

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ocrevus 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 300 mg οκρελιζουμάμπης σε 10 ml σε συγκέντρωση 30 mg/ml. Η τελική συγκέντρωση του φαρμάκου μετά από την αραιώση είναι περίπου 1,2 mg/mL.

Η οκρελιζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-CD20 που παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινέζικου κρικητού με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές προς ελαφρώς ιριδίζον, και άχρωμο προς ανοιχτό καφέ διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ocrevus ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ) με ενεργό νόσο, η οποία καθορίζεται βάσει των κλινικών ή απεικονιστικών χαρακτηριστικών (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Ocrevus ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με πρόιμη πρωτοπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΠΠΣ) όσον αφορά στη διάρκεια της νόσου και στο επίπεδο της αναπηρίας, και με χαρακτηριστικά απεικόνισης που είναι ενδεικτικά της φλεγμονώδους δραστηριότητας (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Ocrevus θα πρέπει να ξεκινά και να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη ειδικευμένων ιατρών με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία νευρολογικών παθήσεων και οι οποίοι έχουν πρόσβαση σε κατάλληλη ιατρική υποστήριξη για τη διαχείριση σοβαρών αντιδράσεων όπως οι σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs).

Προκαταρκτική αγωγή για τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Οι ακόλουθες δύο προκαταρκτικές φαρμακευτικές αγωγές πρέπει να χορηγούνται πριν από κάθε έγχυση του Ocrenvus προκειμένου να μειωθεί η συχνότητα και η βαρύτητα των σχετιζόμενων με έγχυση αντιδράσεων (βλ. Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις στην παράγραφο 4.4 για επιπλέον βήματα για τη μείωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων):

- 100 mg ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης (ή ισοδύναμου) περίπου 30 λεπτά πριν από κάθε έγχυση του Ocrenvus,
- Αντιισταμινικό περίπου 30-60 λεπτά πριν από κάθε έγχυση του Ocrenvus

Επιπρόσθετα, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής με αντιπυρετικό (π.χ. παρακεταμόλη) περίπου 30-60 λεπτά πριν από κάθε έγχυση του Ocrenvus.

Δοσολογία:

Αρχική δόση

Η αρχική δόση των 600 mg χορηγείται ως δύο ξεχωριστές ενδοφλέβιες εγχύσεις. Αρχικά, ως έγχυση των 300 mg, ακολουθούμενη από δεύτερη έγχυση 300 mg 2 εβδομάδες αργότερα (Πίνακας 1).

Επόμενες δόσεις

Οι επόμενες δόσεις του Ocrenvus στη συνέχεια χορηγούνται ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση 600 mg κάθε 6 μήνες (Πίνακας 1). Η πρώτη επακόλουθη δόση των 600 mg θα πρέπει να χορηγείται έξι μήνες μετά από την πρώτη έγχυση της αρχικής δόσης. Θα πρέπει να τηρείται ελάχιστο διάστημα 5 μηνών ανάμεσα σε κάθε δόση του Ocrenvus.

Εάν οι ασθενείς δεν παρουσίασαν σοβαρή σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) με οποιαδήποτε προηγούμενη έγχυση Ocrenvus, μπορεί να χορηγηθεί βραχύτερη (2-ωρη) έγχυση για τις επόμενες δόσεις (Πίνακας 1, Επιλογή 2).

Προσαρμογές της δόσης σε περίπτωση σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs)

Σε περίπτωση σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε έγχυσης, βλέπε τις ακόλουθες προσαρμογές. Επιπλέον πληροφορίες για τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) μπορούν να βρεθούν στην παράγραφο 4.4.

Απειλητικές για τη ζωή σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs)

Εάν κατά τη διάρκεια της έγχυσης παρουσιαστεί αντίδραση σχετιζόμενη με τη έγχυση (IRR) που μπορεί να προκαλέσει αναπηρία ή θάνατο, όπως είναι η οξεία υπερευαισθησία ή το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο ασθενής θα πρέπει να λάβει κατάλληλη θεραπεία. Το Ocrenvus πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.3).

Σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs)

Εάν ο ασθενής εμφανίσει σοβαρή σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) (όπως δύσπνοια) ή σύνθετο συμβάν έξαψης, πυρετού και πόνου στον φάρυγγα, η έγχυση θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο ασθενής θα πρέπει να λάβει συμπτωματική θεραπεία. Η έγχυση θα πρέπει να ξαναξεκινήσει μόνο μετά από την αποδρομή όλων των συμπτωμάτων. Ο αρχικός ρυθμός έγχυσης κατά την επανέναρξη θα πρέπει να αντιστοιχεί στο ήμισυ του ρυθμού έγχυσης κατά την έναρξη της αντίδρασης. Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή στην έγχυση για τις επόμενες νέες εγχύσεις, εκτός εάν ο ασθενής εμφανίσει σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR).

Ήπιες έως μέτριες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs)

Εάν ο ασθενής εμφανίσει ήπια έως μέτρια σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) (π.χ. κεφαλαλγία), ο ρυθμός της έγχυσης θα πρέπει να μειωθεί κατά το ήμισυ σε σχέση με τον ρυθμό της έγχυσης που χρησιμοποιούνταν κατά την έναρξη του συμβάντος. Ο μειωμένος ρυθμός θα πρέπει να διατηρηθεί για τουλάχιστον 30 λεπτά. Εάν γίνεται ανεκτός, ο ρυθμός της έγχυσης ενδέχεται στη συνέχεια να αυξηθεί ανάλογα με τον αρχικό ρυθμό έγχυσης του ασθενούς. Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή στην έγχυση για τις επακόλουθες νέες εγχύσεις, εκτός εάν ο ασθενής εμφανίσει σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR).

Τροποποιήσεις της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Τα παραπάνω παραδείγματα διακοπής και επιβράδυνσης της δόσης (για ήπιες/μέτριες και σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις) θα έχουν ως αποτέλεσμα την μεταβολή του ρυθμού έγχυσης και την αύξηση της συνολικής διάρκειας της έγχυσης, αλλά όχι της συνολικής δόσης. Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης του Ocrevus.

Καθυστερημένες ή παραλειπόμενες δόσεις

Εάν μία έγχυση του Ocrevus παραληφθεί, θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό. Μην περιμένετε μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Το διάστημα θεραπείας των 6 μηνών (με ελάχιστο διάστημα 5 μηνών) για το Ocrevus θα πρέπει να διατηρηθεί ανάμεσα στις δόσεις (βλέπε Πίνακα 1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Πληθυσμός ενηλίκων άνω των 55 ετών και ηλικιωμένων

Βάσει των περιορισμένων διαθέσιμων δεδομένων (βλέπε παράγραφο 5.1 και παράγραφο 5.2), δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς ηλικίας άνω των 55 ετών. Οι ασθενείς που έχουν ενταχθεί στις εν εξελίξει κλινικές μελέτες συνεχίζουν να λαμβάνουν οκρελιζουμάμπη σε δόση των 600 mg κάθε έξι μήνες αφού γίνουν 55 ετών και άνω.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ocrevus σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί επίσημα. Οι ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες. Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Το Ocrevus είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα και καθαίρεται μέσω του καταβολισμού (δηλ. διάσπαση σε πεπτιδία και αμινοξέα), και δεν αναμένεται να απαιτείται μεταβολή στη δόση για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ocrevus σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί επίσημα. Στις κλινικές μελέτες συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Το Ocrevus είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα και καθαίρεται μέσω του καταβολισμού (αντί της ηπατικής απέκκρισης), και δεν αναμένεται να απαιτείται μεταβολή στη δόση για τους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ocrevus σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα θεμελιωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Μετά από την αραίωση, το Ocrevus χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μέσω γραμμής που προορίζεται αποκλειστικά για τον σκοπό αυτό. Οι εγχύσεις του Ocrevus δεν θα πρέπει να χορηγούνται ως ενδοφλέβια χορήγηση push ή bolus.

Πίνακας 1: Δόση και Σχήμα του Ocrevus

		Ποσότητα Ocrevus προς χορήγηση	Οδηγίες έγχυσης
Αρχική δόση (600 mg) διαίρεται σε 2 εγχύσεις	Έγχυση 1	300 mg σε 250 ml	<ul style="list-style-type: none">Ξεκινήστε την έγχυση σε ρυθμό 30 ml/ώρα για 30 λεπτάΟ ρυθμός μπορεί να αυξηθεί κατά 30 ml/ώρα κάθε 30 λεπτά μέχρι το μέγιστο ρυθμό έγχυσης 180 ml/ώρα.Κάθε έγχυση θα πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 2,5 περίπου ωρών
	Έγχυση 2 (2 εβδομάδες αργότερα)	300 mg σε 250 ml	
Επόμενες δόσεις (600 mg) εφάπαξ έγχυση μία φορά κάθε 6 μήνες	Επιλογή 1	600 mg σε 500 ml	<ul style="list-style-type: none">Ξεκινήστε την έγχυση σε ρυθμό 40 ml/ώρα για 30 λεπτάΟ ρυθμός μπορεί να αυξηθεί κατά 40 ml/ώρα κάθε 30 λεπτά μέχρι το μέγιστο ρυθμό έγχυσης 200 ml/ώρα.Κάθε έγχυση θα πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 3,5 περίπου ωρών
	Έγχυση διάρκειας 3,5 περίπου ωρών		
		H'	

		Ποσότητα Ocrenus προς χορήγηση	Οδηγίες έγχυσης
	Επιλογή 2 Έγχυση διάρκειας 2 περίπου ωρών	600 mg σε 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Ξεκινήστε την έγχυση σε ρυθμό 100 ml/ώρα για τα πρώτα 15 λεπτά • Αυξήστε το ρυθμό έγχυσης σε 200 ml/ώρα για τα επόμενα 15 λεπτά • Αυξήστε το ρυθμό έγχυσης σε 250 ml/ώρα για τα επόμενα 30 λεπτά • Αυξήστε το ρυθμό έγχυσης σε 300 ml/ώρα για τα υπολειπόμενα 60 λεπτά • Κάθε έγχυση θα πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 2 περίπου ωρών

Τα διαλύματα του Ocrenus για ενδοφλέβια έγχυση παρασκευάζονται με αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος σε σάκο έγχυσης που περιέχει χλωριούχο νάτριο 0,9%, σε τελική συγκέντρωση περίπου 1,2 mg/mL. Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση βλ. παράγραφο 6.6.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για τουλάχιστον μία ώρα μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.4).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

- Υφιστάμενη ενεργό λοίμωξη (βλέπε παράγραφο 4.4)
- Ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής (βλέπε παράγραφο 4.4)
- Γνωστές ενεργές κακοήθειες (βλέπε παράγραφο 4.4)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Για τη βελτίωση της ιχνηλασιμότητας των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφονται σαφώς η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs)

Το Ocrevus σχετίζεται με σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs), οι οποίες ενδέχεται να σχετίζονται με την απελευθέρωση κυτταροκινών και/ή άλλων χημικών διαμεσολαβητών.

Τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε έγχυσης, αλλά έχουν αναφερθεί συχνότερα κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) μπορούν να εμφανιστούν σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι συγκεκριμένες αντιδράσεις μπορεί να εκδηλωθούν ως κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση, ερυθρήμα, ερεθισμός του φάρυγγα, στοματοφαρυγγικός πόνος, δύσπνοια, φαρυγγικό ή λαρυγγικό οίδημα, έξαψη, υπόταση, πυρεξία, κόπωση, κεφαλαλγία, ζάλη, ναυτία, ταχυκαρδία και αναφυλαξία.

Πριν από την έγχυση:

- Αντιμετώπιση σοβαρών αντιδράσεων: Θα πρέπει να υπάρχει κατάλληλη υποδομή για την αντιμετώπιση των σοβαρών αντιδράσεων όπως είναι οι σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR), οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας και/ή οι αντιδράσεις αναφυλαξίας.
- Υπόταση: Κατά τη διάρκεια των εγχύσεων του Ocrevus μπορεί να εμφανιστεί υπόταση, ως σύμπτωμα της σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR). Επομένως, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής των αντιυπερτασικών θεραπειών για 12 ώρες πριν από και κατά τη διάρκεια της κάθε έγχυσης του Ocrevus. Οι ασθενείς με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (τάξη III & IV σύμφωνα με την Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης) δεν έχουν μελετηθεί.
- Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή: Οι ασθενείς πρέπει να λάβουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή για τη μείωση της συχνότητας και της βαρύτητας των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατά τη διάρκεια της έγχυσης:

- Θα πρέπει να λαμβάνονται τα ακόλουθα μέτρα για ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρά αναπνευστικά συμπτώματα, όπως είναι ο βρογχόσπασμος ή οι παροξύνσεις του άσθματος:
 - απαιτείται άμεση και οριστική διακοπή της έγχυσης τους.
 - απαιτείται χορήγηση συμπτωματικής θεραπείας
 - ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται μέχρι την υποχώρηση των αναπνευστικών συμπτωμάτων επειδή η αρχική βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων θα μπορούσε να συνοδεύει κατόπιν επιδείνωσης.
- Η διάκριση ανάμεσα στην υπερευαισθησία και τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) ενδέχεται να είναι δύσκολη σε επίπεδο συμπτωμάτων. Εάν πιθανολογείται αντίδραση υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια της έγχυσης, η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και οριστικά (βλέπε «Αντιδράσεις υπερευαισθησίας» στη συνέχεια).

Μετά από την έγχυση:

- Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Ocrevus θα πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον μία ώρα μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης για τυχόν συμπτώματα αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση (IRR).
- Οι ιατροί θα πρέπει να ενημερώσουν τους ασθενείς ότι μπορεί να εμφανιστεί σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση.

Για οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία για τους ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση (IRRs), βλ. παράγραφο 4.2.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Θα μπορούσε να εμφανιστεί, επίσης, αντίδραση υπερευαισθησίας (οξεία αλλεργική αντίδραση στο φαρμακευτικό προϊόν). Οι οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας Τύπου 1 (διαμεσολαβούμενες από την IgE) μπορεί να μην είναι δυνατό να διακρίνονται κλινικά από τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR).

Αντίδραση υπερευαισθησίας μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε έγχυσης, παρόλο που συνήθως δεν εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Όσον αφορά τις επόμενες έγχυσεις, η εμφάνιση σοβαρότερων συμπτωμάτων σε σχέση με αυτά που είχε αντιμετωπίσει παλαιότερα ο ασθενής, ή νέων σοβαρών συμπτωμάτων, θα πρέπει να θέσουν την υποψία πιθανής αντίδρασης υπερευαισθησίας. Οι ασθενείς με γνωστή διαμεσολαβούμενη από την ανοσοσφαιρίνη E (IgE) υπερευαισθησία στην οκρελιζουμάμπη δεν πρέπει να λάβουν θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.3).

Λοίμωξη

Η χορήγηση του Ocrevus πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με ενεργό λοίμωξη μέχρι την αποδρομή της λοίμωξης.

