazenou a propláchnutou infuzní soupravou k subkutánnímu podání neuchovávejte.

Není-li dávka podána okamžitě, viz „Uchovávání injekční stříkačky“ níže.

Uchovávání injekční stříkačky

- Nebude-li dávka podána okamžitě, asepticky natáhněte celý objem přípravku Ocrevus injekční roztok z injekční lahvičky do injekční stříkačky, abyste měli dostatečný objem k podání dávky (23 ml) a propláchnutí infuzní soupravy k subkutánnímu podání. Sejměte z injekční stříkačky jehlu určenou k natažení léku a na injekční stříkačku nasaďte víčko. Před uchováváním nepřipojujte infuzní soupravu k subkutánnímu podání.
- Pokud uchováváte injekční stříkačku v chladničce, nechte ji před podáním ohřát na pokojovou teplotu.

Likvidace

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1231/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. ledna 2018
Datum posledního prodloužení registrace: 21. září 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 10. 2026

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