

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OCREVUS 300 mg/10 mL infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon, 30 mg/mL konsantrasyonda ocrelizumab çözeltisi içerir. Toplamda her flakonda 10 mL'de 300 mg ocrelizumab bulunmaktadır. Dilüsyon sonrasında elde edilen ilaç konsantrasyonu yaklaşık 1,2 mg/mL' dir.

Ocrelizumab, rekombinant DNA teknolojisiyle Çin Hamsteri Yumurtalığı hücre dizilerinde üretilen bir rekombinant humanize anti CD20 monoklonal antikordur.

Yardımcı maddeler:

Sodyum asetat trihidrat 21,4 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Steril

İnfüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre.

Berrak ila hafif opalesan ve renksiz ila açık kahverengi çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Ataklarla seyreden (RMS) veya primer progresif MS (PPMS) vakalarında endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

OCREVUS tedavisi, ciddi infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (İİR) gibi şiddetli reaksiyonların yönetiminde uygun tıbbi desteğe erişimi olan, deneyimli bir sağlık uzmanı tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar için premedikasyon

İİR'lerin sıklığı ve şiddetini daha da azaltmak amacıyla her OCREVUS infüzyonundan önce aşağıdaki iki premedikasyon önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4):

- Her OCREVUS infüzyonundan yaklaşık 30 dakika önce 100 mg intravenöz metilprednisolon veya eşdeğer dozda diğer kortikosteroidlerin uygulanması;
- OCREVUS infüzyonundan yaklaşık 30-60 dakika önce antihistaminik bir ilaç (ör: difenhidramin) uygulanması

İlave olarak, OCREVUS infüzyonundan 30-60 dakika önce antipiretikler ile premedikasyon (ör: parasetamol) ayrıca değerlendirilebilir.

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:**Başlangıç dozu:**

600 mg başlangıç dozu, iki ayrı intravenöz infüzyon olarak uygulanır; ilk 300 mg infüzyonu 2 hafta sonra ikinci 300 mg infüzyon takip eder (Tablo 1).

Sonraki dozlar:

Sonraki OCREVUS dozları 6 ayda bir, tek bir 600 mg intravenöz infüzyon olarak uygulanır (bkz. Tablo 1). İkinci doz, ilk dozun uygulanmasının ardından 6 ay sonra uygulanmalıdır.

Hastalar daha önce herhangi ciddi bir infüzyonla ilişkili reaksiyon (İİR) yaşamamışsa, sonraki dozlar için daha kısa (2 saatlik) bir infüzyon süresi uygulanabilir (Tablo 1, Seçenek 2).

Her OCREVUS dozunun arasında minimum 5 aylık ara olmalıdır.

Tablo 1: OCREVUS Dozu ve Planı

		Uygulanacak OCREVUS Miktarı	İnfüzyon talimatı
İlk Doz (600 mg) İki infüzyona bölünmüş	İnfüzyon 1	250 mL'de 300 mg	<ul style="list-style-type: none">• İnfüzyona 30 mL/sa hızında başlanmalıdır• Sonrasında, hızı her 30 dakikada bir 30 mL/saat artırarak maksimum 180 mL/saat'e çıkartılmalıdır• Her bir infüzyon yaklaşık 2,5 saat boyunca uygulanmalıdır
	İnfüzyon 2 (2 hafta sonra)	250 mL'de 300 mg	

Sonraki Dozlar (600 mg) tek infüzyon 6 ayda bir	Seçenek 1 İnfüzyon süresi yaklaşık 3.5 saat	500 mL'de 600 mg	<ul style="list-style-type: none"> İnfüzyona 40 mL/sa hızında başlanmalıdır Sonrasında, hızı her 30 dakikada bir 40 mL/saat artırarak maksimum 200 mL/saat'e çıkartılmalıdır Her bir infüzyon yaklaşık 3,5 saat boyunca uygulanmalıdır
	Veya		
	Seçenek 2 İnfüzyon süresi yaklaşık 2 saat	500 mL'de 600 mg	<ul style="list-style-type: none"> İnfüzyona ilk 15 dk için 100 mL/sa hızında başlanmalıdır Bir sonraki 15 dk için infüzyon hızını 200 mL/saat'e artırınız Bir sonraki 30 dk için infüzyon hızını 250 mL/saat'e artırınız Kalan 60 dk için infüzyon hızını 300 mL/saat'e artırınız Her bir infüzyon yaklaşık 2 saat boyunca uygulanmalıdır