Συνιστάται η εκτίμηση της κατάστασης του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς πριν από τη χορήγηση της δόσης, καθώς οι σοβαρά ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς (π.χ. με λεμφοπενία, ουδετεροπενία, υπογαμμασφαιριναιμία) δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.8).

Το συνολικό ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν μια σοβαρή λοίμωξη ήταν παρόμοιο με τα φάρμακα σύγκρισης (βλέπε παράγραφο 4.8). Η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων βαθμού 4 (απειλητικές για τη ζωή) και βαθμού 5 (θανατηφόρες) ήταν χαμηλή σε όλες τις ομάδες θεραπείας, ωστόσο, στην ΠΠΠΣ ήταν υψηλότερη με το Ocrevus σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για τις απειλητικές για τη ζωή (1,6% έναντι 0,4%) και τις θανατηφόρες (0,6% έναντι 0%) λοιμώξεις. Όλες οι απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις υποχώρησαν χωρίς διακοπή της οκρελιζουμάμπης.

Στην ΠΠΠΣ, οι ασθενείς με δυσκολίες κατάποσης διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης πνευμονίας από εισρόφηση. Η θεραπεία με Ocrevus μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο σοβαρής πνευμονίας σε αυτούς τους ασθενείς. Οι ιατροί θα πρέπει να αντιμετωπίζουν άμεσα τους ασθενείς που εμφανίζουν πνευμονία.

Προϊόσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ)

Ο κίνδυνος ΠΠΛ δεν μπορεί να αποκλειστεί καθώς λοίμωξη από τον ιό John Cunningham (JC) που οδηγεί σε ΠΠΛ έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντι-CD20 αντισώματα και άλλες θεραπείες για την ΠΣ, και σχετίζεται με παράγοντες κινδύνου (πληθυσμός ασθενών με π.χ. λεμφοπενία, προχωρημένη ηλικία, πολυθεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα).

Οι ιατροί πρέπει να επαγρυπνούν για πρώιμα σημεία και συμπτώματα ΠΠΛ, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν τυχόν νέα έναρξη ή επιδείνωση των νευρολογικών σημείων ή συμπτωμάτων, καθώς αυτά μπορεί να προσομοιάζουν με τη νόσο της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Εάν πιθανολογείται ΠΠΛ, η δόση του Ocrevus πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αξιολόγησης, συμπεριλαμβανομένης της μαγνητικής τομογραφίας (MRI), κατά προτίμηση με σκιαγραφικό (συγκριτικά με τη μαγνητική τομογραφία πριν από τη θεραπεία), της επιβεβαιωτικής εξέτασης εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για ιικό δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA) του ιού John Cunningham (JC), και των επαναληπτικών νευρολογικών εκτιμήσεων. Εάν επιβεβαιωθεί η ΠΠΛ, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με αντι-CD20 αντισώματα έχει αναφερθεί επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV), η οποία οδηγεί σε ορισμένες περιπτώσεις σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο.

Θα πρέπει να πραγματοποιηθεί προκαταρκτικός έλεγχος για HBV σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Ocrevus σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς με ενεργό HBV (δηλ. ενεργό λοίμωξη, η οποία επιβεβαιώνεται από θετικά αποτελέσματα για HBsAg και αντι-HB έλεγχο) δεν θα πρέπει να λάβουν θεραπεία με Ocrevus. Οι ασθενείς με θετικό ορολογικό έλεγχο (δηλ. αρνητικοί για HBsAg και θετικοί για το αντίσωμα εναντίον του πυρήνα HB (HBcAb +),

φορείς HBV (θετικοί για το επιφανειακό αντιγόνο, HBsAg+) θα πρέπει να απευθυνθούν σε ειδικούς ηπατολόγους πριν από την έναρξη της θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθηθούν και να αντιμετωπιστούν σύμφωνα με τα τοπικά ιατρικά πρότυπα για την πρόληψη της επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β.

Όψιμη ουδετεροπενία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ουδετεροπενίας όψιμης έναρξης. Παρόλο που ορισμένες περιπτώσεις ήταν Βαθμού 3 ή 4, η πλειονότητα των περιπτώσεων ήταν Βαθμού 1 ή 2. Περιπτώσεις ουδετεροπενίας όψιμης έναρξης έχουν αναφερθεί τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση του Ocrevus. Σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, συνιστάται μέτρηση των ουδετερόφιλων στο αίμα (βλ. παράγραφο 4.8).

Κακοήθειες

Έχει παρατηρηθεί αυξημένος αριθμός κακοθειών (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού) σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οκρελιζουμάμπη, σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου. Ωστόσο, η επίπτωση κυμαίνονταν στο γενικό ποσοστό που αναμενόταν για τον πληθυσμό με ΠΣ.

Θα πρέπει να εξετάζεται η σχέση μεταξύ οφέλους και κινδύνου για κάθε ασθενή με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για κακοήθειες, καθώς και σε ασθενείς που παρακολουθούνται ενεργά για επανεμφάνιση κακοήθειας. Οι ασθενείς με γνωστή ενεργό κακοήθεια δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με Ocrevus (βλέπε παράγραφο 4.3). Οι ασθενείς θα πρέπει να ακολουθούν τον καθιερωμένο προληπτικό έλεγχο για καρκίνο του μαστού σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 για τους πληθυσμούς που δεν έχουν μελετηθεί.

Κατά την ελεγχόμενη περίοδο θεραπείας των κλινικών μελετών, η επίπτωση των μη μελανωματικών δερματικών καρκίνων ήταν χαμηλή, ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση μεταξύ των ετών θεραπείας 3 και 4 λόγω βασικοκυτταρικού καρκινώματος, η οποία δεν παρατηρήθηκε τα επακόλουθα έτη. Η επίπτωση παραμένει εντός του γενικού ποσοστού που αναμενόταν για τον πληθυσμό με ΠΣ.

Θεραπεία σοβαρά ανοσοκατεσταλμένων ασθενών

Οι ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία μέχρι την υποχώρηση της κατάστασης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Σε άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις, η χρήση του Ocrevus ταυτόχρονα με ανοσοκατασταλτικές φαρμακευτικές αγωγές (π.χ. χρόνια κορτικοστεροειδή, μη βιολογικά και βιολογικά τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα [DMARDs], μυκοφαινόλη μοφετίλη, κυκλοφωσφαμίδη, αζαθειοπρίνη) οδήγησε σε αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων. Οι λοιμώξεις περιελάμβαναν, μεταξύ άλλων, την άτυπη πνευμονία και την πνευμονία από *Pneumocystis Jirovecii*, την πνευμονία από ανεμευλογιά, τη φυματίωση, την ιστοπλάσμωση. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ορισμένες από αυτές τις λοιμώξεις ήταν θανατηφόρες. Σε μια διερευνητική ανάλυση διαπιστώθηκαν οι ακόλουθοι παράγοντες που σχετίζονται με τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων: υψηλότερες δόσεις Ocrevus από αυτές που συνιστώνται για την ΠΣ, άλλες συννοσηρότητες και χρόνια χρήση ανοσοκατασταλτικών/κορτικοστεροειδών.

Δεν συνιστάται η χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών ταυτόχρονα με το Ocrevus, εξαιρουμένων των κορτικοστεροειδών για τη συμπτωματική θεραπεία των υποτροπών. Υπάρχει περιορισμένη γνώση σχετικά με το εάν η ταυτόχρονη χρήση στεροειδών για τη συμπτωματική θεραπεία των υποτροπών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων στην κλινική πρακτική. Στις βασικές μελέτες οκρελιζουμάμπης στην ΠΣ, η χορήγηση κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση υποτροπών δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής λοίμωξης.

Κατά την έναρξη του Ocrevus μετά από την ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή την έναρξη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας μετά από το Ocrevus, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυνατότητα αλληλοεπικαλυπτόμενων φαρμακοδυναμικών επιδράσεων (βλ. παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του Ocrevus λαμβάνοντας υπόψη τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες των άλλων τροποποιητικών της νόσου θεραπειών για την ΠΣ.

Εμβολιασμοί

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια με ζώντες ή ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς, μετά από τη θεραπεία με Ocrevus δεν έχει μελετηθεί και ο εμβολιασμός με εμβόλια που περιέχουν ζώντες εξασθενημένους ή ζώντες μικροοργανισμούς δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέχρι την αποκατάσταση του αριθμού των Β κυττάρων (στις κλινικές μελέτες, ο διάμεσος χρόνος για την αποκατάσταση του αριθμού των Β κυττάρων ήταν 72 εβδομάδες). Βλέπε παράγραφο 5.1.

Σε μια τυχαίοποιημένη ανοιχτή μελέτη, οι ασθενείς με ΥΠΣ ήταν σε θέση να ενισχύσουν τις χυμικές ανταποκρίσεις, αν και μειωμένες, σε ανατοξίνη τετάνου, 23-δύναμο πολυσακχαριδικό εμβόλιο πνευμονιοκόκκου με ή χωρίς ενισχυτικό εμβόλιο, νεοαντιγόνο αιμοκυανίνης της πεταλίδας Keyhole (KLH) και εμβόλια εποχικής γρίπης. Βλ. Παράγραφο 4.5 και 5.1.

Συνιστάται να εμβολιάζονται ασθενείς με Ocrevus με εμβόλια εποχικής γρίπης τα οποία είναι αδρανοποιημένα.

Οι ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν την κατάσταση ανοσοποίησης των ασθενών που είναι υποψήφιοι για θεραπεία με Ocrevus. Οι ασθενείς που χρήζουν εμβολιασμό θα πρέπει να ολοκληρώσουν την ανοσοποίηση τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την έναρξη του Ocrevus.

Για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τους εμβολιασμούς ανατρέξτε στην παράγραφο 4.5 και 5.1.

Έκθεση in utero στην οκρελιζουμάμπη και εμβολιασμός νεογνών και βρεφών με ζώντα ή ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια

Λόγω της πιθανής εξάλειψης των Β κυττάρων σε βρέφη μητέρων που έχουν εκτεθεί στο Ocrevus κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνιστάται οι εμβολιασμοί με ζώντες ή ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς να αναβάλλονται έως ότου ανακτηθούν τα επίπεδα των Β κυττάρων. Επομένως, συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων Β-κυττάρων που είναι θετικά σε CD19, σε νεογνά και βρέφη, πριν από τον εμβολιασμό.

Συνιστάται όλοι οι εμβολιασμοί, εκτός αυτών με ζώντες ή ζώντες-εξασθενημένους μικροοργανισμούς, να ακολουθούν το τοπικό πρόγραμμα ανοσοποίησης και η μέτρηση των τίτλων απόκρισης που προκαλούνται από εμβόλια να λαμβάνεται υπόψη για να ελέγχεται εάν τα άτομα έχουν κατακτήσει μια προστατευτική ανοσοαπόκριση επειδή η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού μπορεί να μειωθεί.

Η ασφάλεια και ο χρόνος εμβολιασμού πρέπει να συζητούνται με το γιατρό του βρέφους (βλ. παράγραφο 4.6).

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης, καθώς δεν αναμένονται φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μέσω των ενζύμων του κυτοχρώματος P450, άλλων μεταβολικών ενζύμων ή μεταφορέων.

Εμβολιασμοί

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ή ζώντες-εξασθενημένους, μετά από τη θεραπεία με Ocrevus δεν έχει μελετηθεί.

Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τις επιδράσεις από ανατοξίνη τετάνου, 23-δύναμο πολυσακχαριδικό εμβόλιο πνευμονιοκόκκου με ή χωρίς ενισχυτικό εμβόλιο, νεοαντιγόνο αιμοκυανίνης της **πεταλίδας** Keyhole (KLH) και εμβόλια εποχικής γρίπης σε ασθενείς υπό θεραπεία με Ocrevus. Βλέπε παράγραφο 4.4 και 5.1.

Μετά από θεραπεία με Ocrevus για περισσότερα από δύο έτη, το ποσοστό των ασθενών με θετικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι του *S. pneumoniae*, της παρωτίτιδας, της ερυθράς και της ανεμοβλογιάς ήταν γενικώς παρόμοιο με τα ποσοστά κατά την αρχική εκτίμηση.

Ανοσοκατασταλικά

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών με το Ocrevus, εκτός των κορτικοστεροειδών για τη συμπτωματική θεραπεία των υποτροπών.

Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4 «Θεραπεία σοβαρά ανοσοκατεσταλμένων ασθενών» για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση ανοσοκατασταλτικών πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Ocrevus.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα

Οι γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα θα πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της λήψης του Ocrevus και για 12 μήνες μετά από την τελευταία έγχυση του Ocrevus (βλέπε παρακάτω και ενότητα 5.1 και 5.2).

Κύηση

Το Ocrevus είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα του υποτύπου ανοσοσφαιρίνης G1 και οι ανοσοσφαιρίνες είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον πλακουντιακό φραγμό.

Διατίθεται περιορισμένος όγκος δεδομένων από τη χρήση του Ocrevus σε εγκύους. Η αναβολή του εμβολιασμού με ζώντα ή ζώντα-εξασθενημένα εμβόλια πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για νεογνά και βρέφη που γεννιούνται από μητέρες που έχουν εκτεθεί στο Ocrevus κατά την κύηση. Δεν έχουν συλλεχθεί δεδομένα μετρήσεων B κυττάρων σε νεογνά και βρέφη που εκτέθηκαν στην οκρελιζουμάμπη και η ενδεχόμενη διάρκεια της εξάντλησης των B κυττάρων σε νεογνά και βρέφη είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες που εκτέθηκαν σε άλλα αντι-CD20 αντισώματα κατά τη διάρκεια της κύησης έχει αναφερθεί παροδική εξάλειψη των B κυττάρων στο περιφερικό αίμα και λεμφοπενία.

Οι μελέτες σε ζώα (εμβρυϊκή τοξικότητα) δεν υποδεικνύουν τερατογόνες επιδράσεις. Εντοπίστηκε εξάλειψη των B κυττάρων στη μήτρα. Αναπαραγωγική τοξικότητα παρατηρήθηκε σε μελέτες ανάπτυξης πριν και μετά από τη γέννηση (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Ocrevus θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν το πιθανό όφελος για τη μητέρα υπερκαλύπτει τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν οι μεταβολίτες της οκρελιζουμάμπης εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα από ζώα έχουν δείξει ότι η οκρελιζουμάμπη

εκκρίνεται στο γάλα (για λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 5.3). Δεν είναι δυνατό να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνά και βρέφη. Οι γυναίκες θα πρέπει να συμβουλευονται να διακόψουν το θηλασμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ocrevus.

Γονιμότητα

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες γονιμότητας που πραγματοποιήθηκαν σε άρρενες και θήλειες πιθήκους της οικογένειας Cynomologous.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Ocrevus δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι σημαντικότερες και πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (ADRs) ήταν οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) και οι λοιμώξεις. Βλέπε παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.8 (υποπαράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων») για περαιτέρω λεπτομέρειες.

