

## **ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ**

Осревус (ocrelizumab) концентрат за раствор за инфузија 300mg/10ml



▼ Овој лек подлежи на дополнително следење. Со тоа се овозможува брзо откривање на нови информации за безбедноста на лекот. Од здравствените работници се бара да пријават секаква сомнителна несакана реакција од овој лек. Видете во делот 4.8 за постапката за пријавување на несакани реакции.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Ocrevus 300 mg концентрат за раствор за инфузија.

## 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја вијала од 10 ml содржи 300 mg ocrelizumab во концентрација од 30 mg/ml. После растворување, финалната концентрација на лекот изнесува 1,2 mg/ml.

Ocrelizumab е рекомбинантно хуманизирано anti-CD20 моноклонално антитело произведено во клетки на јајници од кинески хрчак со рекомбинатна ДНК технологија.

За целосна листа на ексципиенси, видете во делот 6.1.

## 3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Концентрат за раствор за инфузија.

Бистар до слабо опалесцентен, безбоен до бледо кафеав раствор.

## 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

### 4.1 Терапевтски индикации

Ocrevus е индициран за лекување на возрасни пациенти со релапсни форми на мултипла склероза (РМС) и активна болест дефинирана со помош на клинички или имиџинг техники (видете во делот 5.1).

Ocrevus е индициран за лекување на возрасни пациенти со рана примарно прогресивна мултипла склероза (ППМС) во смисол на траење на болеста и степен на инвалидност, и со карактеристики на воспалителна активност дефинирана со помош на имиџинг техники (видете во делот 5.1).

### 4.2 Дозирање и начин на употреба

Лекувањето со лекот Ocrevus треба да биде иницирано и набљудувано од страна на здравствен работник искусен во дијагноза и третман на невролошки состојби во услови во кои е достапна соодветна медицинска поддршка за третман на тешки реакции како што се сериозни реакции поврзани со инфузијата (анг. Infusion-related reactions, IRRs).

Премедикација за реакции предизвикани од инфузија



*Handwritten signature in blue ink.*

Следниве две премедикации мора да бидат администрирани пред секоја инфузија на Ocrevus со цел намалување на инциденцата и сериозноста на IRRs (видете во делот 4.4 за дополнителни чекори за намалување на IRRs):

- 100 mg интравенски methylprednisolone (или еквивалент) приближно 30 минути пред секоја инфузија на Ocrevus,
- антихистаминик, приближно 30 - 60 минути пред секоја инфузија на Ocrevus.

Дополнително, може да се даде премедикација со антипиретик (на пр. paracetamol) приближно 30 - 60 минути пред секоја инфузија на Ocrevus.

### Дозирање:

#### *Почетна доза*

Почетната доза од 600 mg се администрира како две одделни интравенски инфузии, и тоа првата како 300 mg инфузија, а втората се администрира 2 недели подоцна исто така како 300 mg инфузија (Табела 1).

#### *Следни дози*

Секоја следна доза на Ocrevus се администрира како единечна 600 mg интравенска инфузија на секои 6 месеци (Табела 1). Втората доза од 600 mg треба да се администрира 6 месеци после првата инфузија на почетната доза.

Доколку пациентите не искусиле било каква сериозна реакција поврзана со инфузијата (IRR) при претходните инфузии со Ocrevus, пократка (2-часовна) инфузија може да се администрира при следните дози (табела 1, опција 2).

Треба да се одржи интервал од најмалку 5 месеци помеѓу секоја доза на Ocrevus.

#### Прилагодување на инфузија во случај на појава на реакции поврзани со инфузијата

Во случај на појава на реакции поврзани со инфузијата за време на било која инфузија, погледнете ги следниве прилагодувања. Дополнителни информации за реакции поврзани со инфузијата може да се најдат во делот 4.4.

#### *Живото загрозувачки реакции поврзани со инфузијата*

Ако се појават знаци на живото загрозувачки или онеспособувачки реакции поврзани со инфузијата за време на инфузијата, како што е акутна пречувствителност или акутен респираторен дистрес синдром, инфузијата мора веднаш да се прекине и пациентот соодветно да се третира. Ocrevus треба целосно да се прекине кај овие пациенти (видете во делот 4.3).

#### *Тешки реакции поврзани со инфузијата*



Ако кај пациент се појави тешка реакција поврзана со инфузијата (како диспнеа) или комплекс од црвенило, треска и симптоми на болка во грлото, инфузијата треба веднаш да се прекине и пациентот да се третира со симптоматска терапија. Откако сите симптоми ќе се повлечат, може да се продолжи со администрацијата. Брзината на инфузијата треба да биде половина од брзината на инфузијата за време на појава на реакцијата. Не е потребно прилагодување на инфузијата за следните нови инфузии, освен во случај кога кај пациентите повторно ќе се јави реакција поврзана со инфузијата.

#### *Благи до умерени реакции поврзани со инфузијата*

Ако кај пациент се појави блага до умерена реакција поврзана со инфузијата (на пр. главоболка), брзината на инфузијата треба да се намали за половина од брзината на инфузијата за време на појава на реакцијата. Намалената брзина треба да се одржи најмалку 30 минути. Ако добро се поднесува, брзината на инфузија може да се зголеми во согласност со брзината на инфузијата за време на почетната доза. Не е потребно прилагодување на брзината на инфузијата за следните нови инфузии, освен во случај кога кај пациентот повторно се јави реакција поврзана со инфузијата.

#### Прилагодување на дозата за време на лекувањето

Горенаведените примери на прекин на дозата и забавување (за лесни/умерени и тешки IRRs) ќе резултираат со промена на брзината на инфузијата и зголемување на вкупното времетраење на инфузијата, но нема да влијаат на вкупната доза. Не се препорачува намалување на дозата на Ocrevus.

#### Одложена или пропуштена доза

Ако се пропушти инфузијата со Ocrevus, истата треба да се администрира што е можно поскоро, да не се чека до следната планирана доза. Треба да се одржи интервал од 6 месеци (најмалку 5 месеци) помеѓу дозите на Ocrevus (Табела 1).

#### Посебна популација

##### *Возрасни лица над 55 години и стари лица*

Врз основа на ограничените достапни податоци (видете во делот 5.1 и делот 5.2), не е потребно подесување на дозата кај пациенти над 55 години. Пациентите регрутирани во тековните клинички студии и понатаму примаат 600 mg ocrelizumab на секои шест месеци откако ќе наполнат 55 години и постари.

##### *Оштетена бубрежна функција*

Безбедноста и ефикасноста на Ocrevus кај пациенти со оштетена функција на бубрезите не била испитувана. Пациенти со благо ренално оштетување биле вклучени во клиничките студии. Нема искуство кај пациенти со умерено и тешко оштетување на бубрежната



функција. Oscevus е моноклонално антителио и се елиминира преку катаболизам (распаѓање на пептиди и аминокиселини), и нема потреба за промена на дозата кај пациенти со оштетена функција на бубрезите (видете во делот 5.2).

#### *Оштетена функција на црниот дроб*

Безбедноста и ефикасноста на Oscevus кај пациенти со оштетена функција на црниот дроб не била испитувана. Пациенти со благо оштетување на функцијата на црниот дроб биле вклучени во клиничките студии. Нема искуство кај пациенти со умерено и тешко оштетување на функцијата на црниот дроб. Oscevus е моноклонално антителио и се елиминира преку катаболизам (отколку со хепатална елиминација), и нема потреба за промена на дозата, не се очекува кај пациенти со оштетена функција на црниот дроб (видете во делот 5.2).

#### *Педијатриска популација*

Безбедноста и ефикасноста на Oscevus кај деца на возраст од 0 до 18 години сеуште не е утврдена. Нема достапни податоци.

#### Метод на администрација

После растворање, Oscevus се администрира како интравенска инфузија преку соодветна интравенска линија. Инфузиите со Oscevus не смеат да се администрираат како брза интравенска инфузија или во болус.



**Табела 1: Доза и распоред на дозирање за Oscevus**

		Количина на Oscevus за администрација	Инструкции за инфузија
<b>Почетна доза (600 mg)</b> поделена во две инфузии	Инфузија 1	300 mg во 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>Започнете ја инфузијата со брзина од 30 ml/h во времетраење од 30 минути</li> <li>Брзината може да се зголеми за 30 ml/h секои 30 минути до максимум 180 ml/h.</li> <li>Секоја инфузија треба да биде администрирана во времетраење од приближно 2,5 часа</li> </ul>
	Инфузија 2 (2 недели подоцна)	300 mg во 250 ml	
<b>Наредни инфузии (600 mg)</b> Единечна инфузија еднаш на секои 6 месеци	Опција 1 Инфузија со приближно времетраење од 3.5 часа	600 mg во 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>Започнете ја инфузијата со брзина од 40 ml/h во времетраење од 30 минути</li> <li>Брзината може да се зголеми за 40 ml/h секои 30 минути до најмногу 200 ml/h.</li> <li>Секоја инфузија треба да биде администрирана во времетраење од приближно 3,5 часа</li> </ul>
	или		

Растворот на Oscevus за интравенска инфузија се подготвува со разредување на концентратот од лекот во инфузиона кеса која содржи 0,9% натриум хлорид, до финална концентрација која изнесува приближно 1,2 mg/ml. За понатамошни инструкции за разредување на концентратот од лекот пред употреба видете во делот 6.6.