** Sonraki infüzyon, ilk dozun, ilk infüzyonundan 6 ay sonra uygulanmalıdır.

OCREVUS çözeltileri tıbbi ürünün infüzyon torbasında % 0,9 sodyum klorür ile dilüe edilmesiyle hazırlanır ve sonuç konsantrasyon yaklaşık 1,2 mg/mL'dir. İlave bilgi için Bölüm 6.6'ya bakınız.

İnfüzyon sırasında ve infüzyon tamamlandıktan sonra hastalar en az 1 saat gözlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Faz III PPMS Çalışma WA25046’da kullanılan pozoloji için lütfen Bölüm 5.1’e bakınız.

Doz ayarlamaları:

Herhangi bir infüzyon sırasında İİR meydana gelmesi durumunda alınacak önlemler aşağıda belirtilmektedir. İİR hakkında ek bilgiler Bölüm 4.4’te bulunabilir.

Yaşamı tehdit edici İİR’ler

İnfüzyon sırasında, akut aşırı duyarlılık veya akut solunum güçlüğü sendromu gibi yaşamı tehdit edici veya sakat bırakan bir İİR'nin belirtileri olursa, OCREVUS tedavisi derhal kesilmelidir. Hasta uygun şekilde tedavi görmelidir. Bu hastalarda OCREVUS tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Şiddetli İİR’ler

Hasta şiddetli bir İİR veya kızarma, ateş ve boğaz ağrısı semptomları yaşarsa, infüzyon hemen kesilmeli ve hastaya semptomatik tedavi uygulanmalıdır. İnfüzyon ancak semptomlar düzeldikten sonra tekrar başlatılmalıdır. İnfüzyona yeniden başlandığında infüzyon hızı, reaksiyonun başlangıç zamanında uygulanan infüzyon hızının yarısı olmalıdır. Eğer bu hız tolere edilebilirse, infüzyon süresi Tablo 1’de gösterildiği gibi artırılmalıdır. Bu değişiklik total infüzyon süresini artırabilir fakat total dozu artırmaz.

Hafif ila orta şiddette İİR’ler

Hasta hafif ila orta şiddette İİR (ör. baş ağrısı) yaşarsa, infüzyon hızı, olay başlangıcında verilen hızın yarısına azaltılmalıdır. Bu azaltılmış hız en az 30 dakika korunmalıdır. Tolere edilirse, infüzyon hızı hastanın başlangıç infüzyon planına göre artırılabilir. Eğer bu hız tolere edilebilirse, infüzyon süresi Tablo 1’de gösterildiği gibi artırılmalıdır. Bu değişiklik total infüzyon süresini artırabilir fakat total dozu artırmaz.

Tedavi sırasında doz ayarlamaları:

OCREVUS için doz azaltımı önerilmez.

Unutulan veya geç alınan dozlar:

Eğer OCREVUS’un bir dozu unutulursa, mümkün olan en kısa sürede uygulanmalı, planlanan bir sonraki doza kadar beklenmemelidir. Unutulan dozun uygulanmasından 6 ay sonra bir sonraki doz uygulanacak şekilde doz planı yeniden oluşturulmalıdır. OCREVUS dozları arasında tedavi aralığı minimum 5 ay olmalıdır (bkz. Tablo 1).

Uygulama şekli:

Seyreltme sonrasında, OCREVUS özel bir infüzyon setiyle IV infüzyon olarak uygulanır. OCREVUS infüzyonları, intravenöz puşe veya bolus olarak uygulanmamalıdır (bkz. Tablo 1).