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπό μορφή πίνακα

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του Ocrevus στην Πολλαπλή Σκλήρυνση βασίζεται σε δεδομένα ασθενών από βασικές κλινικές μελέτες στην πολλαπλή σκλήρυνση (ΥΠΣ και ΠΠΠΣ).

Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου που έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση του Ocrevus σε 1.311 ασθενείς (3.054 ασθενο-έτη) κατά τη διάρκεια των περιόδων ελεγχόμενης θεραπείας των κλινικών μελετών της ΠΣ.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\leq 1/10$), συχνές ($\leq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\leq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\leq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και όχι γνωστές (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) που αναφέρονται με το Ocrevus (στην ΥΠΣ ή την ΠΠΠΣ)

MedDRA Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι γνωστές ²
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα, γρίπη	Ιγμορίτιδα, βρογχίτιδα, στοματικός έρπης, γαστρεντερίτιδα, λοίμωξη του αναπνευστικού, ιογενής λοίμωξη, έρπης ζωστήρας, επιπεφυκίτιδα, κυτταρίτιδα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Βήχας, καταρροή	
Παρακλινικές εξετάσεις	Μειωμένη ανοσοσφαιρίνη Μ στο αίμα	Μειωμένη ανοσοσφαιρίνη G στο αίμα	
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία	Ουδετεροπενμία όψιμης έναρξης
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Σχετιζόμενη με την έγχυση αντιδράση ¹		

¹ Τα συμπτώματα που αναφέρονται ως σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση περιγράφονται στη συνέχεια στις «σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις».

² Παρατηρήθηκε στο πλαίσιο της κυκλοφορίας στην αγορά - η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Στις μελέτες της ΥΠΣ και της ΠΠΠΣ, τα συμπτώματα που συνόδευαν τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) περιελάμβαναν, μεταξύ άλλων, τα εξής: κνησμό, εξάνθημα, κνίδωση, ερύθημα, έξαψη, υπόταση, πυρεξία, κόπωση, κεφαλαλγία, ζάλη, πονόλαιμο, στοματοφαρυγγικό πόνο, δύσπνοια, φαρυγγικό ή λαρυγγικό οίδημα, ναυτία, ταχυκαρδία. Σε ελεγχόμενες μελέτες δεν υπήρξαν θανατηφόρες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRRs). Επιπλέον, τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) στο πλαίσιο της κυκλοφορίας στην αγορά περιελάμβαναν την αναφυλαξία.

Σε ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο (ΥΠΣ) κλινικές μελέτες, οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) ήταν η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus με συνολική επίπτωση 34,3% συγκριτικά με την επίπτωση του 9,9% στην ομάδα θεραπείας της ιντερφερόνης βήτα-1a (έγχυση εικονικού φαρμάκου). Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την

έγχυση αντιδράσεων (IRR) ήταν μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια της έγχυσης 1 της Δόσης 1 (27,5%) και μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου σε <10% στη Δόση 4. Η πλειοψηφία των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) σε αμφότερες τις ομάδες θεραπείας αφορούσε ήπιες έως μέτριες αντιδράσεις. Το 21,7% και το 10,1% των ασθενών που έχουν λάβει θεραπεία με Ocrevus εμφάνισε ήπιες και μέτριες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) αντίστοιχα, το 2,4% εμφάνισε σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) και το 0,1% εμφάνισε απειλητικές για τη ζωή σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR). Βλέπε παράγραφο 4.4.

Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (ΠΠΠΣ), οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) ήταν η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus με συνολική επίπτωση 40,1% συγκριτικά με την επίπτωση του 25,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) ήταν μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια της έγχυσης 1 της Δόσης 1, (27,4%) και μειώθηκε με τις επόμενες δόσεις σε <10% στη δόση 4. Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών σε κάθε ομάδα εμφάνισε σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης της κάθε δόσης συγκριτικά με τη δεύτερη έγχυση της συγκεκριμένης δόσης. Η πλειοψηφία των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) ήταν ήπιες έως μέτριες. Το 26,7% και το 11,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus εμφάνισε ήπιες και μέτριες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) αντίστοιχα, το 1,4% εμφάνισε σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs). Δεν υπήρξαν απειλητικές για τη ζωή σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs). Βλέπε παράγραφο 4.4.

Εναλλακτική βραχύτερη έγχυση των επακόλουθων δόσεων

Σε μία μελέτη (MA30143 Υπομελέτη Βραχύτερης Έγχυσης) που σχεδιάστηκε για να χαρακτηρίσει το προφίλ ασφάλειας των βραχύτερων (2-ωρων) εγχύσεων Ocrevus σε ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση, η συχνότητα, η ένταση και οι τύποι των συμπτωμάτων IRR ήταν συνεπή με εκείνα των εγχύσεων που χορηγήθηκαν σε διάστημα 3,5 ωρών (βλ. ενότητα 5.1 *Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες*). Ο συνολικός αριθμός των παρεμβάσεων που απαιτήθηκαν ήταν χαμηλός και στις δύο ομάδες έγχυσης, ωστόσο, περισσότερες παρεμβάσεις (επιβράδυνση ή προσωρινές διακοπές) χρειάστηκαν για τη διαχείριση των IRRs στη ομάδα βραχύτερης (2-ωρης) έγχυσης σε σύγκριση με την ομάδα έγχυσης 3,5 ωρών (8,7% έναντι 4,8%, αντίστοιχα).

Λοίμωξη

Στις ελεγχόμενες με δραστική ουσία μελέτες της ΥΠΣ, λοιμώξεις προέκυψαν στο 58,5% των ασθενών που λάμβαναν Ocrevus έναντι του 52,5% των ασθενών που λάμβαναν ιντερφερόνη βήτα 1a. Σοβαρές λοιμώξεις σημειώθηκαν στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus έναντι 2,9% των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1a. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της ΠΠΠΣ, λοιμώξεις παρουσιάστηκαν στο 72,2% των ασθενών που λάμβαναν Ocrevus έναντι του 69,9% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σοβαρές λοιμώξεις σημειώθηκαν στο 6,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus έναντι 6,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκε μια αύξηση του ποσοστού των σοβαρών λοιμώξεων στην ΥΠΣ μεταξύ των Ετών 2 και 3, αλλά όχι στα επακόλουθα έτη. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση στην ΠΠΠΣ.

Αναπνευστικές λοιμώξεις

Το ποσοστό των λοιμώξεων αναπνευστικού ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus συγκριτικά με την ιντερφερόνη βήτα-1-a και το εικονικό φάρμακο. Στις κλινικές μελέτες της ΥΠΣ, το 39,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus και το 33,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1-a εμφάνισε λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού και το 7,5% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με Ocrevus και το 5,2% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1-a εμφάνισε λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού. Στην κλινική μελέτη της ΠΠΠΣ, το 48,8% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με Ocrevus και το 42,7% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο εμφάνισε λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού και το 9,9% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με Ocrevus και το 9,2% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο εμφάνισε λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού.

Οι αναπνευστικές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες (80 – 90 %).

Έρπης

Σε ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο (ΥΠΣ) κλινικές μελέτες, λοιμώξεις από έρπη αναφέρονταν συχνότερα στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη-βήτα-1a, συμπεριλαμβανομένου του έρπη ζωστήρα (2,1% έναντι 1,0%), του απλού έρπη (0,7% έναντι 0,1%), του στοματικού έρπη (3,0% έναντι 2,2%), του έρπη γεννητικών οργάνων (0,1% έως 0%) και της λοίμωξης από ερπητοϊό (0,1% έναντι 0%). Οι λοιμώξεις ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες σε βαρύτητα και οι ασθενείς ανέκαμψαν με τη λήψη της καθιερωμένης θεραπευτικής αγωγής.

Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (ΠΠΠΣ), παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό ασθενών με στοματικό έρπη (2,7% έναντι 0,8%) στο σκέλος θεραπείας με Ocrevus.

Εργαστηριακές ανωμαλίες

Ανοσοσφαιρίνες

Η θεραπεία με Ocrevus οδήγησε σε μείωση της ολικής ανοσοσφαιρίνης στην ελεγχόμενη περίοδο των μελετών, κυρίως λόγω μείωσης των επιπέδων της IgM. Τα κλινικά δεδομένα έχουν δείξει μία συσχέτιση μεταξύ των μειωμένων επιπέδων της IgG (και λιγότερο για την IgM ή IgA) και των σοβαρών λοιμώξεων.

Λεμφοκύτταρα

Στην ΥΠΣ παρατηρήθηκε μείωση των λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) στο 20,7% των ασθενών που λάμβαναν Ocrevus σε σύγκριση με 32,6% των ασθενών υπό θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1a. Στην ΠΠΠΣ παρατηρήθηκε μείωση των λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) στο 26,3% των ασθενών υπό θεραπεία με Ocrevus έναντι 11,7% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Η πλειοψηφία των εν λόγω μειώσεων που αναφέρθηκαν στους ασθενείς υπό θεραπεία με Ocrevus ήταν Βαθμού 1 (<LLN 800 κύτταρα/mm³) και 2 (μεταξύ 500 και 800 κυττάρων/mm³) ως προς τη βαρύτητα. Περίπου το 1% των ασθενών στην ομάδα του Ocrevus είχαν λεμφοπενία Βαθμού 3 (μεταξύ 200 και 500 κυττάρων/mm³). Σε κανέναν ασθενή δεν αναφέρθηκε λεμφοπενία Βαθμού 4 (< 200 κύτταρα/mm³).

Παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων κατά τη διάρκεια επεισοδίων επιβεβαιωμένης μείωσης του αριθμού των συνολικών λευκοκυττάρων σε ασθενείς υπό θεραπεία με οκρελιζουμάμπη. Ο αριθμός των σοβαρών λοιμώξεων ήταν πολύ χαμηλός για να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα.

Ουδετερόφιλα

Στην ελεγχόμενη με δραστική ουσία περίοδο θεραπείας (ΥΠΣ), παρατηρήθηκε μείωση στον αριθμό των ουδετερόφιλων < LLN στο 14,7% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με Ocrevus συγκριτικά με το 40,9% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1a. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (ΠΠΠΣ), το ποσοστό των ασθενών υπό θεραπεία με Ocrevus που εμφάνισε μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων ήταν υψηλότερο (12,9%) σε σχέση με τους ασθενείς του εικονικού φαρμάκου (10,0%). Μεταξύ αυτών, υψηλότερο ποσοστό ασθενών (4,3%) της ομάδας του Ocrevus είχαν ουδετεροπενία Βαθμού 2 ή μεγαλύτερη έναντι 1,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Περίπου το 1% των ασθενών στην ομάδα του Ocrevus είχαν ουδετεροπενία Βαθμού 4 έναντι 0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η πλειοψηφία των μειώσεων του αριθμού των ουδετερόφιλων αφορούσε παροδικά περιστατικά (τα οποία παρατηρήθηκαν μόνο μία φορά για ένα δεδομένο ασθενή που λάμβανε θεραπεία με Ocrevus)

και ήταν Βαθμού 1 (μεταξύ < LLN και 1500 κύτταρα/mm³) και 2 (μεταξύ 1000 και 1500 κυττάρων/mm³) ως προς τη βαρύτητα. Ένας ασθενής με ουδετεροπενία Βαθμού 3 (μεταξύ 500 και 1000 κυττάρων/mm³) και ένας ασθενής με ουδετεροπενία βαθμού 4 (< 500 κύτταρα/mm³) χρειάστηκαν ειδική θεραπεία με παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων και συνέχισαν να λαμβάνουν οκρελιζουμάμπη μετά το επεισόδιο. Η ουδετεροπενία μπορεί να εμφανιστεί αρκετούς μήνες μετά τη χορήγηση του Ocrevus (βλ. παράγραφο 4.4).

Άλλες

Ένας ασθενής, ο οποίος έλαβε 2000 mg Ocrevus, απεβίωσε λόγω συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS) άγνωστης αιτιολογίας, μετά από εξέταση μαγνητικής τομογραφίας (MRI) 12 εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση. Στο σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS) μπορεί να συνέβαλε η αναφυλακτική αντίδραση στο σκιαγραφικό μέσο γαδολίνιο που χρησιμοποιήθηκε στη μαγνητική τομογραφία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία με δόσεις μεγαλύτερες από την εγκεκριμένη ενδοφλέβια δόση του Ocrevus. Η υψηλότερη δόση που έχει ελεγχθεί μέχρι σήμερα σε ασθενείς με ΠΣ είναι τα 2.000 mg, χορηγούμενα ως δύο ενδοφλέβιες εγχύσεις των 1.000 mg με μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων (μελέτη εύρεσης δόσης Φάσης II στην ΥΠΣ). Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις του φαρμάκου ήταν συνεπείς με το προφίλ ασφάλειας του Ocrevus στις βασικές κλινικές μελέτες.

Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.8 για πληροφορίες σχετικά με το Σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS) που σημειώθηκε σε έναν ασθενή υπό θεραπεία με Ocrevus 2000 mg.

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο σε περίπτωση υπερδοσολογίας. Διακόψτε αμέσως την έγχυση και παρατηρήστε τον ασθενή για σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) (βλ. παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: επιλεκτική ομάδα ανοσοκατασταλτικών, κωδικός ATC: L04AA36.

Μηχανισμός δράσης

Η οκρελιζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει εκλεκτικά τα Β κύτταρα που εκφράζουν το CD20 αντιγόνο.

Το CD20 είναι ένα κυτταρικό επιφανειακό αντιγόνο, το οποίο εντοπίζεται στα προ-B κύτταρα, στα ώριμα Β κύτταρα και τα Β κύτταρα μνήμης, αλλά δεν εκφράζεται στα λεμφικά αρχέγονα κύτταρα και τα πλασματοκύτταρα.

Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου η οκρελιζουμάμπη ασκεί τις θεραπευτικές κλινικές της επιδράσεις στην ΠΣ δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως αλλά πιθανολογείται ότι περιλαμβάνει ανοσορύθμιση μέσω της μείωσης του αριθμού και της λειτουργίας των Β-κυττάρων που εκφράζουν το

CD20 αντιγόνο. Μετά από τη δέσμευση στην κυτταρική επιφάνεια, η οκρελιζουμάμπη εξαντλεί επιλεκτικά τα Β κύτταρα που εκφράζουν το CD20 αντιγόνο μέσω της εξαρτώμενης από το αντίσωμα κυτταρικής φαγοκυττάρωσης (ADCP), της εξαρτώμενης από το αντίσωμα κυτταρικής κυτταροτοξικότητας (ADCC), της εξαρτώμενης από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητας (CDC) και της απόπτωσης. Η ικανότητα αποκατάστασης των Β-κυττάρων και η προϋπάρχουσα χυμική ανοσία διατηρούνται. Επιπρόσθετα, η εγγενής ανοσία και ο συνολικός αριθμός των Τ-κυττάρων δεν επηρεάζονται.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η θεραπεία με το Ocrevus οδηγεί σε ταχεία εξάλειψη των CD19+ Β-κυττάρων στο αίμα έως και 14 ημέρες μετά από τη θεραπεία (πρώτο χρονικό σημείο αξιολόγησης), το οποίο αποτελεί αναμενόμενη φαρμακολογική επίδραση. Η επίδραση αυτή διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Όσον αφορά τον αριθμό των Β-κυττάρων, χρησιμοποιείται το CD19, καθώς η παρουσία του Ocrevus παρεμβάλλεται στον τρόπο με τον οποίο η δοκιμασία αναγνωρίζει το CD20.