Пациентите треба да бидат набљудувани за време на инфузијата и најмалку еден час после завршување на инфузијата (видете во делот 4.4).

#### 4.3 Контраиндикации



- Пречувствителност на ocrelizumab или некои од ексципиенсите наведени во делот 6.1.
- Активна инфекција (видете во делот 4.4)
- Пациенти со тешка имунокомпромитирана состојба (видете во делот 4.4)
- Позната активна малигна болест (видете во делот 4.4)

#### 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

##### Следливост

Со цел да се подобри следењето на биолошките лекови, во досието на пациентот, треба јасно да се забележат заштитеното име и бројот на серија на администрираниот лек.

##### Реакции поврзани со инфузијата (IRRs)

Ocrevus се поврзува со појава на IRRs, кои можат да бидат предизвикани од ослободување на цитокини и/или други хемиски медијатори.

Симптоми на IRRs можат да се јават за време на било која инфузија, но почесто биле пријавувани за време на првата инфузија. IRRs може да се јават во првите 24 часа од инфузијата (видете го делот 4.8). Овие реакции може да се појават како пруритус, осип, уртикарија, еритема, иритација на грлото, орофарингеална болка, диспнеа, фарингеален или ларингеален едем, црвенило, хипотензија, пирексија, замор, главоболка, вртоглавица, гадење, тахикардија и анафилакса.

##### Пред инфузија:

- Менаџирање на тешки реакции: треба да бидат достапни ресурси за третман на тешки несакани реакции како што се сериозни реакции поврзани со инфузијата, пречувствителна реакција и/или анафилактична реакција.
- Хипотензија: може да се јави хипотензија за време на инфузијата со Ocrevus, како симптом на IRRs. Затоа, не треба да се употребуваат антихипертензивни лекови 12 часа пред и за време на секоја инфузија со Ocrevus. Пациенти со историја на срцева слабост (New York Heart Association III & IV) не биле испитувани.
- Премедикација: пациентите мора да примат премедикација со цел намалување на зачестеноста и сериозноста на IRRs (видете во делот 4.2).

##### За време на инфузија:

- Следниве мерки треба да бидат превземени кај пациенти кај кои се појавиле тешки белодробни симптоми, како што се бронхоспазам или егзацербација на астма:
  - мора веднаш и трајно да се прекине инфузијата
  - да се администрира симптоматски третман
  - пациентите мора да се набљудуваат се додека белодробните симптоми не се повлечат бидејќи инцијалното подобрување на клиничките симптоми може да биде проследено со влошување
- Во поглед на симптомите, пречувствителноста може тешко да се разликува од IRRs. Ако постои сомнеж за пречувствителна реакција за време на инфузијата,



инфузијата мора веднаш и трајно да се прекине (видете подоле во делот Пречувствителни реакции).

После инфузија:

- Пациентите лекувани со Осревус мора да бидат набљудувани за појава на било какви симптоми на IRRs најмалку еден час после завршување на инфузијата.
- Лекарот треба да го предупреди пациентот дека IRRs може да се јават во првите 24 часа од инфузијата.

За препораки поврзани со дозирање кај пациенти со историја на симптоми на IRRs видете во делот 4.2.

### Пречувствителна реакција

Може да се појави и пречувствителна реакција (акутна алергиска реакција на лекот). IRRs може клинички да не се разликува од тип 1 (IgE – посредувана) акутна пречувствителна реакција.

Пречувствителната реакција може да се јави за време на инфузијата, иако вообичаено не се јавува за време на првата инфузија. За следните инфузии, доколку се јават потешки симптоми од претходните, или нови тешки симптоми, треба брзо да се разгледа дали станува збор за потенцијална пречувствителна реакција. Пациентите со позната IgE посредувана пречувствителност на ocrelizumab, не смеат да бидат лекувани со овој лек (видете во делот 4.3).

### Инфекции

Администрација на Осревус кај пациенти со активна инфекција мора да се одложи се додека инфекцијата не се излекува.

Се препорачува да се потврди имунолошкиот статус на пациентот пред дозирањето, бидејќи не треба да се лекуваат тешки имунокомпромитирани пациенти (на пр. лимфопенија, неутропенија, хипогамаглобулинемија) (видете во делот 4.3 и 4.8).

Вкупниот процент на пациенти кои доживеале сериозна инфекција е сличен со компаратори (видете во делот 4.8). Фреквенцијата на степен 4 (живото загрозувачки) и степен 5 (фатални) инфекции била пониска во сите третмански групи, но кај ППМС била повисока во групата пациенти лекувани со Осревус во споредба со плацебо за живото загрозувачки реакции (1,6% наспроти 0,4%) и фатални (0,6% наспроти 0%) инфекции. Сите живото загрозувачки инфекции биле решени без прекин на терапијата со ocrelizumab.

Кај ППМС, пациентите со тешкотии при голтање имаат поголем ризик од аспирациона пневмонија. Третманот со Осревус може дополнително да го зголеми ризикот од тешка пневмонија кај овие пациенти. Лекарите треба да преземат брза акција кај пациентите со пневмонија.





### *Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (PML)*

Не може да се отфрли ризикот од појава на PML бидејќи била забележана Jonh Cunningham (JC) вирусна инфекција која резултирала со PML кај пациенти лекувани со други anti-CD20 антитела и други лекови за мултипла склероза, и поврзани со ризик фактори (популација на пациенти, на пр. лимфопенија, повозрасни, политерапија со имуносупресивни лекови).

Лекарите мора да бидат многу внимателни за појава на рани знаци и симптоми на PML, кој може да вклучува било кој нов почеток, или влошување на невролошките знаци и симптоми, кои можат да бидат слични на мултипла склероза.

Ако постои сомнеж за PML, лекувањето со Ocrevus мора да се прекине. Треба да се изврши евалуација, која вклучува MRI скен, препорачливо со контраст (во споредба со MRI пред лекување), тест за потврда на JC вирусна ДНК во церебро-спинална течност, и повторување на проценката на невролошкиот статус. Ако се потврди PML, лекувањето мора трајно да се прекине.

### *Реактивација на хепатитис Б*

Кај пациенти лекувани со anti-CD20 антитела била забележана реактивација на хепатитис Б вирусна инфекција (HBV), кои во некои случаи резултирала со фулминантен хепатитис, хепатална инсуфициенција и смрт.

Според локалната пракса кај сите пациенти пред да се започне лекување со Ocrevus треба да се направи тест за присуство за HBV. Пациентите со активен HBV (на пр. активна инфекција потврдена со позитивни резултати за HbsAg и анти HB тест) не треба да се лекуваат со Ocrevus. Пациентите со позитивна серологија (на пр. HbsAg- и HbcAb+), HBV носители (HbsAg+) треба да се консултираат со експерт за болести на црниот дроб пред да започнат со лекувањето и треба да бидат набљудувани и третирани во согласност со локалните медицински практики со цел превенција на реактивација на хепатитис Б.

### Касна неутропенија

Биле пријавени случаи на касна појава на неутропенија. Иако некои случаи биле со степен 3 или 4 поголемиот број на случаи биле со степен 1 или 2. Случаи на касна појава на неутропенија биле пријавени најмалку 4 недели по последната инфузија со Ocrevus. Кај пациенти со знаци и симптоми на инфекција, се препорачува следење на неутрофилите (види дел 4.8).

### Малигнитети

Зголемен број на малигни заболувања (вклучувајќи карцином на дојка) биле забележани во клинички испитувања кај пациенти третирани со ocrelizumab, во споредба со контролните групи. Сепак, инциденцата била во рамките на она што се очекува во популацијата на MS. Треба да се земе во предвид ризикот за индивидуална корист кај пациенти со познати ризик фактори за малигнитети и кај пациенти кои активно се следат



за релапс на малигнитет. Пациентите со позната активна малигна болест не треба да се лекуваат со Ocrevus (видете во делот 4.3). Пациентите треба да го следат стандардниот скрининг за рак на дојка според локалните упатства. Ве молиме погледнете го делот 4.2 за популации кои не се испитувани.

Во контролираниот период на клиничките студии, инциденцата на не-меланомски карциноми на кожата била ниска и немало нерамнотежа помеѓу третманските групи. Зголемување на инциденцата било забележано помеѓу 3 и 4 години од третманот поради карцином на базалните клетки, кој не беше забележан во наредните години. Инциденцата останува во рамките на она што се очекува во популацијата на МС.

### Лекување на пациенти со сериозна имунокомпромитирана состојба

Пациентите со сериозна имунокомпромитирана состојба не смеат да се лекуваат додека состојбата не се разреши (видете во делот 4.3).

Во присуство на други автоимунни состојби, употребата на Ocrevus истовремено со имunosупресивни лекови (на пр. хронична употреба на кортикостероиди, не-биолошки и биолошки антиревматски лекови кои ја модифицираат болеста [DMARDS], mofetil, cyclophosphamide, azathioprine), резултирала со зголемување на зачестеноста на појава на сериозни инфекции, вклучувајќи и опортунистички инфекции. Инфекциите вклучуваат и не се ограничени само на атипична пневмонија и пневмонија со pneumocystis jirovecii, варичела пневмонија, туберкулоза, хистоплазмоза и други инфекции. Во ретки случаи, некои од овие инфекции биле фатални. Експлоративна анализа ги идентификувала следниве фактори поврзани со ризик за сериозни инфекции: повисоки дози на Ocrevus од тие препорачани за третман на мултипла склероза, други коморбидитети, хронична употреба на имunosупресиви/кортикостероиди.