Στις μελέτες φάσης III, ανάμεσα σε κάθε δόση του Ocrevus, έως και το 5% των ασθενών εμφάνισε αποκατάσταση του αριθμού των Β-κυττάρων (> κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) ή αρχική εκτίμηση) σε τουλάχιστον ένα χρονικό σημείο. Η έκταση και η διάρκεια της εξάντλησης των Β-κυττάρων ήταν συνεπής στις μελέτες της ΠΙΠΣ και της ΥΠΣ.

Ο μεγαλύτερος χρόνος παρακολούθησης μετά από την τελευταία έγχυση του Ocrevus (μελέτη φάσης II WA21493, N=51) υποδεικνύει ότι ο διάμεσος χρόνος έως την αποκατάσταση του αριθμού των Β-κυττάρων (επιστροφή στις αρχικές τιμές/LLN, ανάλογα με το ποιο συνέβαινε πρώτο) ήταν 72 εβδομάδες (εύρος: 27-175 εβδομάδες). Το 90% επί του συνόλου των ασθενών εμφάνισε αποκατάσταση του αριθμού των Β-κυττάρων στο LLN ή στις αρχικές τιμές σε διάστημα περίπου δύομισιων ετών μετά από την τελευταία έγχυση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Ocrevus αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαίοποιημένες, διπλά τυφλές, διπλά εικονικές, ελεγχόμενες με δραστική ουσία σύγκρισης κλινικές μελέτες (WA21092 και WA21093), με πανομοιότυπο σχεδιασμό, σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (σύμφωνα με τα κριτήρια McDonald 2010) και ενδείξεις ενεργότητας της νόσου (όπως ορίζεται από τα κλινικά ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά) εντός των προηγούμενων δύο ετών. Ο σχεδιασμός των μελετών και τα αρχικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού των μελετών συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

Τα δημογραφικά και χαρακτηριστικά στην αρχική εκτίμηση ήταν καλά ισοσκελισμένα μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Οι ασθενείς υπό Ocrevus (Ομάδα Α) λάμβαναν 600 mg κάθε 6 μήνες (Η δόση 1 χορηγήθηκε ως 2 ενδοφλέβιες εγχύσεις των 300 mg, με μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων, και οι επακόλουθες δόσεις χορηγήθηκαν ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση των 600 mg). Οι ασθενείς στην Ομάδα Β έλαβαν ιντερφερόνη βήτα-1α (Rebif) 44 mcg μέσω υποδόριας ένεσης 3 φορές ανά εβδομάδα.

Πίνακας 3 Σχεδιασμός μελετών, δημογραφικά και χαρακτηριστικά κατά την αρχική εκτίμηση

	Μελέτη 1		Μελέτη 2	
Τίτλος μελέτης	WA21092 (OPERA I) (n=821)		WA21093 (OPERA II) (n=835)	
Σχεδιασμός μελέτης				
Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης			
Ιστορικό νόσου στη διαλογή	Τουλάχιστον δύο υποτροπές μέσα στα προηγούμενα δύο χρόνια ή μία υποτροπή στο διάστημα του προηγούμενου έτους, EDSS* μεταξύ 0 και 5,5, συμπεριλαμβανομένων των συγκεκριμένων τιμών			
Διάρκεια μελέτης	2 έτη			
Ομάδες θεραπείας	Ομάδα Α: Ocrevus 600 mg Ομάδα Β: ιντερφερόνη βήτα-1a 44 mcg S.C. (IFN)			
Χαρακτηριστικά κατά την αρχική εκτίμηση	Ocrevus 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrevus 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Μέση ηλικία (έτη)	37,1	36,9	37,2	37,4
Ηλικιακό εύρος (έτη) κατά την ένταξη	18 – 56	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Κατανομή φύλου (% ανδρών/% γυναικών)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Μέση/διάμεση διάρκεια νόσου από τη διάγνωση (έτη)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Ασθενείς χωρίς ιστορικό λήψης τροποποιητικής της νόσου θεραπείας στο παρελθόν (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Μέσος αριθμός υποτροπών κατά το τελευταίο έτος	1,31	1,33	1,32	1,34
Ποσοστό ασθενών με βλάβες που προσλάμβαναν γαδολίνιο στην ακολουθία T1	42,5	38,1	39,0	41,4
Μέση βαθμολογία EDSS*	2,82	2,71	2,73	2,79

*Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας

** Ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία με οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή για την πολλαπλή σκλήρυνση σε διάστημα 2 ετών πριν από την τυχαιοποίηση.

Τα βασικά κλινικά αποτελέσματα και η αποτελεσματικότητα στη μαγνητική τομογραφία (MRI) παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 και την Εικόνα 1.

Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών δείχνουν ότι το Ocrevus μείωσε σημαντικά τις υποτροπές, την υποκλινική ενεργότητα της νόσου όπως μετράται από τη μαγνητική τομογραφία (MRI), και την εξέλιξη της νόσου συγκριτικά με τα 44 mcg υποδόριας ιντερφερόνης βήτα-1a.

Πίνακας 4 Βασικά κλινικά καταληκτικά σημεία και καταληκτικά σημεία στη μαγνητική τομογραφία (MRI) από τις μελέτες WA21092 και WA21093 (ΥΠΣ)

Καταληκτικά σημεία	Μελέτη 1: WA21092 (OPERA I)		Μελέτη 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrevus 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrevus 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Κλινικά καταληκτικά σημεία				
Ετήσιο ποσοστό υποτροπής (ARR) (κύριο καταληκτικό σημείο) Σχετική μείωση	0,156 46% (p<0,0001)	0,292	0,155 47% (p<0,0001)	0,290
Ποσοστό ασθενών με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας σε 12 εβδομάδες ³ Μείωση κινδύνου (Συγκεντρωτική ανάλυση ¹) Μείωση κινδύνου (Μεμονωμένες μελέτες ²)	9,8% Ocrevus έναντι 15,2% IFN 40% (p=0,0006) ⁷			
	43% (p=0,0139) ⁷		37% (p=0,0169) ⁷	
Ποσοστό ασθενών με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας σε 24 εβδομάδες ³ Μείωση κινδύνου (Συγκεντρωτική ανάλυση ¹) Μείωση κινδύνου (Μεμονωμένες μελέτες ²)	7,6% Ocrevus έναντι 12,0% IFN 40% (p=0,0025) ⁷			
	43% (p=0,0278) ⁷		37% (p=0,0370) ⁷	
Ποσοστό ασθενών με επιβεβαιωμένη βελτίωση της αναπηρίας σε τουλάχιστον 12 εβδομάδες ⁴ Σχετική αύξηση (Συγκεντρωτική ανάλυση ¹) Σχετική αύξηση (Μεμονωμένες μελέτες ²)	20,7% Ocrevus έναντι 15,6% IFN 33% (p=0,0194)			
	61% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
Ποσοστό ασθενών χωρίς υποτροπή στις 96 εβδομάδες ²	80,4% (p<0,0001)	66,7%	78,9% (p<0,0001)	64,3%
Ποσοστό ασθενών χωρίς στοιχεία ενεργότητας της νόσου (NEDA) ⁵ Σχετική αύξηση ²	48% 64% (p<0,0001)	29%	48% 89% (p<0,0001)	25%
Καταληκτικά σημεία MRI				
Μέσος αριθμός βλαβών που προσλάμβαναν γαδολίνιο (Gd) στην ακολουθία T1 ανά μαγνητική τομογραφία (MRI) Σχετική μείωση	0,016 94% (p<0,0001)	0,286	0,021 95% (p<0,0001)	0,416
Μέσος αριθμός νέων και/ή διευρυμένων υπέρπυκνων βλαβών στην ακολουθία T2 ανά μαγνητική τομογραφία Σχετική μείωση	0,323 77% (p<0,0001)	1,413	0,325 83% (p<0,0001)	1,904
Ποσοστιαία μεταβολή στον όγκο του εγκεφάλου από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 96 Σχετική μείωση στην απώλεια όγκου εγκεφάλου	-0,572 22,8% (p=0,0042) ⁶	-0,741	-0,638 14,9% (p=0,0900)	-0,750

¹ Προοπτική ομαδοποίηση δεδομένων από τη Μελέτη 1 και 2

² Μη επιβεβαιωτική ανάλυση τιμής p. Δεν αποτελεί μέρος της προκαθορισμένης ιεραρχίας ελέγχου

³ Ορίζεται ως αύξηση κατά $\leq 1,0$ βαθμούς από την αρχική εκτίμηση στη βαθμολογία της Διευρυμένης Κλίμακας Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS) για τους ασθενείς με αρχική βαθμολογία 5,5 ή μικρότερη, ή $\leq 0,5$ όταν η αρχική βαθμολογία είναι $> 5,5$, εκτιμήσεις Kaplan-Meier στην Εβδομάδα 96

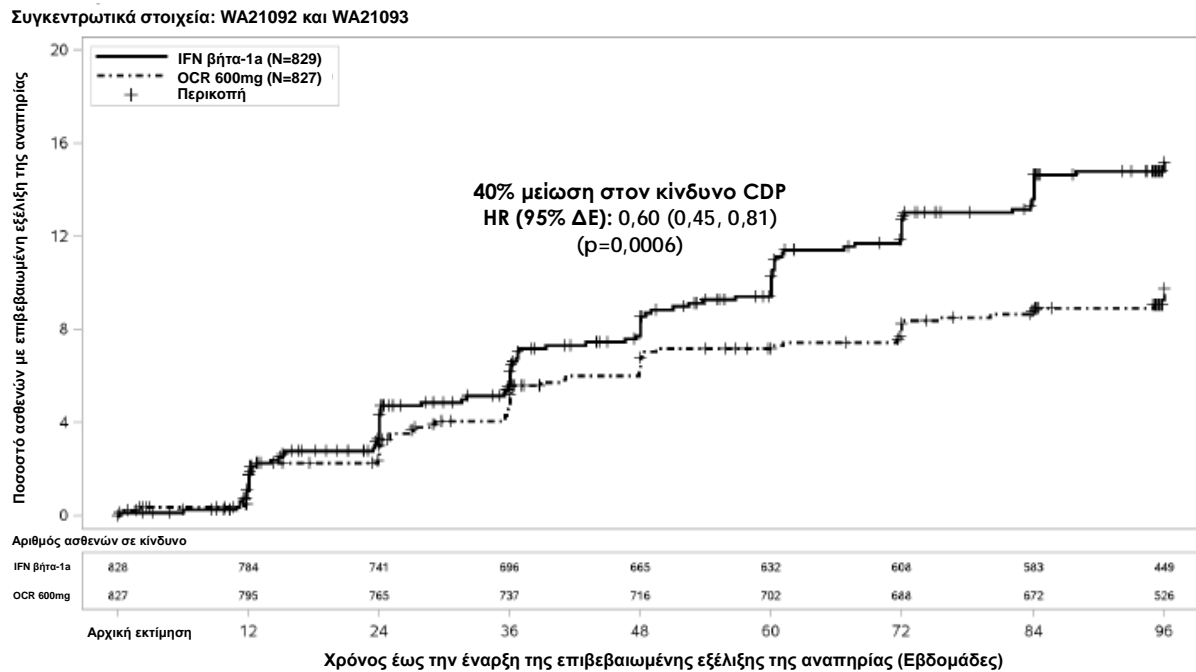
⁴ Ορίζεται ως μείωση κατά $\leq 1,0$ βαθμούς από την αρχική εκτίμηση στη βαθμολογία της Διευρυμένης Κλίμακας Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS) για τους ασθενείς με αρχική βαθμολογία EDSS ≤ 2 και $\geq 5,5$, ή $\leq 0,5$ όταν η αρχική βαθμολογία είναι $> 5,5$. Οι ασθενείς με αρχική βαθμολογία < 2 δεν συμπεριλαμβάνονταν στην ανάλυση.

⁵ Το NEDA ορίστηκε ως απουσία των καθορισμένων από το πρωτόκολλο, υποτροπών, επιβεβαιωμένης εξέλιξης της αναπηρίας σε 12 εβδομάδες (CDP), και τυχόν ενεργότητας στη μαγνητική τομογραφία (MRI) (είτε βλάβες που προσλαμβάνουν γαδολίνιο (Gd) στην ακολουθία T1, είτε νέες ή διευρυμένες βλάβες στην ακολουθία T2) καθ' ολη τη διάρκεια των 96 εβδομάδων θεραπείας. Διερυνητικό αποτέλεσμα βάσει του πλήρους πληθυσμού ΙΠΤ.

⁶ Μη επιβεβαιωτική τιμή p. Η ιεραρχική διαδικασία ελέγχου ολοκληρώθηκε πριν από την επίτευξη του καταληκτικού σημείου.

⁷ Έλεγχος log-rank

Εικόνα 1: Διάγραμμα Kaplan-Meier* του χρόνου έναρξης της επιβεβαιωμένης εξέλιξης της αναπηρίας που διατηρήθηκε για τουλάχιστον 12 εβδομάδες με το αρχικό συμβάν νευρολογικής επιδείνωσης να συμβαίνει κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου θεραπείας (συγκεντρωτικός πληθυσμός ITT των WA21092 και WA21093)*



*Προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών WA21092 και WA21093

Τα αποτελέσματα των προκαθορισμένων συγκεντρωτικών αναλύσεων του χρόνου έως την επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας (CDP) για τουλάχιστον 12 εβδομάδες (40% μείωση του κινδύνου για το Ocrevus συγκριτικά με την ιντερφερόνη βήτα-α (p=0,0006)) ήταν ιδιαίτερα συνεπή με τα αντίστοιχα αποτελέσματα των 24 εβδομάδων (40% μείωση του κινδύνου για το Ocrevus συγκριτικά με την ιντερφερόνη βήτα-α (p=0,0025)).

Στις μελέτες εντάχθηκαν ασθενείς με ενεργό νόσο. Σε αυτούς περιλαμβάνονταν τόσο ασθενείς χωρίς ιστορικό λήψης ενεργού θεραπείας και ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία αλλά δεν αποκρίθηκαν επαρκώς, όπως ορίζεται βάσει των κλινικών -ή των απεικονιστικών χαρακτηριστικών. Η ανάλυση των πληθυσμών ασθενών με διαφορετικά αρχικά επίπεδα ενεργότητας της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ενεργού και ιδιαίτερα ενεργού νόσου, έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα του Ocrevus στο ARR και η επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου σε 12 εβδομάδες ήταν συνεπείς με τον συνολικό πληθυσμό.

Πρωτοπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Ocrevus αξιολογήθηκαν επίσης σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση (Μελέτη WA25046), οι οποίοι βρίσκονταν σε πρώιμο στάδιο της νόσου σύμφωνα με τα κύρια κριτήρια ένταξης, δηλ. ηλικίες από 18 έως και 55 ετών, βαθμολογία στη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS) από 3,0 έως 6,5 κατά τη διαλογή, διάρκεια νόσου από την έναρξη των συμπτωμάτων της πολλαπλής σκλήρυνσης μικρότερη από 10 έτη σε ασθενείς με βαθμολογία στην EDSS ≤5,0 κατά τη διαλογή ή διάρκεια μικρότερη από 15 έτη σε ασθενείς με βαθμολογία στην EDSS >5,0 κατά τη διαλογή. Σχετικά με τη δραστηριότητα της νόσου, τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της φλεγμονώδους δραστηριότητας, ακόμη και στην προοδευτικά εξελισσόμενη ΠΣ, μπορεί να σχετίζονται με την απεικόνιση, (δηλ. βλάβες που ενισχύουν την T1 Gd και / ή ενεργές [νέες ή διευρυνόμενες] T2 βλάβες). Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αποδεικτικά στοιχεία από την μαγνητική τομογραφία για την επιβεβαίωση της φλεγμονώδους δραστηριότητας σε

όλους τους ασθενείς. Οι ασθενείς ηλικίας άνω των 55 ετών δεν μελετήθηκαν. Ο σχεδιασμός της μελέτης και τα αρχικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Τα δημογραφικά και τα αρχικά χαρακτηριστικά ήταν καλά ισοσκελισμένα ανάμεσα στις δύο ομάδες θεραπείας. Η κраниακή μαγνητική τομογραφία έδειξε χαρακτηριστικά απεικόνισης που είναι χαρακτηριστικά φλεγμονώδους δραστηριότητας είτε με βλάβες που ενισχύουν την T1Gd είτε με βλάβες T2.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης Φάσης 3 στην ΠΠΠΣ, οι ασθενείς έλαβαν 600 mg Ocrevus κάθε 6 μήνες ως δύο εγχύσεις των 300 mg, χορηγούμενες με μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων, καθ' όλη την περίοδο θεραπείας. Οι εγχύσεις των 600 mg στην ΥΠΣ και οι 2 εγχύσεις των 300 mg στην ΠΠΠΣ έδειξαν συνεπή προφίλ ΦΚ/ΦΔ. Τα προφίλ των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) ήταν επίσης παρόμοια, ανεξάρτητα από το εάν η δόση των 600 mg χορηγήθηκε ως εφάπαξ έγχυση των 600 mg ή ως δύο εγχύσεις των 300 mg χορηγούμενες με μεσοδιάστημα δύο εβδομάδων (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2), αλλά λόγω των συνολικά περισσότερων εγχύσεων με το σχήμα των 2 εγχύσεων των 300 mg, ο συνολικός αριθμός σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ήταν μεγαλύτερος. Επομένως, μετά από τη Δόση 1, συνιστάται η χορήγηση Ocrevus ως εφάπαξ έγχυση 600 mg (βλ. παράγραφο 4.2) προκειμένου να μειωθεί ο συνολικός αριθμός των εγχύσεων (με ταυτόχρονη έκθεση σε προφυλακτική μεθυλπρεδνιζολόνη και αντιϊσταμινικό) και οι σχετικές αντιδράσεις στην έγχυση.

Πίνακας 5 Σχεδιασμός μελέτης, δημογραφικά και χαρακτηριστικά κατά την αρχική εκτίμηση για τη μελέτη WA25046.

Τίτλος μελέτης	Μελέτη WA25046 ORATORIO (n=732)	
	Σχεδιασμός μελέτης	
Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή ΠΣ	
Διάρκεια μελέτης	Κατευθυνόμενη από συμβάντα (Ελάχιστο διάστημα 120 εβδομάδων και 253 συμβάντα επιβεβαιωμένης εξέλιξης της αναπηρίας) (Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης: Ocrevus 3,0 έτη, Εικονικό φάρμακο 2,8 έτη)	
Ιστορικό νόσου στη διαλογή	Ηλικία 18-55 ετών, EDSS από 3,0 έως 6,5	
Ομάδες θεραπείας	Ομάδα Α: Ocrevus 600 mg Ομάδα Β: Εικονικό φάρμακο, σε τυχαίοποίηση 2:1	
Χαρακτηριστικά κατά την αρχική εκτίμηση	Ocrevus 600 mg (n=488)	Εικονικό φάρμακο (n=244)
Μέση ηλικία (έτη)	44,7	44,4
Ηλικιακό εύρος (έτη) κατά την ένταξη	20 - 56	18 - 56
Κατανομή φύλου (% ανδρών/% γυναικών)	51,4/48,6	49,2/50,8
Μέση/διάμεση διάρκεια νόσου από τη διάγνωση της ΠΠΠΣ (έτη)	2,9/1,6	2,8/1,3
Μέση βαθμολογία EDSS	4,7	4,7

Τα βασικά κλινικά αποτελέσματα και τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μαγνητική τομογραφία (MRI) παρουσιάζονται στον Πίνακα 6 και την Εικόνα 2.

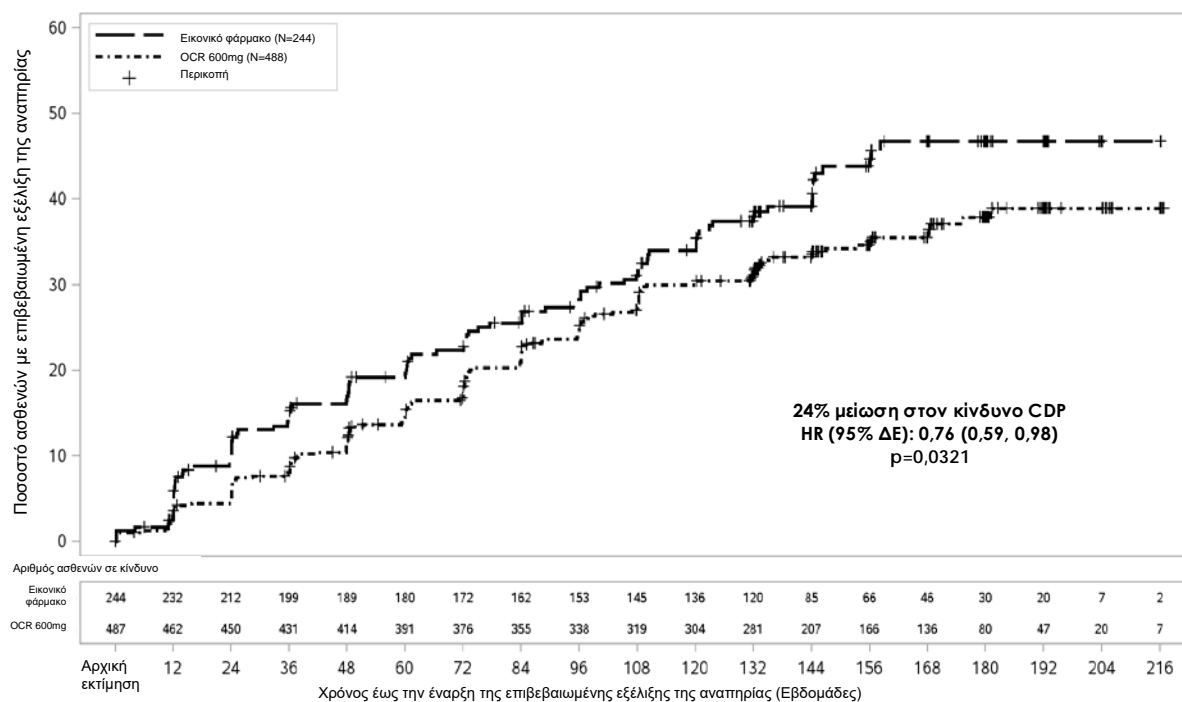
Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι το Ocrevus καθυστερεί σημαντικά την εξέλιξη της νόσου και μειώνει την επιδείνωση της ταχύτητας βάδισης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 6 Βασικά κλινικά καταληκτικά σημεία και καταληκτικά σημεία στη μαγνητική τομογραφία (MRI) από τη μελέτη WA25046 (PPMS)

Καταληκτικά σημεία	Μελέτη 3	
	WA25046 (Oratorio)	
	Ocrevus 600 mg (n=488)	Εικονικό φάρμακο (n=244)
Κλινικά καταληκτικά σημεία		
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας Ποσοστό ασθενών με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας σε 12 εβδομάδες ¹ (κύριο καταληκτικό σημείο) Μείωση κινδύνου	30,2%	34,0%
	24% (p=0,0321)	
Ποσοστό ασθενών με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας σε 24 εβδομάδες ¹ Μείωση κινδύνου	28,3%	32,7%
	25% (p=0,0365)	
Ποσοστιαία μεταβολή στη χρονομετρημένη δοκιμασία βάδισης 7,62 μέτρων από την αρχική εκτίμηση έως την Εβδομάδα 120 Σχετική μείωση στο ποσοστό επιδείνωσης του χρόνου βάδισης	38,9	55,1
	29,4% (p=0,0404)	
Καταληκτικά σημεία MRI		
Ποσοστιαία μεταβολή στον όγκο υπέρπυκνων βλαβών στην ακολουθία T2 από την αρχική εκτίμηση έως την Εβδομάδα 120	-3,4	7,4
	(p<0,0001)	
Ποσοστιαία μεταβολή στον όγκο του εγκεφάλου από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 120 Σχετική μείωση στο ποσοστό απώλειας όγκου εγκεφάλου	-0,902	-1,093
	17,5% (p=0,0206)	

¹ Ορίζεται ως αύξηση κατά $\leq 1,0$ βαθμούς από την αρχική βαθμολογία της Διευρυμένης Κλίμακας Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS) για τους ασθενείς με αρχική βαθμολογία 5,5 ή μικρότερη, ή $\leq 0,5$ όταν η αρχική βαθμολογία είναι $> 5,5$, εκτιμήσεις Kaplan-Meier στην Εβδομάδα 120.

Εικόνα 2: Διάγραμμα Kaplan-Meier του χρόνου έναρξης της επιβεβαιωμένης εξέλιξης της αναπηρίας που διατηρήθηκε για τουλάχιστον 12 εβδομάδες με το αρχικό συμβάν νευρολογικής επιδείνωσης να συμβαίνει κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου θεραπείας (πληθυσμός ITT της WA25046)*



*Όλοι οι ασθενείς σε αυτή την ανάλυση παρακολούθηθηκαν για ελάχιστο διάστημα 120 εβδομάδων. Η κύρια ανάλυση βασίζεται στο σύνολο των συγκεντρωθέντων δεδομένων.

Η προκαθορισμένη αλλά χωρίς στατιστική ισχύ ανάλυση υποομάδων, του πρωτεύοντος τελικού σημείου υποδεικνύει ότι οι ασθενείς που είναι νεότεροι ή εκείνοι με T1 βλάβες που ενισχύονται με το Gd κατά την αρχική εκτίμηση, λαμβάνουν μεγαλύτερο όφελος θεραπείας από τους ασθενείς που είναι μεγαλύτεροι ή χωρίς T1 βλάβες που ενισχύονται με το Gd ≤ 45 έτη: HR 0,64 [0,45, 0,92], > 45 έτη: HR 0,88 [0,62, 1,26].

Με T1 βλάβες που ενισχύονται με το Gd κατά την αρχική εκτίμηση: HR 0,65 [0,40-1,06], χωρίς T1 βλάβες που ενισχύονται με το Gd στην έναρξη: HR 0,84 [0,62-1,13].

Επιπλέον, οι post-hoc αναλύσεις συμπεραίνουν ότι οι νεότεροι ασθενείς με T1 βλάβες που ενισχύονται με το Gd στην έναρξη της μελέτης έχουν την καλύτερη θεραπευτική επίδραση [≤ 45 έτη: HR 0,52 [0,27-1,00]; ≤ 46 ετών [μέση ηλικία της μελέτης WA25046]. HR 0,48 [0,25-0,92]. < 51 έτη: HR 0,53 [0,31-0,89].

Εκ των υστέρων αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν κατά την Εκτεταμένη Ελεγχόμενη Περίοδο (ECP), η οποία περιλαμβάνει τη διπλά τυφλή θεραπεία και περίπου 9 επιπλέον μήνες ελεγχόμενης παρακολούθησης πριν τη συνέχιση στην Επέκταση Ανοικτής Επισήμανσης (OLE) ή μέχρι την απόσυρση από τη θεραπεία της μελέτης. Το ποσοστό των ασθενών με Επιβεβαιωμένη Εξέλιξη της Αναπηρίας στις 24 εβδομάδες σε EDSS $\geq 7,0$ (24W-CDP σε EDSS $\geq 7,0$, χρόνος έως την αναπηρική καρέκλα) ήταν 9,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε σύγκριση με 4,8% στην ομάδα του Ocrevus την Εβδομάδα 144, με αποτέλεσμα 47% μείωση του κινδύνου στον χρόνο έως την αναπηρική καρέκλα (HR 0,53, [0,31, 0,92]) κατά τη διάρκεια της ECP. Δεδομένου ότι αυτά τα αποτελέσματα ήταν διερευνητικής φύσης και περιελάμβαναν δεδομένα μετά την άρση της τυφλοποίησης, τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Υπομελέτη Βραχύτερης Έγχυσης

Η ασφάλεια της βραχύτερης (2-ωρης) έγχυσης Ocrevus αξιολογήθηκε σε μία προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη, παράλληλου σκέλους υπομελέτη της Μελέτης MA30143 (Ensemble) σε ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση, χωρίς ιστορικό λήψης άλλων τροποποιητικών της νόσου θεραπειών. Η πρώτη δόση του Ocrevus χορηγήθηκε ως δύο εγχύσεις των 300 mg (συνολικά 600 mg) διαχωρισμένες κατά 14 ημέρες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν από τη δεύτερη δόση τους και μετά (Δόση 2 έως 6) σε αναλογία 1: 1 είτε στη συμβατική ομάδα έγχυσης με το Ocrevus να εγχύεται σε περίπου 3,5 ώρες κάθε 24 εβδομάδες, είτε στην ομάδα βραχύτερης έγχυσης με το Ocrevus να εγχύεται σε περίπου 2 ώρες κάθε 24 εβδομάδες. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανά περιοχή και δόση στην οποία οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για πρώτη φορά.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η αναλογία των ασθενών με IRRs που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών μετά την πρώτη τυχαιοποιημένη έγχυση του Ocrevus. Η πρωταρχική ανάλυση πραγματοποιήθηκε όταν τυχαιοποιήθηκαν 580 ασθενείς. Η αναλογία των ασθενών με IRRs που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών μετά την πρώτη τυχαιοποιημένη έγχυση ήταν 24,6% στη βραχύτερη έγχυση σε σύγκριση με 23,1% στην ομάδα συμβατικής έγχυσης. Η διαφορά των στρωματοποιημένων ομάδων ήταν παρόμοια. Συνολικά, σε όλες τις τυχαιοποιημένες δόσεις, η πλειοψηφία των IRRs ήταν ήπιες ή μέτριες και μόνο δύο IRRs ήταν σοβαρές σε ένταση, με μία δριμυία IRR σε κάθε ομάδα. Δεν υπήρξαν απειλητικές για τη ζωή, θανατηφόρες ή σοβαρές IRRs.