Не се препорачува да се употребуваат други имunosупресивни лекови истовремено со Ocrevus освен кортикостероиди за симптоматски третман на релапс. Знаењето е ограничено за тоа дали истовремената употреба на стероиди за симптоматски третман на релапси е поврзана со зголемен ризик од инфекции во клиничката пракса. Во регистрационите студии на ocrelizumab во МС, администрацијата на кортикостероиди за третман на релапс не била поврзана со зголемен ризик од сериозна инфекција.

Кога се започнува лекување со Ocrevus после имunosупресивна терапија или кога се започнува имunosупресивна терапија после лекување со Ocrevus, треба да се земе во предвид потенцијалот за преклопување на фармакодинамскиот ефект (видете во делот 5.1 Фармакодинамски ефект). Пред препишување на Ocrevus треба да се земе во предвид фармакодинамскиот ефект на другите лекови кои ја модифицираат мултиплата склероза.

### Вакцинација

Безбедноста на имунизацијата со живи или живи атенуирани вакцини, после терапија со Ocrevus не била испитувана и затоа вакцинација со жива атенуирана или жива вакцина не се препорачува за време на лекувањето и се додека не се врати во нормала бројот на Б



клетките (во клиничките студии, просечното време за враќање на бројот на Б клетки во нормала изнесувало 72 недели). Видете во делот 5.1.

Во рандомизирана отворена студија, пациенти со РСМ биле во можност да постигнат хуморален одговор, иако намален, на тетанусен токсид, 23-валентен пневмококен полисахарид со или без бустер вакцина, keyhole limpet хемоцијанин неоантиген и сезонски вакцини против грип. Видете во деловите 4.5 и 5.1.

Се препорачува пациентите кои примаат Осревус да се вакцинираат со сезонски инактивирани вакцини за грип.

Нема достапни податоци за ефектите на вакцинација кај пациенти кои се лекувале со Осревус. Лекарот треба да го евалуира статусот на имунизација на секој пациент кој е кандидат за лекување со Осревус. Пациентите кои треба да се вакцинираат треба тоа да го сторат најмалку 6 недели пред започнување на третманот со Осревус.

Видете во делот 4.5 и 5.1 за дополнителни информации во врска со вакцинацијата.

*Интраутерина изложеност на ocrelizumab и вакцинација на новороденчиња и доенчиња со живи или живи атенуирани вакцини*

Поради потенцијална деплеција на Б-клетките кај доенчињата на мајки кои биле изложени на Осревус во тек на бременоста, се препорачува вакцинацијата со живи или живи-атенуирани вакцини да се одложи додека нивото на Б-клетки не се опорави, затоа се препорачува мерење на нивото на CD19-позитивни Б клетки, кај новороденчиња и доенчиња пред вакцинација.

Се препорачува за сите вакцини, освен за живи и живи-атенуирани, да се следи локалниот план за имунизација и мерење на одговорот индуциран од вакцинациски титар со цел проверка дали лицата развиле заштитен имунолошки одговор поради тоа што ефикасноста на вакцинацијата може да биде намалена.

Безбедноста и времето на вакцинација треба да се дискутираат со докторот на новороденчето (видете во делот 4.6).

## Натриум

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по доза, т.е. во суштина е без натриум.

## **4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции**

Не се спроведени формални студии за интеракции со лекови, бидејќи не се очекуваат интеракции со лекови преку цитохром P450 ензимите, ниту со други метаболички ензими или транспортери.

## Вакцинација



Ефикасноста на имунизацијата со живи или живи атенуирани вакцини, после терапија со Ocrevus не била испитувана.

Достапни се податоци за ефектите на тетанус токсид, 23-валентен пневмококен полисахарид, keyhole limpet хемоцијанин неоантиген и сезонска вакцина против грип кај пациенти кои се лекуваат со Ocrevus. Видете во деловите 4.4 и 5.1.

После лекување со Ocrevus над две години, пропорцијата на пациенти со позитивен титар на антитела против *S. pneumoniae*, сипаници, рубеола и варичела е генерално слична со пропорцијата на пациенти на почеток на лекувањето.

**Имунопресиви**

Не се препорачува истовремена употреба на имunosупресиви со Ocrevus освен кортикостероиди за симптоматски третман на релапси.

Видете во делот 4.4 „Лекување на пациенти со сериозна имунокомпромитирана состојба“ за информации околу употреба на имunosупресиви пред, во тек или после третман со Ocrevus.

#### **4.6 Плодност, бременост и доене**

##### Жени во репродуктивна возраст

Жените во репродуктивна возраст мораат да користат ефикасен метод на контрацепција за време и уште 12 месеци после последната инфузија од Ocrevus (видете подолу во делот 5.1 и 5.2).

##### Бременост

Ocrevus е хуманизирано моноклонално антитело од подтип на имуноглобулин G1 и имуноглобулини за кои е познато дека ја минуваат плацентарната бариера.

Податоците за употреба на Ocrevus кај бремени жени се ограничени. Одлагањето на вакцинацијата со живи или живи атенуирани вакцини треба да се земе предвид кај новороденчињата и доенчињата родени од мајки кои биле изложени на Ocrevus во матката. Не биле собирани податоци за број на Б-клетки кај новороденчиња изложени на ocrelizumab и не е познато времетраењето на потенцијалната деплеција на Б-клетките кај доенчиња и новороденчиња (видете во делот 4.4).

Транзиторно периферно намалување на бројот на Б-клетки и лимфоцитопенија биле забележани кај новороденчиња родени од мајки кои биле изложени на други anti-CD20 антитела во тек на бременоста.

Студиите на животни (ембрио-фетална токсичност) не покажале тератогени ефекти. Било забележано намалување на бројот на Б-клетките интраутерино. Била забележана



репродуктивна токсичност во пре-наталните и во пост-наталните студии за развој (видете во делот 5.3).

Осревус треба да се избегнува за време на бременост освен ако потенцијалниот бенефит за мајката го надминува потенцијалниот ризик за фетусот.

#### Доење

Не е познато дали ocrelizumab/ или неговите метаболити се излучуваат во мајчиното млеко кај луѓето. Достапните фармакодинамски/токсиколошки податоци кај животни покажале дека ocrelizumab се излучува во мајчиното млеко (видете во делот 5.3). Ризикот за доенчињата и новороденчињата не може да се исклучи. Жените треба да бидат советувани да го прекинат доењето за време на третманот со Осревус.

#### Плодност

Претклиничките податоци не откриваат специјални опасности за луѓето врз основа на студии за плодност кај машки и женски циномултус мајмуни.

#### **4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини**

Лекот Осревус нема или има многу мало влијание врз способноста за управување со возила и ракување со машини.

#### **4.8 Несакани дејства**

##### Краток опис на безбедносниот профил

Најзначајни и најчесто пријавени несакани реакции биле IRRs (реакции поврзани со инфузијата) и инфекции. Видете во делот 4.4 и делот 4.8 (поддел „Опис на одбрани несакани реакции“) за подетални информации.

##### Табеларен приказ на несакани реакции

Севкупниот безбедносен профил на Осревус во третман на мултипла склероза се базира врз основа на податоци од регистрационите студии кај пациенти со мултипла склероза (РМС, релапсна мултипла склероза и ППМС, примарно прогресивна мултипла склероза).

Табела 2 ги сумира несаканите реакции кои биле пријавени при употреба на Осревус кај 1311 пациенти (3054 пациентски години) за време на контролиран период на третман на мултипла склероза во клинички студии.

Во продолжение се наведени несаканите реакции според MedDRA органски систем и категорија на зачестеност. Се употребува следната категорија на зачестеност: многу честа ( $\geq 1/10$ ), честа ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), невообичаена ( $\geq 1/1,000$  до  $< 1/100$ ), ретка ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ ), многу ретка ( $< 1/10,000$ ) и непознати (не може да се процени од расположливите податоци). Во рамките на секоја група формирана според зачестеност, несаканите реакции се прикажани по редослед на намалување на сериозноста.