Ανοσογονικότητα

Οι ασθενείς που συμμετείχαν σε μελέτες της πολλαπλής σκλήρυνσης (WA21092, WA21093 και WA25046) ελέγχθηκαν σε πολλαπλά χρονικά σημεία (αρχική εκτίμηση και κάθε 6 μήνες μετά από τη θεραπεία για όλη τη διάρκεια της μελέτης) για αντισώματα κατά του φαρμάκου (ADA). Από τους 1.311 ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με Ocrevus, 12 (~1%) βρέθηκαν θετικοί για σχετιζόμενα με τη θεραπεία ADA, εκ των οποίων 2 ασθενείς βρέθηκαν θετικοί για εξουδετερωτικά αντισώματα. Η επίδραση των οφειλόμενων στη θεραπεία ADA στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί δεδομένης της χαμηλής επίπτωσης των σχετιζόμενων με το Ocrevus ADA.

Ανοσοποιήσεις

Σε μια τυχαιοποιημένη ανοιχτή μελέτη σε ασθενείς με ΥΠΣ (N = 102), το ποσοστό των ασθενών με θετική ανταπόκριση στο εμβόλιο κατά του τετάνου στις 8 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό ήταν 23,9% στην ομάδα της οκρελιζουμάμπης σε σύγκριση με 54,5% στην ομάδα ελέγχου (καμία θεραπεία τροποποιητική της νόσου ή ιντερφερόνη-β). Γεωμετρικοί μέσοι τίτλοι ειδικών αντισωμάτων έναντι της ανατοξίνης τετάνου στις 8 εβδομάδες ήταν 3,74 και 9,81 IU / ml, αντίστοιχα. Η θετική απόκριση σε ≥ 5 ορότυπους στο 23-PPV στις 4 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό ήταν 71,6% στην ομάδα οκρελιζουμάμπης και 100% στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οκρελιζουμάμπη, ένα αναμνηστικό εμβόλιο (13-PCV) που χορηγήθηκε 4 εβδομάδες μετά από 23-PPV δεν αύξησε σημαντικά την ανταπόκριση σε 12 ορότυπους κοινούς με 23-PPV. Το ποσοστό των ασθενών με οροπροστατευτικούς τίτλους έναντι πέντε στελεχών της γρίπης κυμάνθηκαν από 20,0-60,0% και 16,7-43,8% πριν τον εμβολιασμό και 4 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό από 55,6-80,0% σε ασθενείς που έλαβαν οκρελιζουμάμπη και 75,0-97,0% στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα. Βλ. Παραγράφους 4.4 και 4.5.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή για την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών του Ocrevus σε ένα ή περισσότερα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της οκρελιζουμάμπης σε μελέτες της πολλαπλής σκλήρυνσης περιγράφηκε από μοντέλο δύο διαμερισμάτων με εξαρτώμενη από το χρόνο κάθαρση, και με παραμέτρους ΦΚ που είναι τυπικές για ένα μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1. Η συνολική έκθεση (AUC σε δοσολογικό διάστημα 24 εβδομάδων) ήταν πανομοιότυπη στις μελέτες της ΠΠΠΣ με 2 εγχύσεις των 300 mg και στις μελέτες της ΥΠΣ με 1 έγχυση των 600 mg, όπως αναμένεται δεδομένης της χορήγησης πανομοιότυπης δόσης. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC_T) μετά από την 4η δόση των 600 mg οκρελιζουμάμπης ήταν 3.510 μg/mL•ημέρα, και η μέση μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) ήταν 212 μg/mL στην ΥΠΣ (έγχυση των 600 mg) και 141 μg/mL στην ΠΠΠΣ (εγχύσεις των 300 mg).

Απορρόφηση

Το Ocrevus χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με άλλες οδούς χορήγησης.

Κατανομή

Η εκτίμηση φαρμακοκινητικής πληθυσμού του κεντρικού όγκου κατανομής ήταν 2,78 L. Ο όγκος στο περιφερικό αίμα και η κάθαρση μεταξύ των διαμερισμάτων εκτιμήθηκε στα 2,68 L και 0,294 L/ημέρα.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός του Ocrevus δεν έχει μελετηθεί απευθείας, καθώς τα αντισώματα καθαίρονται κυρίως από τον καταβολισμό (δηλ. διάσπαση σε πεπτίδια και αμινοξέα).

Αποβολή

Η σταθερή κάθαρση εκτιμήθηκε στα 0,17 L/ημέρα, και η αρχική εξαρτώμενη από το χρόνο κάθαρση εκτιμήθηκε στα 0,0489 L/ημέρα, η οποία μειώθηκε με ημίσεια ζωή 33 εβδομάδων. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής για την απομάκρυνση της οκρελιζουμάμπης ήταν 26 ημέρες.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής της οκρελιζουμάμπης σε παιδιά και ενήλικες ηλικίας <18 ετών.

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν αποκλειστικές φαρμακοκινητικές μελέτες για την οκρελιζουμάμπη σε ασθενείς ηλικίας ≤55 ετών λόγω της περιορισμένης κλινικής εμπειρίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχει πραγματοποιηθεί επίσημη μελέτη φαρμακοκινητικής. Οι ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες και δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στη φαρμακοκινητική του Ocrevus σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες ΦΚ σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει πραγματοποιηθεί επίσημη μελέτη φαρμακοκινητικής. Οι ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες, και δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στη φαρμακοκινητική σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες ΦΚ σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και εμβρυϊκής ανάπτυξης. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης ή μεταλλαξιογένεσης με την οκρελιζουμάμπη.

Σε δύο μελέτες ανάπτυξης πριν και μετά από τη γέννηση σε πιθήκους cynomolgus, η χορήγηση της οκρελιζουμάμπης από την ημέρα 20 της κύησης έως τουλάχιστον μέχρι τον τοκετό σχετίστηκε με σπειραματοπάθεια, σχηματισμό λεμφοειδών θυλακίων στον μυελό των οστών, λεμφοπλασματοκυτταρική νεφρική φλεγμονή και μειωμένο βάρος όρχεων στους απογόνους. Οι δόσεις που χορηγήθηκαν στις μητέρες σε αυτές τις μελέτες οδήγησαν σε μέγιστες μέσες συγκεντρώσεις στον ορό (C_{max}), οι οποίες ήταν 4,5 έως 21 φορές πάνω από τις αναμενόμενες σε κλινικές συνθήκες.

Υπήρξαν πέντε περιστατικά προθανάτιας νεογνικής κατάστασης, εκ των οποίων το ένα αποδόθηκε σε αδυναμία λόγω πρόωρης γέννησης, η οποία συνοδεύονταν από ευκαιριακή βακτηριακή λοίμωξη, ένα λόγω λοιμώδους μηνιγγοεγκεφαλίτιδας, η οποία προσέβαλε την παρεγκεφαλίδα του νεογνού από μητέρα με ενεργή βακτηριακή λοίμωξη (μαστίτιδα) και τρεις με ενδείξεις ίκτερου και ηπατικής βλάβης, με υποψία ιογενούς αιτιολογίας, πιθανώς πολυοϊού. Η πορεία αυτών των πέντε επιβεβαιωμένων ή υποπτευόμενων λοιμώξεων θα μπορούσε δυνητικά να επηρεαστεί από την εξάλειψη των Β κυττάρων. Νεογέννητοι γόνοι των ζώων που εκτέθηκαν στην οκρελιζουμάμπη παρατηρήθηκε ότι είχαν μειωμένους πληθυσμούς Β-κυττάρων κατά τη διάρκεια της μεταγεννητικής φάσης. Εντοπίστηκαν στο γάλα μετρήσιμα επίπεδα οκρελιζουμάμπης (περίπου 0,2% των κατώτατων επιπέδων ορού σε σταθερή κατάσταση) κατά τη διάρκεια της περιόδου γαλουχίας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Τριϋδρικό οξικό νάτριο
Κρυσταλλικό οξικό οξύ
Διυδρική τρεχαλόζη
Πολυσορβικό 20
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν παρατηρήθηκαν ασυμβατότητες ανάμεσα στο Ocrevus και τους σάκους από χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC) ή πολυαιθυλένιο (PO) και τα συστήματα ενδοφλέβιας χορήγησης.

Μην χρησιμοποιείτε άλλους διαλύτες εκτός από αυτούς που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6 για την αραιώση του Ocrevus καθώς η χρήση τους δεν έχει ελεγχθεί.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο

24 μήνες

Αραιωμένο διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

Έχει δειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2-8°C και ακολούθως για 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Από μικροβιολογικής απόψεως, η παρασκευασθείσα έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρήστης είναι υπεύθυνος για το χρόνο και τις συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση και, κανονικά, ο χρόνος δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες στους 2-8°C και ακολούθως τις 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, εκτός αν η αραιώση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Σε περίπτωση που η ενδοφλέβια έγχυση δεν μπορεί να ολοκληρωθεί μέσα στην ίδια μέρα, το υπόλοιπο διάλυμα θα πρέπει να απορριφθεί.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να τα προστατεύσετε από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά από την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Πυκνό διάλυμα 10 ml σε γυάλινο φιαλίδιο. Μέγεθος συσκευασίας του 1 ή 2 φιαλιδίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες για την αραιώση

Το Ocrevus θα πρέπει να προετοιμάζεται από επαγγελματία της υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο. Για την παρασκευή του αραιωμένου διαλύματος έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται μία αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα.

Το προϊόν προορίζεται για εφάπαξ μόνο χρήση.

Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν έχει αποχρωματιστεί ή εάν το διάλυμα περιέχει διακριτά ξένα σωματίδια (ανατρέξτε στην παράγραφο 3 για την περιγραφή του διαλύματος).

Το φαρμακευτικό προϊόν Ocrevus πρέπει να αραιωθεί πριν από τη χορήγηση. Τα διαλύματα του Ocrevus για ενδοφλέβια χορήγηση παρασκευάζονται με αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος σε σάκο έγχυσης που περιέχει 0,9% ισότονου χλωριούχου νατρίου (300 mg/250 ml ή 600 mg/500 ml), σε τελική συγκέντρωση φαρμάκου περίπου 1,2 mg/mL.

Το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης πρέπει να χορηγείται χρησιμοποιώντας σετ έγχυσης με φίλτρο γραμμής 0,2 ή 0,22 μm.

Πριν την έναρξη της ενδοφλέβιας έγχυσης, το περιεχόμενο του σάκου έγχυσης θα πρέπει να βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου.

Απόρριψη

Απόρριψη μη χρησιμοποιημένων/ληγμένων φαρμάκων

Τυχόν αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 8 Ιανουαρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικής δραστικής ουσίας:

Genetech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA95688
Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ocrevus 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
οκρελιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο περιέχει 300 mg οκρελιζουμάμπης σε 10 ml (30 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Τριϋδρικό οξικό νάτριο
Κρυσταλλικό οξικό οξύ
Διυδρική τρεχαλόζη
Πολυσορβικό 20
Υδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
300 mg/10 ml
1 φιαλίδιο
2 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση
Μην ανακινείτε το φιαλίδιο

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1231/001 Συσκευασία 1 φιαλιδίου

EU/1/17/1231/002 Συσκευασία 2 φιαλιδίων

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Περιλαμβάνεται δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D), ο οποίος φέρει μοναδικό αναγνωριστικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ocrevus 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
οκρελιζουμάμπη

Ενδοφλεβίως μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

300 mg/10 ml

6. ΆΛΛΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Ocrevus 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Οκρελιζουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Κρατήστε αυτό το φυλλάδιο. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή το νοσηλευτή σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ocrevus και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ocrevus
3. Πώς να πάρετε το Ocrevus
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ocrevus
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ocrevus και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Ocrevus

Το Ocrevus περιέχει τη δραστική ουσία «οκρελιζουμάμπη». Πρόκειται για μία μορφή πρωτεΐνης, η οποία ονομάζεται «μονοκλωνικό αντίσωμα». Τα αντισώματα δρουν μέσω σύνδεσης με ειδικούς στόχους στο σώμα σας.

Πως χρησιμοποιείται το Ocrevus

Το Ocrevus χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με:

- Υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ)
- Πρώιμη πρωτοπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΠΠΣ)

Τι είναι η Πολλαπλή Σκλήρυνση

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) προσβάλλει το κεντρικό νευρικό σύστημα, ειδικά τα νεύρα στον εγκέφαλο και τη σπονδυλική στήλη. Στην πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ), το ανοσοποιητικό σύστημα (το αμυντικό σύστημα του οργανισμού) λειτουργεί λανθασμένα και επιτίθεται στην προστατευτική μεμβράνη (η οποία ονομάζεται έλυτρο μυελίνης) γύρω από τα νευρικά κύτταρα και προκαλεί φλεγμονή. Η διάσπαση του ελύτρου μυελίνης σταματά τη σωστή λειτουργία των νεύρων.

Τα συμπτώματα της πολλαπλής σκλήρυνσης εξαρτώνται από το σημείο του κεντρικού νευρικού συστήματος που προσβάλλεται και μπορεί να περιλαμβάνουν προβλήματα στη βάδιση και την ισορροπία, αδυναμία, αιμωδίες, διπλή και θολή όραση, πτωχό συντονισμό και προβλήματα στην ουροδόχο κύστη.

- **Στις υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης**, ο ασθενής έχει επαναλαμβανόμενα επεισόδια συμπτωμάτων (υποτροπών). Τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν ξαφνικά μέσα σε μερικές ώρες, ή με βραδύ ρυθμό σε διάστημα αρκετών ημερών. Τα συμπτώματα υποχωρούν ή βελτιώνονται μεταξύ των υποτροπών, αλλά οι βλάβες μπορεί να συσσωρευτούν και να οδηγήσουν σε οριστική αναπηρία.
- **Στην πρωτοπαθή προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση**, τα συμπτώματα συνήθως συνεχίζουν να επιδεινώνονται από την έναρξη της νόσου.

Πως δρα το Ocrevus;

Το Ocrevus συνδέεται με ορισμένα Β-κύτταρα, τα οποία είναι ένα είδος λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος, τα οποία αποτελούν μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος και διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην πολλαπλή σκλήρυνση. Το Ocrevus στοχεύει και απομακρύνει αυτά τα ειδικά Β-κύτταρα. Αυτό μειώνει τη φλεγμονή και τις επιθέσεις στο έλυτρο μυελίνης, μειώνει την πιθανότητα υποτροπής και επιβραδύνει την επιδείνωση της νόσου σας.

- Στις **υποτροπιάζουσες μορφές της πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ)**, το Ocrevus βοηθά στη σημαντική μείωση του αριθμού των επεισοδίων (υποτροπών) και μειώνει σημαντικά την εξέλιξη της νόσου. Το Ocrevus αυξάνει επίσης σημαντικά την πιθανότητα μη εμφάνισης στοιχείων ενεργότητας της νόσου σε έναν ασθενή (εγκεφαλικές βλάβες, υποτροπές και επιδείνωση της αναπηρίας).
- Στην **πρωτοπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΠΠΣ)**, το Ocrevus βοηθά στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου και στη μείωση της επιδείνωσης της ταχύτητας βάδισης.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ocrevus

Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί Ocrevus:

- εάν είστε αλλεργικοί στην οκρελιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν έχετε επί του παρόντος κάποια λοίμωξη
- εάν σας έχουν πει ότι έχετε σοβαρά προβλήματα με το ανοσοποιητικό σας σύστημα
- εάν έχετε καρκίνο

Εάν δεν είστε σίγουρος, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε το Ocrevus.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μιλήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε το Ocrevus εάν οποιοδήποτε από τα ακόλουθα ισχύει για εσάς. Ο γιατρός σας μπορεί να καθυστερήσει τη θεραπεία σας με το Ocrevus, ή μπορεί να αποφασίσει ότι δεν μπορείτε να λάβετε Ocrevus εάν:

- έχετε **λοίμωξη**. Ο γιατρός σας θα περιμένει μέχρι να υποχωρήσει η λοίμωξη πριν σας χορηγήσει το Ocrevus.
- είχατε ποτέ **ηπατίτιδα Β** ή είστε φορέας του ιού της ηπατίτιδας Β. Αυτό συμβαίνει γιατί φάρμακα όπως το Ocrevus μπορούν να προκαλέσουν την επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β. Πριν από τη θεραπεία σας με το Ocrevus, ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν διατρέχετε κίνδυνο λοίμωξης από ηπατίτιδα Β. Οι ασθενείς που είχαν ηπατίτιδα Β ή είναι φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β θα πραγματοποιήσουν αιματολογική εξέταση και θα παρακολουθηθούν από τον γιατρό για σημεία λοίμωξης από ηπατίτιδα Β.
- έχετε **καρκίνο** ή εάν είχατε καρκίνο στο παρελθόν. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να καθυστερήσει τη θεραπεία σας με το Ocrevus.

Επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα:

- **Ασθένειες που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα:** εάν έχετε κάποια άλλη πάθηση που επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να μην μπορείτε να λάβετε το Ocrevus.
- **Φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα:** έχετε πάρει ποτέ, παίρνετε ή σχεδιάζετε να πάρετε φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα - όπως είναι η χημειοθεραπεία, τα ανοσοκατασταλτικά ή άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να καθυστερήσει τη θεραπεία σας με το Ocrevus ή μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε αυτά τα φάρμακα πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Ocrevus. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στην ενότητα «Άλλα φάρμακα και Ocrevus» παρακάτω.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

- Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις είναι η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με Ocrevus.
- **Απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό ή το νοσηλευτή σας εάν εμφανίσετε αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση** (βλ. παράγραφο 4 για τον κατάλογο των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων). Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή έως 24 ώρες μετά από την έγχυση.
- Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος της σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης, ο γιατρός σας θα σας δώσει άλλα φάρμακα πριν από κάθε έγχυση του Ocrevus (βλ. παράγραφο 3) και θα παρακολουθείτε στενά κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για τουλάχιστον μία ώρα μετά από τη χορήγηση της έγχυσης.

Λοιμώξεις

- Μιλήστε με τον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Ocrevus εάν νομίζετε ότι έχετε κάποια λοίμωξη. Ο γιατρός σας θα περιμένει μέχρι την υποχώρηση της λοίμωξης πριν σας δώσει Ocrevus.
- Μπορεί να παθαίνετε λοιμώξεις ευκολότερα με τη θεραπεία με Ocrevus. Αυτό συμβαίνει γιατί τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, στα οποία στοχεύει το Ocrevus βοηθούν επίσης στην καταπολέμηση των λοιμώξεων.
- Πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Ocrevus και πριν από τις επόμενες εγχύσεις, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε μια εξέταση αίματος για να επιβεβαιώσει την κατάσταση του ανοσοποιητικού σας συστήματος, καθώς οι λοιμώξεις μπορεί να εμφανιστούν πιο συχνά σε περίπτωση σοβαρών προβλημάτων με το ανοσοποιητικό σας σύστημα.
- Εάν λαμβάνετε θεραπεία με Ocrevus για την πρωτοπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση και αντιμετωπίζετε δυσκολίες κατάποσης, το Ocrevus ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρής πνευμονίας.
- **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή το νοσηλευτή σας εάν εμφανίζετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία λοίμωξης κατά τη διάρκεια και μετά από τη θεραπεία με το Ocrevus:**
 - πυρετό ή ρίγη
 - βήχα που δεν υποχωρεί
 - έρπη (όπως είναι απλός έρπης, ο έρπης ζωστήρας ή ο έρπης γεννητικών οργάνων).
- **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή το νοσηλευτή σας εάν πιστεύετε ότι η πολλαπλή σκλήρυνση επιδεινώνεται ή εάν παρατηρήσετε τυχόν νέα συμπτώματα.** Αυτό συμβαίνει εξαιτίας μία πολύ σπάνιας και απειλητικής για τη ζωή εγκεφαλικής λοίμωξης, η οποία ονομάζεται «προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια» (ΠΠΑ), η οποία μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα παρόμοια με αυτά της πολλαπλής σκλήρυνσης. Η ΠΠΑ μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που παίρνουν φάρμακα όπως το Ocrevus και άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης.
Ενημερώστε τον σύντροφο ή φροντιστή σας σχετικά με τη θεραπεία σας με Ocrevus. Μπορεί να παρατηρήσουν συμπτώματα ΠΠΑ που δεν έχετε παρατηρήσει εσείς, όπως είναι κενά μνήμης, προβλήματα σκέψης, δυσκολία στη βάρδιση, απώλεια της όρασης, μεταβολές στον τρόπο ομιλίας, τις οποίες θα πρέπει να διερευνήσει ο γιατρός σας.

Εμβολιασμοί

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν σας έχει χορηγηθεί πρόσφατα οποιοδήποτε εμβόλιο ή μπορεί να σας χορηγηθεί ένα εμβόλιο στο άμεσο μέλλον.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Ocrevus, δεν θα πρέπει να σας δοθούν εμβόλια με «ζωντανούς» ή «ζωντανούς εξασθενημένους» μικροοργανισμούς (για παράδειγμα BCG για τη φυματίωση ή εμβόλια κατά του κίτρινου πυρετού). Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να σας χορηγηθεί εμβόλιο εποχικής γρίπης.
- Ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν χρειάζεστε τυχόν εμβολιασμούς πριν από την έναρξη της θεραπείας σας με Ocrevus. Τυχόν εμβολιασμοί θα πρέπει να χορηγηθούν τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας με Ocrevus.

Παιδιά και έφηβοι

Το Ocrevus δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό συμβαίνει γιατί δεν έχει μελετηθεί ακόμα στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Ocrevus

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας:

- εάν έχετε πάρει ποτέ, παίρνετε ή σχεδιάζετε να πάρετε **φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα** - όπως είναι η χημειοθεραπεία, τα ανοσοκατασταλτικά ή άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης. Η επίδραση αυτών των φαρμάκων στο ανοσοποιητικό σύστημα με το Ocrevus θα μπορούσε να είναι πολύ ισχυρή. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να καθυστερήσει τη θεραπεία σας με το Ocrevus ή μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε αυτά τα φάρμακα πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Ocrevus.
- εάν λαμβάνετε **φάρμακα για την υψηλή αρτηριακή πίεση**. Αυτό συμβαίνει επειδή το Ocrevus μπορεί να μειώσει την αρτηριακή πίεση. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε να παίρνετε τα φάρμακα για την αρτηριακή πίεση 12 ώρες πριν από κάθε έγχυση του Ocrevus.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος), ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Ocrevus.

Κύηση

- Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Ocrevus εάν είστε έγκυος, πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε μωρό. Αυτό συμβαίνει γιατί το Ocrevus μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα και να επηρεάσει το μωρό σας.
- Μην χρησιμοποιήσετε το Ocrevus εάν είστε έγκυος εκτός εάν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το όφελος της θεραπείας με Ocrevus για εσάς έναντι του κινδύνου για το μωρό σας.
- Συζητήστε με το γιατρό σας πριν εμβολιάσετε το μωρό σας.

Αντισύλληψη για τις γυναίκες

Εάν υπάρχει πιθανότητα να μείνετε έγκυος (συλλάβετε), πρέπει να χρησιμοποιείτε αντισύλληψη:

- κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ocrevus και
- για 12 μήνες μετά από την τελευταία σας έγχυση του Ocrevus.

Θηλασμός

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Ocrevus. Αυτό συμβαίνει γιατί το Ocrevus μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν είναι γνωστό εάν το Ocrevus επιδρά στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού εργαλείων ή μηχανημάτων.

Ο γιατρός σας θα σας πει εάν η πολλαπλή σκλήρυνση μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα σας να οδηγείτε οχήματα ή να χρησιμοποιείτε με ασφάλεια εργαλεία και μηχανήματα.

Το Ocrevus περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Ocrevus

Το Ocrevus θα σας χορηγηθεί από έναν γιατρό ή νοσηλεύτη με εμπειρία στη χορήγηση αυτής της θεραπείας. Θα σας παρακολουθούν στενά κατά τη χορήγηση του φαρμάκου. Αυτό συμβαίνει για την πιθανότητα εμφάνισης τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών. Το Ocrevus θα σας χορηγείται πάντα με ενστάλαξη (ενδοφλέβια έγχυση).

Φάρμακα που θα πάρετε πριν πάρετε το Ocrevus

Πριν πάρετε το Ocrevus, θα πάρετε άλλα φάρμακα για την πρόληψη ή τη μείωση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως είναι οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (βλ. παραγράφους 2 και 4 για πληροφορίες σχετικά με τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις).

Θα παίρνετε ένα κορτικοστεροειδές και ένα αντιϊσταμινικό πριν από την κάθε έγχυση και μπορεί να πάρετε, επίσης, φάρμακα για να μειώσετε τον πυρετό.

Πώς να πάρετε το Ocrevus

- Το Ocrevus θα σας χορηγηθεί από γιατρό ή νοσηλεύτη. Θα χορηγείται ως έγχυση μέσα στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση ή ΕΦ έγχυση).
- Θα παρακολουθείστε στενά κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Ocrevus και για τουλάχιστον 1 ώρα μετά από τη χορήγηση της έγχυσης. Αυτό συμβαίνει για την πιθανότητα εμφάνισης τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών όπως είναι οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις. Η έγχυση μπορεί να επιβραδυνθεί, ή να διακοπεί προσωρινά ή οριστικά εάν εμφανίσετε σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση, ανάλογα με το πόσο σοβαρή είναι (βλ. παραγράφους 2 και 4 για τις πληροφορίες σχετικά με τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις).

Σε ποια δοσολογία και πόσο συχνά θα παίρνετε το Ocrevus

Θα σας χορηγείται συνολική δόση 600 mg Ocrevus κάθε 6 μήνες.

- Η πρώτη δόση 600 mg Ocrevus θα δίνεται ως ξεχωριστές εγχύσεις (300 mg έκαστη), οι οποίες θα χορηγούνται με μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων. Κάθε έγχυση θα διαρκεί περίπου 2 ώρες και 30 λεπτά.
- Οι επόμενες δόσεις των 600 mg Ocrevus θα χορηγούνται ως εφάπαξ έγχυση. Ανάλογα με το ρυθμό της επόμενης έγχυσης, κάθε έγχυση θα διαρκεί είτε περίπου 3 ώρες και 30 λεπτά είτε 2 ώρες.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία έγχυση Ocrevus

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία έγχυση Ocrevus, μιλήστε με τον γιατρό σας για να προγραμματίσετε να την κάνει το συντομότερο δυνατό. Μην περιμένετε μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη σας έγχυση.
- Για να ωφεληθείτε πλήρως από το Ocrevus, είναι σημαντικό να παίρνετε την κάθε έγχυση στην ώρα της.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Ocrevus

- Είναι σημαντικό να συνεχίσετε τη θεραπεία σας για όσο διάστημα εσείς και ο γιατρός σας κρίνετε ότι σας βοηθά.
- Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να σχετίζονται με τον χαμηλό αριθμό Β κυττάρων. Μετά από τη διακοπή της θεραπείας του Ocrevus, μπορεί να συνεχίσετε να εμφανίζετε ανεπιθύμητες ενέργειες μέχρι να γίνουν και πάλι φυσιολογικά τα επίπεδα των Β κυττάρων. Τα επίπεδα των Β-κυττάρων στο αίμα σας θα αυξηθούν σταδιακά στα φυσιολογικά επίπεδα. Αυτό μπορεί να διαρκέσει από έξι μήνες έως δύομιση χρόνια, ή έως αρκετά χρόνια σε σπάνιες περιπτώσεις.
- Πριν ξεκινήσετε τυχόν άλλα φάρμακα, ενημερώστε τον γιατρό σας όταν κάνετε την τελευταία έγχυση του Ocrevus.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ασθενείς.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με το Ocrevus:

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

- Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις είναι η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με Ocrevus (πολύ συχνή: μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα). Στις περισσότερες περιπτώσεις, πρόκειται για ήπιες αντιδράσεις αλλά μπορεί να εμφανιστούν ορισμένες σοβαρές αντιδράσεις.
- **Απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό ή το νοσηλευτή σας εάν εμφανίσετε τυχόν σημεία ή συμπτώματα σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή έως 24 ώρες μετά από την έγχυση.** Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τα εξής:
 - φαγούρα στο δέρμα
 - εξάνθημα
 - κνίδωση
 - ερυθρότητα του δέρματος
 - ερεθισμός του φάρυγγα ή πόνος
 - δύσπνοια
 - οίδημα στο φάρυγγα
 - έξαψη
 - χαμηλή αρτηριακή πίεση
 - πυρετός
 - αίσθημα κόπωσης
 - πονοκέφαλος
 - αίσθημα ζάλης
 - αίσθημα ασθένειας (ναυτία)
 - ταχυπαλμία.
- Εάν εμφανίσετε κάποια σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση, θα σας δοθούν φάρμακα για την αντιμετώπισή της και ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να χρειαστεί να επιβραδυνθεί ή μπορεί να χρειαστεί να διακοπεί η έγχυση. Μετά το πέρας της αντίδρασης, η έγχυση μπορεί να συνεχιστεί. Εάν η σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση είναι απειλητική για τη ζωή, ο γιατρός σας θα διακόψει οριστικά τη θεραπεία σας με το Ocrevus.