**Табела 2 Несакани реакции пријавени при употреба на Ocrevus (кај РМС или ППМС)**

MedDRA Систем орган класа	Многу често	Често	Непознато <sup>2</sup>
Инфекции и инфестации	инфекции на горен респираторен тракт, назофарингитис, инфуленца	синуситис, бронхитис, орален херпес, гастроентеритис, инфекции на респираторен тракт, вирусни инфекции, херпес зостер, коњуктивитис, целулитис	
Нарушување на респираторен систем, гради и медијастинум		кашлица, катар	
Анализи	намалување на IgM во крвта	намалување на IgG во крвта	
Нарушувања на крвниот и лимфен систем		неутропенија	Касна појава на неутропенија
Повреди, предозирања и процедурални компликации	реакции поврзани со инфузија <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> Симптомите пријавени како IRRs во првите 24 часа од инфузијата се опишани подолу во Реакции поврзани со инфузијата

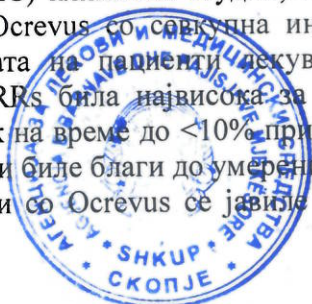
<sup>2</sup> Забележана во пост-маркетиншкото следење- фреквенцијата не може да се определи од расположливите податоци

### Опис на одбрани несакани реакции

#### *Реакции поврзани со инфузијата*

Во тек на студиите кај пациенти со РМС и ППМС, симптомите поврзани со IRRs вклучувале: пруритус, осип, уртикарија, еритем, црвенило, хипотензија, пирексија, замор, главоболка, вртоглавица, иритација на грлото, орофарингеална болка, диспнеа, фарингеален или ларингеален едем, гадење, тахикардија. Во контролирани студии не биле пријавени фатални реакции поврзани со инфузијата. Дополнително, симптоми на реакции поврзани со инфузијата во пост-маркетиншкото следење вклучуваат анафилактика.

Во активни контролирани (РМС) клинички студии, IRR биле најчести несакани настани кај пациентите лекувани со Ocrevus со вкупна инциденца од 34,3% во споредба со инциденца од 9,9% во групата на пациенти лекувани со interferon beta-1a (плацебо инфузија). Инциденцата на IRRs била највисока за време на првата доза, инфузија 1 (27,5%) и се намалувала со тек на време до <10% при четвртата доза. Најголемиот дел од IRRs во двете третмански групи биле благи до умерени според тежина. Кај 21,7%, односно 10,1% од пациентите лекувани со Ocrevus се јавиле благи до умерени IRRs соодветно,



додека кај 2,4% од пациентите се јавиле тешки IRRs а кај 0,1% од пациентите се јавиле живото загрозувачки IRRs. Видете во делот 4.4.

Во плацебо контролирани (ППМС) клинички студии, IRR биле најчести несакани настани кај пациенти лекувани со Ocrevus со севкупна инциденца од 40,1% во споредба со инциденца од 25,5% во групата на пациенти кои примале плацебо. Инциденцата на IRRs била највисока за време на првата доза, инфузија 1 (27,4%) и се намалувала со тек на време до <10% при четвртата доза. Кај поголем процент од пациентите и од двете групи се јавиле IRRs за време на првата инфузија од секоја доза во споредба со втората инфузија од истата доза. Најголемиот дел од IRRs во двете третмански групи биле благи до умерени според тежина. Кај 26,7% односно 11,9% од пациентите лекувани со Ocrevus се јавиле благи до умерени IRRs. Кај 1,4% од пациентите се јавиле тешки IRRs. Не биле забележани живото загрозувачки IRRs. Видете во делот 4.4.

#### *Алтернативно пократка инфузија при следните дози*

Во студијата (MA30143 Shorter Infusion Substudy) дизајнирана да го опише безбедносниот профил на пократката (2-часовна) Ocrevus инфузија кај пациенти со релапсни-ремитирачки форми на мултипла склероза, инциденцата, интензитетот, и типовите на симптоми на IRR биле конзистентни со тие кои примале инфузија во времетраење од 3.5 часа (видете дел 5.1 Фармакодинамски карактеристики). Вкупниот број на интервенции кои биле потребни бил низок во двете инфузиони групи, сепак, повеќе интервенции (успорубање или времени прекини) биле потребни за да се менаџираат IRRs во пократката (2-часовна) инфузиона група во споредба со 3.5-часовна инфузиона група (8.7% vs. 4.8%, соодветно).

#### *Инфекции*

Во активно контролираните студии во РМС, инфекции се јавиле кај 58,5% од пациентите лекувани со Ocrevus наспроти 52,5% од пациентите лекувани со interferon beta-1a. Сериозни инфекции се јавиле кај 1,3% од пациентите лекувани со Ocrevus наспроти 2,9% од пациентите лекувани со interferon beta-1a. Кај плацебо контролирани клинички студии за ППМС, инфекции биле забележани кај 72,2% од пациентите лекувани со Ocrevus, наспроти 69,9% од пациентите кои примале плацебо. Сериозни инфекции се појавија кај 6,2% од пациентите лекувани со Ocrevus наспроти 6,7% од пациентите кои примале плацебо. Зголемувањето на стапката на сериозни инфекции беше забележано во РМС помеѓу 2 и 3 година, но не и во наредните години. Не е забележувано зголемување кај ППМС.

#### *Инфекции на респираторниот тракт*



Процентот на инфекции на горниот респираторен тракт бил поголем кај пациентите лекувани со Oscevus во споредба со пациентите лекувани со interferon beta-1a и пациентите кои примале плацебо.

Во клиничките студии за РМС, кај 39,9% од пациентите лекувани со Oscevus и кај 33,2% од пациентите лекувани со interferon beta-1a биле пријавени инфекции на горниот респираторен тракт и кај 7,5 од пациентите лекувани со Oscevus и кај 5,2% од пациентите лекувани со interferon beta-1a биле пријавени инфекции на долниот респираторен тракт.

Во клиничките студии за ППМС, кај 48,8% од пациентите лекувани со Oscevus и кај 42,7% од пациентите лекувани со interferon beta-1a биле пријавени инфекции на горниот респираторен тракт и кај 9,9 од пациентите лекувани со Oscevus и кај 9,2% од пациентите кои примале плацебо биле пријавени инфекции на долниот респираторен тракт.

Инфекциите на респираторниот тракт кои биле пријавени кај пациенти лекувани со Oscevus биле преобладавајќи до умерени според тежина (80-90%).

### Херпес

Во активно контролирани (РМС) клинички студии, инфекција на херпес била пријавена со поголема зачестеност кај пациентите лекувани со Oscevus во споредба кај пациентите лекувани со interferon beta-1a, вклучувајќи херпес зостер (2,1% наспроти 1,0%), херпес симплекс (0,7% наспроти 0,1%), орален херпес (3,0% наспроти 2,2%), генитален херпес (0,1% наспроти 0%) и инфекција со вирус херпес (0,1% наспроти 0%). Инфекциите преобладавајќи биле благи до умерени според тежина и пациентите оздравеле со третман со стандардна терапија.

Во плацебо контролирани (ППМС) клинички студии, поголем дел од пациентите со орален херпес (2,7% наспроти 0,8%) биле пациенти лекувани со Oscevus.

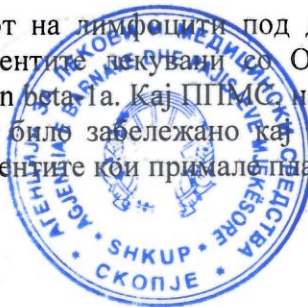
### Лабораториски нарушувања

#### Имуноглобулини

Лекувањето со Oscevus резултирало со намалување на бројот на вкупни имуноглобулини за време на контролираниот период во студиите, кое главно се должи на намалување на IgM. Податоците од клиничките студии покажале поврзаност помеѓу намаленото ниво на IgG (помалку и за IgM или IgA) и сериозните инфекции.

#### Лимфоцити

Кај РМС, намалување на бројот на лимфоцити под долната граница на нормала било забележано кај 20,7% од пациентите лекувани со Oscevus, во споредба со 32,6% од пациентите лекувани со interferon beta-1a. Кај ППМС, намалување на бројот на лимфоцити под долна граница на нормала било забележано кај 26,3% од пациентите лекувани со Oscevus наспроти 11,7% од пациентите кои примале плацебо.





Поголемиот дел од овие намалувања пријавени кај пациенти лекувани со Ocrevus според тежината биле од степен 1 (под долна граница на нормала - 800 клетки/mm<sup>3</sup>) и степен 2 (помеѓу 500 и 800 клетки/mm<sup>3</sup>). Околу 1% од пациентите во групата со Ocrevus имале лимфопенија од степен 3 (помеѓу 200 и 500 клетки/mm<sup>3</sup>). Ниту кај еден од пациентите не се јавила лимфопенија од степен 4 (<200 клетки/mm<sup>3</sup>).

Зголемена стапка на сериозни инфекции беше забележана за време на епизоди на потврдени тотални лимфоцити, чиј број се намалил кај пациентите лекувани со ocrelizumab. Бројот на сериозни инфекции бил премногу низок за да може да се извлечат конечни заклучоци.

### Неутрофили

Во активно контролирани (PMS) клинички студии, намалување на бројот на неутрофили под долна граница на нормала било забележано кај 14,7% од пациентите лекувани со Ocrevus во споредба со 40,9% од пациентите лекувани со interferon beta-1a. Во плацебо контролирани (ППМС) клинички студии, процентот на пациенти лекувани со Ocrevus кај кои било забележано намалување на бројот на неутрофили кое било малку поголемо (12,9%) во споредба со пациентите кои примале плацебо (10,0%); меѓу нив повисок процент на пациенти (4,3%) во групата на Ocrevus имале степен 2 или повисока неутропенија наспроти 1,3% во плацебо групата; приближно 1% од пациентите во групата на Ocrevus имале неутропенија од степен 4 наспроти 0% во плацебо групата.

Најголем дел од намалувањата на бројот на неутрофили бил транзиторен (забележани само еднаш за одреден пациент лекуван со Ocrevus) и според тежина биле од степен 1 (помеѓу < LLN и <1500 клетки/mm<sup>3</sup>) и степен 2 (помеѓу 1000 и 1500 клетки/mm<sup>3</sup>). Еден пациент со неутропенија степен 3 (помеѓу 500 и 1000 клетки/mm<sup>3</sup>) и еден пациент со степен 4 (<500 клетки/mm<sup>3</sup>) побарал специфичен третман со гранулоцитна колонија стимулирачки фактор и останал на ocrelizumab после епизодата. Неутропенијата може да се појави неколку месеци по администрацијата на Ocrevus (види дел 4.4.)

### Друго

Еден пациент, кој примил 2000 mg Ocrevus, починал од синдром на системски инфламаторен одговор од непозната етиологија, по испитување на магнетна резонанца (МРИ) 12 недели после последната инфузија; анафилактоидна реакција на гадолиниум контрастот при МРИ може да придонесе за синдром на системски инфламаторен одговор.

### **Пријавување на сомнеж за несакани реакции**

По добивање на одобрение за ставање на лек во промет, значајно е да се пријавуваат сомнежи за несакани реакции предизвикани од лекот. Со пријавување на сомнителни реакции се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.



## 4.9 Предозирање

Постои лимитирано клиничко искуство со дози повисоки од одобрените интравенски дози за Ocrevus. Највисоката тестирана доза кај пациенти со МС изнесувала 2000 mg, администрирана како две 1000 mg интравенски инфузии поделени во две недели (фаза II студии за дозирање кај ППМС). Несаканите реакции биле конзистентни со безбедносниот профил на Ocrevus виден во регистрационите студии.

Ве молиме погледнете го делот 4.8 за информации околу синдромот на системски инфламаторен одговор кој се јавил кај пациент кој примил 2000 mg на Ocrevus.

Не постои специфичен антидот во случај на предозирање, веднаш да се прекине инфузијата и да се набљудува пациентот за појава на IRRs (видете во делот 4.4).

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

### 5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: селективна имunosупресивна група, АТС код: L04AA36.

#### Механизам на дејство

Ocrelizumab е рекомбинантно хуманизирано моноклонално антителио кои селективно ги таргетира Б-клетките кои на својата површина имаат CD20 рецептор.

CD20 е површински клеточен антиген кој се наоѓа на пре-Б клетките, зрелите и мемориските Б-клетки но не е експресиран на лимфоидните матични клетки и плазма клетките.

Прецизниот механизам со кој ocrelizumab го манифестира својот терапевтски клинички ефект кај МС не е целосно јасен но се верува дека се постигнува по пат на имуномодулација преку намалување на бројот и функцијата на Б-клетките кои експресираат CD20. После поврзување за површината на клетките, ocrelizumab селективно го намалува бројот на Б-клетките кои експресираат CD20 преку антителио-зависна клеточна фагоцитоза (анг. ADCP = antibody-dependent cellular phagocytosis), антителио-зависна клеточна цитотоксичност (анг. ADCC = antibody-dependent cellular cytotoxicity), комплемент зависна цитотоксичност (анг. CDC = complement-dependent cytotoxicity), и апоптоза. Капацитетот за реконституција на Б-клетките и претходно постоечкиот хуморален имунитет се сочувани. Исто така, вродениот имунитет и вкупниот број на Т-клетките не е афектиран.

#### Фармакодинамски ефекти

Лекувањето со Ocrevus води кон брзо намалување на бројот на CD19+ Б-клетки во крвта, 14 дена по лекувањето (прва временска точка на проценка) како очекуван фармаколошки ефект. Ова било одржано во периодот додека трае лекувањето. За одредување на бројот на



Б-клетки се употребува CD19, бидејќи присуството на Ocrevus интерферира со препознавање на CD20 со помош на биохемиски есеј.

Во фаза III студиите, помеѓу секоја доза на Ocrevus, кај до 5% од пациентите било забележано Б-клеточно опоравување (над долна граница на нормала или на почеток) во најмалку една временска точка. Степенот и времетраењето на намалување на Б-клетките било конзистентно во ППМС и РМС клиничките студии.

Најдолгото време на следење после последната доза на Ocrevus (фаза II студија WA21493, n=51) индицира дека просечното време на опоравување на Б-клетките (враќање на почетно ниво/долна граница на нормала кое и да се случи прво) изнесувало 72 недели (интервал 27-175 недели). Кај 90% од пациентите бројот на Б-клетки се вратил на долна граница на нормала или на почетно ниво отприлика две и пол години по последната инфузија.

### Клиничка ефикасност и безбедност

#### *Релапсни форми на МС*

Безбедноста и ефикасноста на Ocrevus била евалуирана во две рандомизирани, двојно слепи, двојно маскирани, клинички студии со активен компаратор (WA21092 и WA21093), со идентичен дизајн, кај пациенти со релапсни форми на МС (во согласност со McDonald критериуми 2010) и доказ за активна болест (дефинирана според клинички или имиџинг техники) во времетраење од 2 години. Дизајнот на студиите и почетните карактеристики на студиската популација се сумирани во табела 3.

Демографските и почетните карактеристики биле добро балансираани во двете третмански групи. Пациентите примале Ocrevus (група А) во доза од 600 mg на секои 6 месеци (доза 1 како 2 x 300 mg интравенска инфузија, администрирани одвоено на 2 недели, и следните дози биле администрирани како единечна доза од 600 mg со интравенска инфузија). Пациентите од група Б примале interferon beta-1a (Rebif) во доза од 44 mcg со подкожна инјекција три пати неделно.

**Табела 3. Дизајн на студиите, демографски и почетни карактеристики**

	Студија 1		Студија 2	
Име на студија	WA21092 (OPERA 1) (n=821)		WA21093 (OPERA 2) (n=835)	
<b>Дизајн на студија</b>				
Популација на пациенти	Пациенти со релапсни форми на МС			
Историја на болеста за време на скрининг	Најмалку два релапси во претходни две години или еден релапс во претходната година, EDSS* помеѓу 0 и 5.5, при вклучување во студиите			
Времетраење на студија	2 години			
Третмански групи	Група А: Ocrevus 600 mg Група Б: Interferon beta-1a 44 mcg S.C (IFN)			
Базични карактеристики	Ocrevus 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrevus 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Просечна возраст (години)	37,1	36,9	37,2	37,4



Опсег на возраст (години) при вклучување во студиите	18-56	18-55	18-55	18-55
Дистрибуција на пол (% мажи % жени)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Просечно/Средно времетраење на болеста од поставување на дијагноза	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Пациенти наивни за претходен DMT (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Просечен број на релапси во последната година	1,31	1,33	1,32	1,34
Пропорција на пациенти со Gd-назначени T1 лезии	42,5	38,1	39,0	41,4
Просечен EDSS*	2,82	2,71	2,73	2,79

\*Проширена скала за статус на попреченост (Expanded disability status scale)

\*\*Пациенти кои не биле лекувани со ниту еден лек за MC во претходните 2 години пред рандомизација (DMT = disease modifying treatment)

Клучните клинички и MRI резултати за клиничката ефикасност се презентирани во табела 4 и слика 1.

Резултатите од овие студии покажаа дека Ocrevus значајно ги намалува релапсите, субклиничката активност на болеста проценета со MRI, и прогресија на болеста во споредба со interferon beta-1a 44 mcg администриран субкутано.

**Табела 4 Клучни клинички и MRI крајни цели од студиите WA21092 и WA21093**

Крајна цел	Студија 1: WA21092 (OPERA 1)		Студија 2: WA21093 (OPERA 2)	
	Ocrevus 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrevus 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
<b>Клиничка крајна цел</b>				
Годишна стапка на релапс (примарна крајна цел)	0,156	0,292	0,155	0,290
релативна редуција	46% (p<0,0001)		47% (p<0,0001)	
Процент на пациенти со потврдена прогресија на инвалидноста на 12 недела	9,8% Ocrevus vs 15,2% IFN 40% (p=0,0006) <sup>7</sup>			
редуција на ризик (анализа на збирни податоци <sup>1</sup> )	43% (p=0,0139) <sup>7</sup>		37% (p=0,0169) <sup>7</sup>	
редуција на ризик (индивидуални студии <sup>2</sup> )				
Процент на пациенти со потврдена прогресија на инвалидноста на 24 недела <sup>3</sup>	7,6% Ocrevus vs 12,0% IFN 40% (p=0,0025) <sup>7</sup>			
редуција на ризик (анализа на збирни податоци <sup>1</sup> )	43% (p=0,0278) <sup>7</sup>		37% (p=0,0370) <sup>7</sup>	
редуција на ризик (индивидуални студии <sup>2</sup> )				
Процент на пациенти со потврдено подобрување на инвалидноста на најмалку 12 недела <sup>4</sup> (збирни)	20,7% Ocrevus vs 15,6% IFN			
релативно зголемување (анализа на	33% (p=0,0194)			