Λοιμώξεις

- Μπορεί να παρουσιάσετε λοιμώξεις ευκολότερα με τη θεραπεία με Ocrevus. Σε ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με Ocrevus στην πολλαπλή σκλήρυνση έχουν παρατηρηθεί οι ακόλουθες λοιμώξεις:
 - **Πολύ συχνές:** ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα:
 - λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
 - γρίπη
 - **Συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα
 - ιγμορίτιδα
 - βρογχίτιδα (φλεγμονή του βρογχικού σωλήνα)
 - ερπητική λοίμωξη (απλός έρπης ή έρπης ζωστήρας)
 - λοίμωξη του στομάχου και των εντέρων (γαστρεντερίτιδα)
 - αναπνευστική λοίμωξη
 - ιογενής λοίμωξη
 - δερματική λοίμωξη (κνιτταρίτιδα)

Κάποιες από αυτές ενδέχεται να είναι σοβαρές.

- **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή το νοσηλευτή σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία λοίμωξης κατά τη διάρκεια και μετά από τη θεραπεία:**
 - πυρετό ή ρίγη
 - βήχα που δεν υποχωρεί
 - έρπη (όπως είναι ο απλός έρπης, ο έρπης ζωστήρας και ο έρπης των γεννητικών οργάνων).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- μείωση της τιμής ορισμένων πρωτεϊνών στο αίμα (ανοσοσφαιρίνες) που βοηθούν στην προστασία ενάντια στη λοίμωξη

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

- βήχας
- συσσώρευση παχύρευστης βλέννης στη μύτη, τον φάρυγγα ή τον πνεύμονα
- χαμηλά επίπεδα ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία)

Όχι γνωστό: Δεν είναι γνωστό πόσο συχνά συμβαίνουν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες

- μία μείωση στα λευκά κύτταρα του αίματος που μπορεί να καθυστερήσει

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή το νοσηλευτή σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ocrevus

Το Ocrevus θα φυλάσσεται από επαγγελματίες της υγείας στο νοσοκομείο ή την κλινική στις ακόλουθες συνθήκες:

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Το φάρμακο αυτό δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου με τη συντομογραφία «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C). Δεν πρέπει να καταψύχεται. Τα φιαλίδια πρέπει να φυλάσσονται στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Το Ocrevus πρέπει να αραιωθεί πριν σας χορηγηθεί. Η αραιώση θα πραγματοποιείται από επαγγελματία της υγείας. Συνιστάται η χρήση του προϊόντος αμέσως μετά από την αραιώση. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο επαγγελματίας υγείας είναι υπεύθυνος για το χρόνο και τις συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση και κανονικά ο χρόνος δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες στους 2°C - 8°C και ακολούθως τις 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ocrevus

- Η δραστική ουσία είναι η οκρελιζουμάμπη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 300 mg οκρελιζουμάμπης σε 10 ml σε πυκνό διάλυμα 30 mg/mL.
- Τα άλλα συστατικά είναι το τριϋδρικό οξικό νάτριο, το κρυσταλλικό οξικό οξύ, η διϋδρική τρεχαλόζη, το πολυσορβικό 20 και το ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Ocrevus και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Το Ocrevus είναι διαυγές προς ελαφρώς ιριδίζον, και άχρωμο προς ανοιχτό καφέ διάλυμα.
- Παρέχεται ως ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
- Αυτό το φάρμακο είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες που περιέχουν 1 ή 2 φιαλίδια (φιαλίδια πυκνού διαλύματος των 10 ml). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φάρμακο, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

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

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}>

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Ανατρέξτε στην Π.Χ.Π. για επιπλέον πληροφορίες.

Δοσολογία

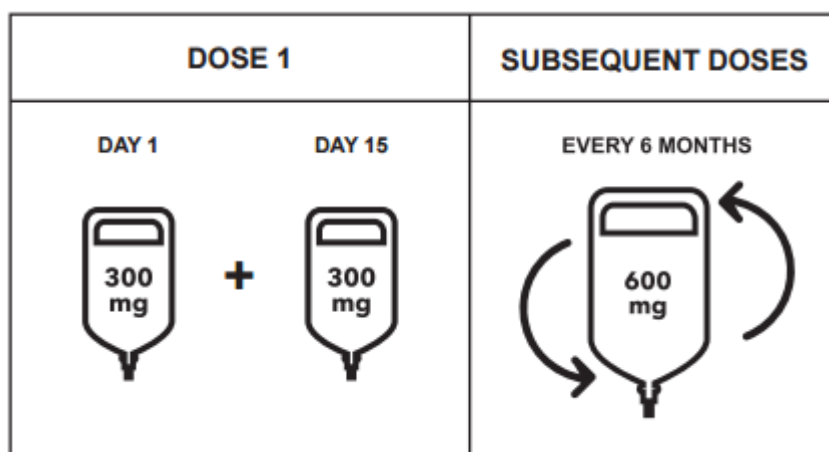
- Αρχική δόση

Η αρχική δόση των 600 mg χορηγείται ως δύο ξεχωριστές ενδοφλέβιες εγχύσεις. Αρχικά, ως έγχυση των 300 mg, ακολουθούμενη από δεύτερη έγχυση 300 mg 2 εβδομάδες αργότερα.

- Επόμενες δόσεις

Οι επόμενες δόσεις του Ocrevus έπειτα χορηγούνται ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση 600 mg κάθε 6 μήνες (Πίνακας 1). Η πρώτη επάκόλουθη δόση των 600 mg θα πρέπει να χορηγηθεί έξι μήνες μετά από την πρώτη έγχυση της αρχικής δόσης. Θα πρέπει να τηρείται ελάχιστο διάστημα 5 μηνών ανάμεσα σε κάθε δόση του Ocrevus.

Εικόνα 1: Δόση και σχήμα του Ocrevus



Χειρισμός των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) πριν από την έγχυση

- Η θεραπεία με Ocrevus θα πρέπει να ξεκινά και να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη έμπειρου επαγγελματία υγείας με πρόσβαση σε κατάλληλη ιατρική υποστήριξη για την αντιμετώπιση σοβαρών αντιδράσεων όπως είναι οι σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs), οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας και/ή οι αναφυλακτικές αντιδράσεις.
- Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή για τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs)
Οι ακόλουθες δύο προκαταρκτικές φαρμακευτικές αγωγές πρέπει να χορηγούνται πριν από κάθε έγχυση του Ocrevus προκειμένου να μειωθεί η συχνότητα και η βαρύτητα των σχετιζόμενων με έγχυση αντιδράσεων (IRR):
 - 100 mg ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης (ή ισοδύναμου) περίπου 30 λεπτά πριν από κάθε έγχυση του Ocrevus,
 - αντιϊσταμινικό περίπου 30-60 λεπτά πριν από κάθε έγχυση του OcrevusΕπιπρόσθετα, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής με αντιπυρετικό (π.χ. παρακεταμόλη) περίπου 30-60 λεπτά πριν από κάθε έγχυση του Ocrevus.
- Κατά τη διάρκεια των εγχύσεων του Ocrevus μπορεί να εμφανιστεί υπόταση, ως σύμπτωμα της σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR). Επομένως, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής των αντιυπερτασικών θεραπειών 12 ώρες πριν από και κατά τη διάρκεια της κάθε έγχυσης του Ocrevus. Οι ασθενείς με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (τάξη III & IV σύμφωνα με την Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης) δεν έχουν μελετηθεί.

Οδηγίες για την αραίωση

- Το Ocrenvus θα πρέπει να προετοιμάζεται από επαγγελματία της υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο. Για την παρασκευή του αραιωμένου διαλύματος έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται μία αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα.
- Το προϊόν προορίζεται για εφάπαξ μόνο χρήση.
- Το φαρμακευτικό προϊόν Ocrenvus ενδέχεται να περιέχει λεπτά ημιδιαφανή και/ή αντανακλαστικά σωματίδια, που προκαλούν αυξημένο ιριδισμό. Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν έχει αποχρωματιστεί ή εάν το διάλυμα περιέχει διακριτά ξένα σωματίδια.
- Το φαρμακευτικό προϊόν Ocrenvus πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χορήγηση. Τα διαλύματα του Ocrenvus για ενδοφλέβια χορήγηση παρασκευάζονται με αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος σε σάκο έγχυσης που περιέχει 0,9% ισότονου χλωριούχου νατρίου (300mg/250 ml ή 600mg/500mL), σε τελική συγκέντρωση φαρμάκου περίπου 1,2 mg/mL.
- Το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης πρέπει να χορηγείται χρησιμοποιώντας σετ έγχυσης με φίλτρο γραμμής 0,2 ή 0,22 μm.
- Πριν την έναρξη της ενδοφλέβιας έγχυσης, το περιεχόμενο του σάκου έγχυσης πρέπει να βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου προκειμένου να αποφευχθεί η αντίδραση στην έγχυση λόγω της χορήγησης τους διαλύματος σε χαμηλές θερμοκρασίες.

Τρόπος χορήγησης

- Μετά από την αραίωση, το Ocrenvus χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μέσω γραμμής που προορίζεται αποκλειστικά για τον σκοπό αυτό.
- Οι εγχύσεις του Ocrenvus δε θα πρέπει να χορηγούνται ως ενδοφλέβια χορήγηση push ή bolus.

Πίνακας 1: Δόση και σχήμα του Ocrevus

		Ποσότητα Ocrevus προς χορήγηση	Οδηγίες έγχυσης
Αρχική δόση (600 mg) διαίρεται σε 2 εγχύσεις	Έγχυση 1	300 mg σε 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> Ξεκινήστε την έγχυση σε ρυθμό 30 ml/ώρα για 30 λεπτά Ο ρυθμός μπορεί να αυξηθεί κατά 30 ml/ώρα κάθε 30 λεπτά μέχρι το μέγιστο ρυθμό έγχυσης 180 ml/ώρα. Κάθε έγχυση θα πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 2,5 περίπου ωρών.
	Έγχυση 2 (2 εβδομάδες αργότερα)	300 mg σε 250 ml	
Επόμενες δόσεις (600 mg) εφάπαξ έγχυση μία φορά κάθε 6 μήνες	Επιλογή 1	600 mg σε 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> Ξεκινήστε την έγχυση σε ρυθμό 40 ml/ώρα για 30 λεπτά Ο ρυθμός μπορεί να αυξηθεί κατά 40 ml/ώρα κάθε 30 λεπτά μέχρι το μέγιστο ρυθμό έγχυσης 200 ml/ώρα. Κάθε έγχυση θα πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 3,5 περίπου ωρών.
	Έγχυση διάρκειας 3,5 περίπου ωρών		
		Η'	
Επιλογή 2	600 mg σε 500 ml		
	Έγχυση διάρκειας 2 περίπου ωρών		

Αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και τουλάχιστον μία ώρα μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης.

Κατά τη διάρκεια της έγχυσης

- Προσαρμογές της δόσης σε περίπτωση σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs)
Σε περίπτωση σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) κατά τη διάρκεια της έγχυσης, βλέπε τις ακόλουθες προσαρμογές.

Απειλητικές για τη ζωή σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs)

Εάν εμφανιστούν σημεία αντίδρασης κατά την έγχυση (IRR) που μπορεί να καταστεί απειλητική για τη ζωή ή να προκαλέσει αναπηρία, όπως είναι η οξεία υπερευαισθησία ή το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο ασθενής θα πρέπει να λάβει κατάλληλη θεραπεία. Το Ocrevus πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.3).

Σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs)

Εάν ο ασθενής εμφανίσει σοβαρή σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) (όπως η δύσπνοια) ή σύνθετο συμβάν έξαψης, πυρετού και πόνου στον φάρυγγα, η έγχυση θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο ασθενής θα πρέπει να λάβει συμπτωματική θεραπεία. Η έγχυση θα πρέπει να ξεκινήσει και πάλι μόνο μετά από την αποδρομή όλων των συμπτωμάτων. Ο αρχικός ρυθμός έγχυσης κατά την επανέναρξη θα πρέπει να αντιστοιχεί στο ήμισυ του ρυθμού έγχυσης κατά την έναρξη της αντίδρασης. Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή στην έγχυση για τις επόμενες νέες εγχύσεις, εκτός εάν ο ασθενής εμφανίσει σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR).

Ήπιες έως μέτριες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs)

Εάν ο ασθενής εμφανίσει ήπια έως μέτρια σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRRs) (π.χ. κεφαλαλγία), ο ρυθμός της έγχυσης θα πρέπει να μειωθεί κατά το ήμισυ σε σχέση με τον ρυθμό της έγχυσης που χρησιμοποιούνταν κατά την έναρξη του συμβάντος. Ο μειωμένος ρυθμός θα πρέπει να διατηρηθεί για τουλάχιστον 30 λεπτά. Εάν γίνεται ανεκτός, ο ρυθμός της έγχυσης ενδέχεται στη συνέχεια να αυξηθεί ανάλογα με τον αρχικό ρυθμό έγχυσης του ασθενούς. Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή στην έγχυση για τις επόμενες νέες εγχύσεις, εκτός εάν ο ασθενής εμφανίσει σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR).

- Οι ασθενείς που θα εμφανίσουν σοβαρά αναπνευστικά συμπτώματα, όπως είναι ο βρογχόσπασμος ή οι παροξύνσεις του άσθματος, πρέπει να διακόψουν άμεσα και οριστικά την έγχυσή τους. Μετά από τη χορήγηση της συμπτωματικής θεραπείας, παρακολουθήστε τον ασθενή μέχρι την υποχώρηση των αναπνευστικών συμπτωμάτων επειδή η αρχική βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων θα μπορούσε να συνοδευτεί κατόπιν της επιδείνωσης.
- Η διάκριση ανάμεσα στην υπερευαισθησία και τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) ενδέχεται να είναι δύσκολη σε επίπεδο συμπτωμάτων. Εάν πιθανολογείται αντίδραση υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια της έγχυσης, η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και οριστικά .

Μετά από την έγχυση

- Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Ocrevus θα πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον μία ώρα μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης για τυχόν συμπτώματα σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR).

- Οι ιατροί θα πρέπει να ενημερώσουν τους ασθενείς ότι μπορεί να εμφανιστεί σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση.

Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο

24 μήνες

Αραιωμένο διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

- Έχει δειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2-8°C και ακολούθως για 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.
- Από μικροβιολογικής απόψεως, η παρασκευασθείσα έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρήστης είναι υπεύθυνος για το χρόνο και τις συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση και, κανονικά, ο χρόνος δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες στους 2-8°C και ακολούθως τις 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, εκτός αν η αραιώση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.
- Σε περίπτωση που η ενδοφλέβια έγχυση δεν μπορεί να ολοκληρωθεί μέσα στην ίδια μέρα, το υπόλοιπο διάλυμα θα πρέπει να απορριφθεί.