збирни податоци <sup>1)</sup> релативно зголемување (индивидуални студии <sup>2)</sup> )	61% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
Процент на пациенти без релапс на 96 недела <sup>2</sup>	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
	(p<0 0001)		(p<0,0001)	
Процент на пациенти без докази за активност на болеста (NEDA = no evidence of disease activity) <sup>5</sup>	48%	29%	48%	25%
релативно зголемување	64% (p<0.0001)		89% (p<0,0001)	
<b>MRI крајни цели</b>				
Просечен број на T1 Gd-назначени лезии на MRI скен	0,016	0,286	0,021	0,416
релативна редукција	94% (p<0,0001)		95% (p<0,0001)	
Просечен број на нови и/или зголемени T2 хиперинтензивни лезии на MRI секен	0,323	1,413	0,325	1,904
релативна редукција	77% (p<0,0001)		83% (p<0,0001)	
Процент на промена на волумен на мозок од 24 до 96 недела	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
релативна редукција на губиток на волумен на мозок	22,8% (p=0,0042) <sup>6</sup>		14,9% (p=0,0900)	

<sup>1</sup> Податоци проспективно собрани од студија 1 и 2

<sup>2</sup> Не-потврдена р-вредност анализа, не е дел од претходно специфицирано хиерархиско тестирање

<sup>3</sup> Дефинирано како зголемување од  $\geq 1.0$  вредност на EDSS за пациенти со базична вредност од 5.5 или помалку, или  $\geq 0,5$  кога базичната вредност изнесува  $\geq 5,5$ , Kaplan-Meier проценка на 96 недела

<sup>4</sup> Дефинирано како зголемување од  $\geq 1$  од почетната вредност на EDSS за пациенти со почетна EDSS вредност  $\geq 2$  или  $\leq 5,5$ , или  $\geq 0,5$  кога почетната вредност е  $\geq 5,5$ . Пациентите со почетна вредност  $< 2$  не биле вклучени во анализата.

<sup>5</sup> NEDA е дефинирана како отсуство на релапс дефиниран според протоколот, 12-неделна потврдена прогресија на инвалидноста (CDP) и било која MRI активност (Gd-назначени T1 лезии, или нови зголемени T2 лезии) за време на целиот 96 неделен третман. Истражувачките резултати се базирани на комплетна ITT популација.

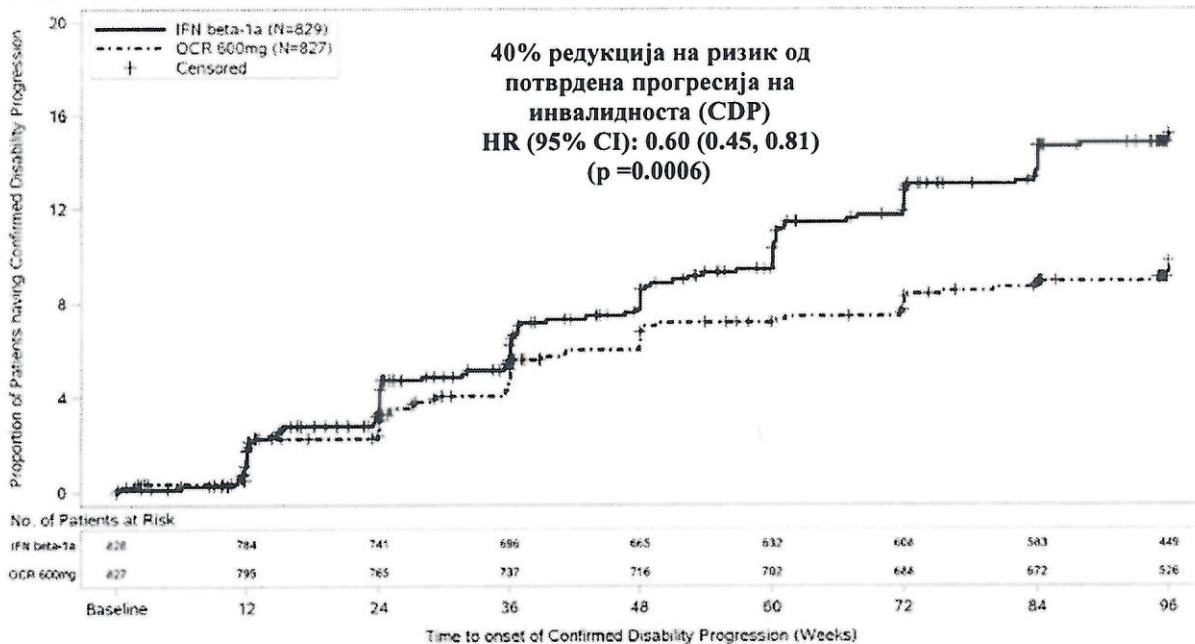
<sup>6</sup> Не-потврдена р-вредност, процедурата за хиерархиско тестирање е завршена пред да се постигне крајната цел.

<sup>7</sup> Log-rank тест

**Слика 1: Kaplan-Meier крива\* од времето до почетокот на потврдена прогресија на инвалидноста која се одржала најмалку 12 недели во рамки на почетниот настан на невролошко влошување кое се случува за време на двојно слеп третмански период (сумирано од WA21092 и WA21093 ITT популација)**



Pooled: WA21092 and WA21093



\*Пре-специфицирани сумирани анализи од WA21092 и WA21093

Резултатите од пре-специфицирани сумирани анализи од време до потврдена прогресија на инвалидноста (CDP) биле одржани најмалку 12 недели (40% намалување на ризикот за Ocrevus во споредба со interferon beta-1a (p=0,0006) било високо конзистентно со резултатите кои се одржале најмалку 24 недели (40% намалување на ризикот за Ocrevus во споредба со interferon beta-1a (p=0,0025).

Студиите регрутирале пациенти со активна болест, вклучувајќи пациенти кои не примале претходно терапија како и пациенти кои немале добар одговор на терапија, дефинирано со помош на клинички и имиџинг техники. Анализата на популација на пациенти со различно ниво на активност на болеста на почетокот, вклучувајќи и пациенти со високо активна болест, покажала дека активноста на Ocrevus за ARR (annualized relapse rate) и CDP (confirmed disability progression) на 12. недела биле конзистентни за целата популација.

### Примарна прогресивна мултипла склероза (ППМС)

Ефикасноста и безбедноста на Ocrevus била евалуирана во рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана клиничка студија кај пациенти со примарна прогресивна мултипла склероза (студија WA25046) кои биле на почетокот на нивниот курс на болеста според главните критериуми за вклучување, односно на возраст од 18-55 години, вклучувајќи; EDSS на скрининг од 3,0 до 6,5; времетраењето на болеста од почетокот на симптомите на МС помалку од 10 години кај пациенти со EDSS при скрининг  $\leq 5,0$  или помалку од 15 години кај пациенти со EDSS при скрининг  $> 5,0$ . Во однос на активноста на болеста, карактеристиките на воспалителната активност, дури и во прогресивна МС, може да бидат поврзани со имиџинг, (т.е. T1 Gd-назначени лезии и/или активни [нови или зголемени] T2 лезии). МРИ доказите треба да се употребат за да се потврди инфламаторната активност

кај сите пациенти. Пациентите над 55 години не биле истражувани. Дизајнот на студијата и почетните карактеристики на популацијата која била вклучена во студијата се наведени во табела 5.

Демографските и почетните карактеристики биле добро балансираани во двете третмански групи. МРИ на главата покажала карактеристики на инфламаторна активност или со T1 Gd-назначени лезии или со T2 лезии.

Во тек на фаза III студија кај пациенти со ППМС, пациентите на секои 6 месеци примале Осревус во доза од 600 mg како две инфузии од 300 mg администрирани одвоено на две недели, во тек на периодот на третман. Дозата од 600 mg кај РМС и 2 x 300 mg кај ППМС покажале конзистентни фармакокинетски и фармакодинамски профили. Профилите на IRR за дадена инфузија биле исто слични, независно од тоа дали дозата од 600 mg била администрирана како единечна 600 mg инфузија или како две инфузии од 300 mg администрирани одвоено во период од две недели (видете во делот 4.8 и 5.2), но бидејќи вкупно биле администрирани повеќе инфузиите со 2 x 300 mg режим, вкупниот број на IRR бил поголем. Затоа, после првата доза препорачано е да се администрира Осревус како 600 mg единечна инфузија (видете во делот 4.2) со цел намалување на вкупниот број на инфузии (со истовремена профилактична употреба на methylprednisolone и антихистаминик) и несакани реакции поврзани со инфузијата.

**Табела 5 Дизајн на студијата, демографски и почетни карактеристики на студијата WA25046.**

Име на студијата	Студија WA25046 ORATORIO (n=732)	
Дизајн на студија		
Популација на пациенти	Пациенти со примарна прогресивна мултипла склероза	
Времетраење на студија	Настан-движечки (најмалку 120 недели и 253 потврдени настани на прогресија на инвалидноста) (Просечно време на следење: Осревус 3,0 години, плацебо 2,8 години)	
Историја на болест за време на скрининг	возраст 18-55 години, EDSS од 3.0 до 6.5	
Третмански групи	Група А: Осревус 600 mg Група Б: плацебо, 2:1 рандомизација	
<b>Базични карактеристики</b>	<b>Осревус 600 mg (n=488)</b>	<b>Плацебо (n=244)</b>
Просечна возраст (години)	44,7	44,4
Опсег на возраст (години) при вклучување во студиите	20-56	18-56
Дистрибуција на пол (% мажи % жени)	51,4/48,6	49,2/50,8
Просечно/Средно времетраење на болеста од дијагноза на ППМС (години)	2,9/1,6	2,8/1,3
Просечен EDSS	4,7	4,7

Клучните клинички и MRI резултати за ефикасност се наведени во табела 6 и слика 2.

Резултатите од оваа студија покажуваат дека Осревус значително ја одложил прогресијата на болеста и го намалил влошувањето во брзината на одење во споредба со плацебо.



Табела 6 Клучни клинички и MRI крајни цели од студијата WA25046 (ППМС)

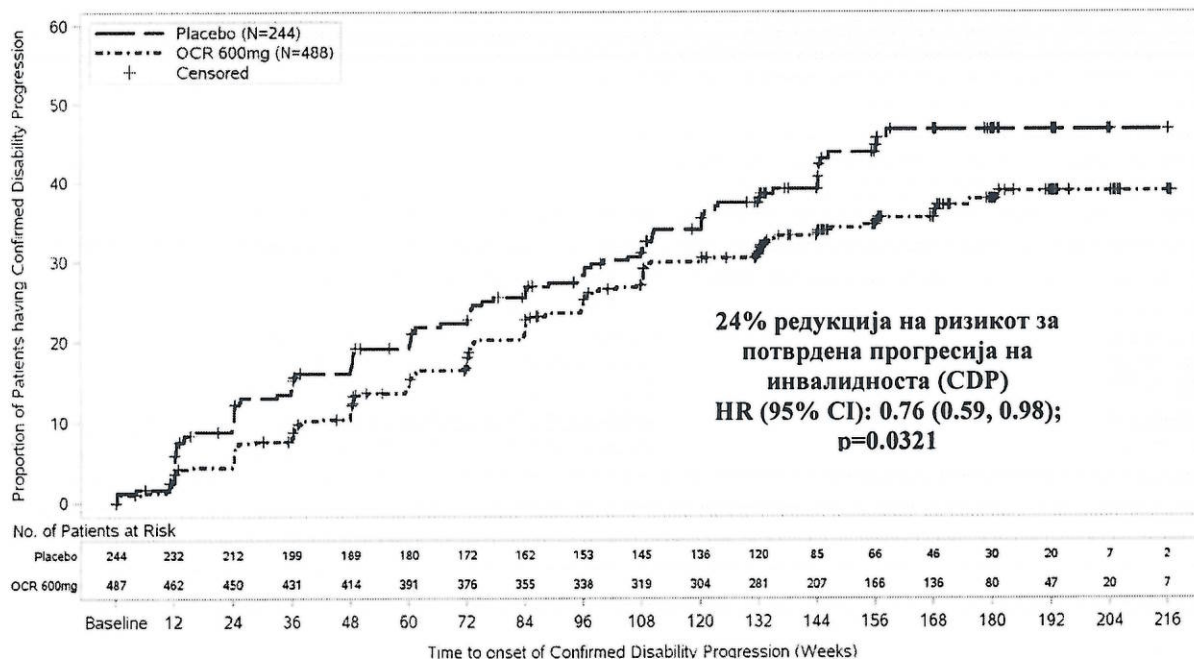
Крајна цел	Студија 3	
	WA25046 (ORATORIO)	
	Ocrevus 600 mg (n=488)	Плацебо (n=244)
<b>Клинички крајни цели</b>		
Процент на пациенти со потврдена прогресија на инвалидноста <sup>1</sup> (примарна завршна точка) на 12 недела	30,2%	34,0%
редукција на ризик	24% (p=0,0321)	
Процент на пациенти со потврдена прогресија на инвалидноста <sup>1</sup> на 24 недела	28,3%	32,7%
редукција на ризик	25% (p=0,0365)	
Процент на промена во времето на 25-Foot Walk тест од почетно ниво до 120 недела	38,9%	55,1%
релативна редукција во прогресија во брзина на време потребно за пешачење	29,4% (p=0,0404)	
<b>MRI крајни цели</b>		
Процент на промена на T2 хиперинтензивни волуменски лезии, од почеток до 120 недела	-3,4%	7,4%
	(p<0,0001)	
Процент на промена на волумен на мозок од 24 недела до 96 недела	-0,902%	-1,093%
релативна редукција во губиток на волумен на мозок	17,5% (p=0,0206)	

<sup>1</sup> Дефинирано како зголемување од  $\geq 1,0$  од почетната EDSS вредност за пациенти со почетна вредност од 5,5 или помалку, или  $\geq 0,5$  кога почетната вредност изнесува  $\geq 5,5$  Kaplan-Meier проценка во 120 недела

Слика 2: Kaplan-Meier крива\* од времето до почетокот на потврдена прогресија на инвалидноста која се одржала најмалку 12 недели во рамките на почетниот настан на невролошко влошување кое се случува за време на двојно слеп третмански период (WA25046 ITT популација)\*







\*Сите пациенти во оваа анализа биле следени најмалку 120 недели. Примарната анализа се базира на сите настани кои се случиле.

Пред-специфицирана подгрупа анализа на примарната крајна цел укажува на тоа дека пациентите кои се помлади или оние со T1 Gd-назначени лезии на почетокот имаат поголема корист од третманот отколку пациентите кои се постари или без T1 Gd-назначени лезии ( $\leq 45$  години: HR 0,64 [0,45, 0,92],  $>45$  години: HR 0,88 [0,62, 1,26]; со T1 Gd-назначени лезии на почетната линија: HR 0,65 [0,40-1,06], без T1 Gd-назначени лезии во почетната состојба: HR 0.84 [0,62-1,13]).

Исто така, пост-хок анализите укажуваат на тоа дека помладите пациенти со T1 Gd-назначени лезии имаат подобар третмански ефект ( $\leq 45$  години: HR 0,52 [0,27-1,00];  $\leq 46$  години [средна возраст во студијата WA25046]; HR 0,48 [0,25-0,92];  $<51$  години: HR 0,53 [0,31-0,89]).

Post-hoc анализа била изведена во продолжениот контролиран период (Extended Controlled Period - ECP), во кој било вклучено двојно-слеп третман и приближно 9 дополнителни месеци на следење (follow-up) пред да се продолжи со отворен продолжен третман (Open-Label Extension -OLE) или до исклучување од студијата. Пропорцијата на пациенти со потврдена 24 неделна прогресија на попреченоста на EDSS  $\geq 7.0$  (24W-CDP од EDSS  $\geq 7.0$ , време до инвалидска количка) била 9.1% во плацебо групата споредена со 4.8% во Ocrevus групата во 144 недела, што резултирало со 47% намалување на ризикот на времето до инвалидска количка (HR 0.53, [0.31, 0.92]) за време на ECP. Бидејќи овие резултати се истражувачки по природа и вклучувале податоци по отворање на двојно слепиот третман, резултатите треба да се толкуваат со претпазливост.

Подгрупа на студија за пократко времетраење на инвалидноста



Безбедноста кај пократката (2-часовна) инфузија со Ocrevus била евалуирана во проспективна, мултицентрична, рандомизирана, двојно-слепа, контролирана, со паралелни групи подстудија на студијата MA30143 (Ensemble) кај пациенти со релапсни-ремитирачки форми на мултипла склероза кои не примале други третмани за болеста. Првата доза на Ocrevus била администрирана како две 300 mg инфузии (600 mg вкупно) со растојание од 14 дена. Пациентите биле рандомизирани од втората доза (од доза 2 до 6) во однос 1:1, или во конвенционалната инфузиона група со Ocrevus инфузирана приближно за 3.5 часа секои 24 недели, или во пократката инфузиона група со Ocrevus инфузиран за приближно 2 часа секои 24 недели. Рандомизацијата била стратифицирана по регион и доза на која пациентите првично биле рандомизирани.

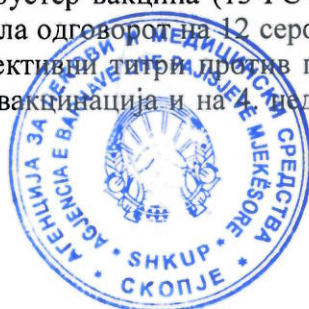
Примарната крајна цел била пропорцијата на пациенти со IRR кои се појавиле за време или во текот на првите 24 часа од првата рандомизирана инфузија со Ocrevus. Примарната анализа била изведена откако 580 пациенти биле рандомизирани. Соодносот на пациенти со IRR кои се појавиле за време или во тек на првите 24 часа од првата рандомизирана инфузија бил 24.6% кај групата со пократко време на инфузија споредено со 23.1% во конвенционалната инфузиона група. Стратифицираната групна разлика била слична. Во целина, кај сите рандомизирани дози, главнината од IRR биле лесни или умерени и само два IRR биле со тежок интензитет, со по еден тежок IRR во секоја група. Немало животозагрозувачки, фатални, или сериозни IRR.

### Имуногеност

Пациентите во студиите за MC (WA21092, WA21093 и WA25046) биле тестирани во повеќекратни временски точки (на почетокот и на секои 6 месеци по третман во тек на студијата) за антитела против лекот (анг. ADAs = anti-drug antibodies). Од 1311 пациенти лекувани со Ocrevus, 12 (околу 1%) од тестираните пациенти биле позитивни на појава на ADAs за време на лекувањето, од кои 2 пациенти биле позитивни за неутрализирачки антитела. Ефектот на ADAs врз безбедноста и ефикасноста не може да се процени заради малата инциденца на ADA поврзана со Ocrevus.

### Имунизација

Во рандомизирана отворена студија, кај PMC пациенти (N=102), процентот на пациенти со позитивен одговор на тетанус вакцина на 8. недела по вакцинација бил 23,9% во групата која примала ocrelizumab наспроти 54,5% во контролната група (без лекови кои ја модифицираат болеста освен interferon beta). Геометриските средни вредности за титрите на специфични антитела против анти-тетанус токсоид за 8 недели биле 3,74 и 9,81 IU/ml, соодветно. Позитивен одговор на  $\geq 5$  серотипови кај 23-PPV на 4. недела по вакцинацијата беше 71,6% кај ocrelizumab групата и 100% кај контролната група. Кај пациентите лекувани со ocrelizumab бустер вакцина (13-PCV) која била дадена 4 недели по 23-PPV значително не го подобрила одговорот на 12 серотипови заеднички со 23-PPV. Процентот на пациенти со серопротективни титри против пет инфлуенца соеви се движил од 20,0-60,0% и 16,7-43,8% пред вакцинација и на 4. недела после вакцинација од 55,6-80,0% кај



пациенти лекувани со ocrelizumab и 75,0-97,0% во контролната група, соодветно. Видете во деловите 4.4 и 4.5.

### Педијатриска популација

Европската агенција за лекови ја откажа обврската да се поднесуваат резултати од студии изведени со Ocrevus во сите подгрупи на педијатриска популација со мултипла склероза. Видете во делот 4.2 Информации за употреба во педијатрија.

### **5.2 Фармакокинетски својства**

Фармакокинетиката на ocrelizumab кај студии за МС била опишана како модел од два компартмани со временски зависен клиренс, и со фармакокинетски параметри типични за едно IgG1 моноклонално антитело. Свкупната експозиција (AUC во период од 24 недели на интервал на дозирање) била идентична при 2 x 300 mg кај ППМС и 1 x 600 mg кај РМС студии, како што е очекувано била администрирана идентична доза. Површината под крива (AUC<sub>t</sub>) после 4 доза од 600 mg на ocrelizumab изнесува 3510 µg/mL ден, и просечна максимална концентрација (C<sub>max</sub>) изнесувала 212 µg/mL кај РМС (600 mg инфузија) и 141 µg/mL кај ППМС (300 mg инфузија).

### Апсорпција

Ocrevus се администрира како интравенска инфузија. Досега, не биле спроведни студии каде лекот се администрирал преку други начини.

### Дистрибуција

Популационата фармакокинетика утврдила дека централниот волумен на дистрибуција изнесувал 2,78 L. Периферниот волумен и интер-компартман клиренсот биле утврдени и изнесувале 2,68 L и 0,294 L/ден.

### Биотрансформација

Метаболизмот на Ocrevus не бил директно истражуван, бидејќи антителата се елиминираат преку катаболизам (распаѓање на пептиди и аминокиселини).

### Елиминација

Константниот клиренс бил проценет на 0,17 L/ден, и иницијалниот временски клиренс изнесувал 0,0489 L/ден кој опаѓал со полуживот од 33 недели. Терминалниот полуживот на елиминација на ocrelizumab изнесувал 26 дена.

### Фармакокинетика кај специјална популација

#### *Педијатриска популација*



Не биле спроведени студии со цел проучување на фармакокинетиката на ocrelizumab кај деца и адолесценти <18 години.

#### *Стара популација*

Не биле спроведени студии со цел проучување на фармакокинетиката на ocrelizumab кај пациенти  $\geq 55$  години поради лимитирано клиничко искуство (видете во делот 4.2).

#### *Нарушена функција на бубрезите*

Не биле спроведени формални фармакокинетски студии. Пациентите со благо нарушена функција на бубрезите биле вклучени во клиничките студии и не била забележана промена во фармакокинетиката на ocrelizumab кај овие пациенти. Нема фармакокинетски достапни информации за пациенти со умерена или тешка нарушена бубрежна функција.

#### *Нарушена функција на црниот дроб*

Не биле споредени формални фармакокинетски студии. Пациентите со благо нарушена функција на црниот дроб биле вклучени во клиничките студии и не била забележана промена во фармакокинетиката на ocrelizumab кај овие пациенти. Нема фармакокинетски достапни информации за пациенти со умерена или тешка нарушена функција на црниот дроб.

### **5.3 Претклинички податоци за безбедност**

Претклиничките податоци не откриваат посебна опасност за луѓето базирани на конвенционални студии за безбедна фармакологија, повторени токсични дози и ембрио фетален развој. Не биле спроведени студии со ocrelizumab за карциногеност и мутагеност.

Во две пре и пост-наталните студии за развој кај циномулгус мајмуни, администрацијата на ocrelizumab од 20-от гестациски ден до породувањето најмалку, била поврзана со гломерулопатија, формирање на лимфоидна фоликула во коскената срцевина, лимфоплазматично воспаление на бубрезите и намалена тежина на тестиси кај потомството. Администрацијата на доза кај мајката во овие студии резултирала со максимална средна концентрација ( $C_{max}$ ) која изнесувала 4,5-, 21 пати над дозволената во клинички услови.

Биле пријавени пет случаи на неонатални морбидитети, една како резултат на предвремено раѓање проследено со опуртинистички инфекции, една како резултат на инфективен менингоенцефалитис кој го зафатил малиот мозок на новороденчето од мајката која имала активна бактериска инфекција (маститис) и три со докажана жолтица и хепатално оштетување, од вирусна етиологија со сомнеж на можен полиомавирус. Причината за петте потврдени или суспектни инфекции потенцијално можеле да бидат последица на намалениот број на Б-клетки. Кај потомството од мајки животни кои биле изложени на ocrelizumab било забележано намалување на бројот на Б-клетки за време на постнаталниот период. Мерливи нивоа на ocrelizumab биле забележани во млекото (приближно 0,2% од серумски нивоа) во периодот на лактација.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

### 6.1 Листа на ексципиенси

Натриум ацетат трихидрат  
Глацијална оцетна киселина  
Трехалоза дихидрат  
Полисорбат 20  
Вода за инјекции

### 6.2 Инкопатибилност

Не е забележана инкопатибилност помеѓу Oscevus и поливинил хлорид (PVC) или полиолефински (PO) кеси и интравенски сетови за инфузија.

Немојте да употребувате растворувачи различни од оние наведени во делот 6.6 за разредување на Oscevus, бидејќи нивната употреба не била тестирана.

Овој медицински продукт не смее да се меша со други медицински продукти освен оние наведени во делот 6.6.

### 6.3 Рок на траење

Неотворена вијала  
24 месеци

Разреден раствор за интравенска инфузија

Докажана е хемиска и физичка стабилност за време од најмногу 24 часа на температура од 2-8°C и 8 часа на собна температура.

Од микробиолошки аспект, подготвениот раствор за инфузија треба веднаш да се употреби. Ако не се употреби веднаш, времетраењето и условите за чување до употреба на лекот се одговорност на корисникот и нормално не смее да биде подолго од 24 часа на температура од 2-8°C и 8 часа на собна температура, освен ако дилуцијата е спроведена во контролирани и валидирани асептични услови.

Во случај кога интравенската инфузија не може да биде комплетирана истиот ден, преостанатиот раствор треба да се отстрани.

### 6.4 Начин на чување

Да се чува во фрижидер (2-8°C).

Да не се замрзнува.

Вијалата да се чува во надворешното пакување заради заштита од светлина.



За условите за чување после разредување на лекот видете во делот 6.3.

### 6.5 Природа и содржина на пакување

10 mL концентрат во стаклена вијала. Големината на пакувањето е 1 вијала.

### 6.6 Посебни мерки на претпазливост за употреба и ракување со лек

#### Упатство за разредување

Осревус треба да биде подготвен од страна на здравствен работник со употреба на асептична техника. Вијалата да не се протресува. Користете стерилна игла и шприц за припрема на разредениот раствор за инфузија.

Овој продукт е наменет само за еднократна употреба.

Да не се употребува растворот ако има промена на бојата или ако растворот содржи страни честички (видете во делот 3 за опис на растворот).

Лекот Осревус мора да биде разреден пред да биде администриран. Растворот на Осревус за интравенска администрација се подготвува со разредување на лекот во инфузиона кеса која содржи изотоничен раствор на 0,9% натриум хлорид (300 mg/250 mL или 600 mg/500 mL), до финална концентрација на лекот од околу 1,2 mg/mL.

Разредениот инфузиски раствор мора да се администрира со употреба на инфузиски сет со вградени (in-line) филтри од 0,2 или 0,22 микрони.

Пред да се започне со интравенската инфузија, содржината на инфузионата кеса треба да биде на собна температура.

#### Отстранување

*Отстранување на неупотребен/лек со истечен рок*

Секој неискористен лек или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања.

**7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ**  
РОШ Македонија ДООЕЛ Скопје, ул. Максим Горки бр.13, тел. 02 3103 500

**8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ**  
11-2026/4 од 26.04.20218



**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И  
ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

Датум на прво одобрение за ставање на лек во промет: 26.04.2018

**10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Јули, 2021