Tıbbi ürünün uygulanmadan önce seyreltilmesine ilişkin talimatlar için, bkz. Bölüm 6.6. OCREVUS ile tedavi edilen hastalar, infüzyon sırasında ve infüzyonun tamamlanmasından sonra en az 1 saat gözlemlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda OCREVUS'un güvenliliği ve etkililiği üzerinde çalışılmamıştır. Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmiştir. Orta ve ciddi seviyede karaciğer hasarı olan hastalarda deneyim mevcut değildir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek bozukluğu olan hastalarda OCREVUS'un güvenliliği ve etkililiği üzerinde çalışılmamıştır. Hafif böbrek yetmezliği olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmiştir. Orta ve ciddi seviyede böbrek hasarı olan hastalarda deneyim mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

0 ila 18 yaş arasındaki çocuklarda OCREVUS'un güvenliliği ve etkililiği üzerinde henüz çalışılmamıştır. Bu konu ile ilgili veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Mevcut kısıtlı verilere dayanarak (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2) 55 yaşın üzerindeki hastalarda pozoloji ayarlaması gerekmemektedir. Devam eden klinik çalışmalarda yer alan hastalarda, 55 yaş ve üzerine geldiklerinde, her 6 ayda bir 600 mg ocrelizumab uygulanmasına devam edilmektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

OCREVUS aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Ocrelizumaba veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda
- Aktif enfeksiyonu olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.4)
- İmmun sistemi ciddi şekilde baskılanmış durumda olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.4)
- Bilinen aktif malignitesi olan hastalarda
- OCREVUS ile hayatı tehdit edici infüzyon reaksiyonu hikayesi olan hastalarda

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**İzlenebilirlik**

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini artırmak için, uygulanan ürünün ticari adı ve seri numarası net bir şekilde hasta dosyasına kaydedilmelidir.

İnfüzyonla İlişkili Reaksiyonlar (İİR)

OCREVUS, sitokin salınımına ve/veya diğer kimyasal mediyatörlerle ilişkili olabilecek infüzyonla ilişkili reaksiyonlarla ilişkilendirilebilir.

İİR semptomları herhangi bir infüzyon sırasında meydana gelebilir ancak sıklıkla ilk infüzyon sırasında rapor edilmiştir. İİR'ler infüzyondan sonra 24 saat içerisinde meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyonlar, kaşıntı, döküntü, ürtiker, eritem, , boğaz irritasyonu, orofaringeal ağrı, dispne, faringeal veya laringeal ödem, yüzde kızarıklık, hipotansiyon, yüksek ateş, yorgunluk, baş ağrısı, sersemlik hali, bulantı,taşikardi ve anafilaksi şeklinde ortaya çıkabilir.

İnfüzyon Reaksiyonları Riskinin Azaltılması ve İnfüzyon Reaksiyonlarının Yönetimi

İnfüzyon reaksiyonlarının yönetimi, reaksiyonun tipine ve şiddetine bağlıdır. Yaşamı tehdit edici infüzyon reaksiyonlarında OCREVUS uygulaması derhal ve bir daha başlanmamak üzere durdurulur ve uygun destekleyici tedavi verilir. Şiddetli ve hafif ila orta şiddette infüzyon reaksiyonları, infüzyonun geçici olarak durdurulması, infüzyon hızının azaltılması ve/veya semptomatik tedavi uygulanması ile yönetilebilir.

İnfüzyondan önce:

- Şiddetli reaksiyonların yönetimi: İİR, aşırı duyarlılık reaksiyonları ve/veya anafilaktik reaksiyonlar gibi şiddetli reaksiyonların yönetimi için uygun kaynaklar hazır bulundurulmalıdır.
- Hipotansiyon: OCREVUS infüzyonları sırasında bir İİR semptomu olarak hipotansiyon görülebilir. Bu nedenle her bir OCREVUS infüzyonundan 12 saat önce ve infüzyon boyunca antihipertansif tedavilerin kesilmesi düşünülmelidir. Konjestif kalp yetmezliği öyküsü (New York Kalp Birliği III ve IV) olan hastalar araştırılmamıştır.
- Premedikasyon: İnfüzyon reaksiyonlarının sıklığını ve şiddetini azaltmak için premedikasyon uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 - İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar için premedikasyon).

İnfüzyon esnasında:

- Bronkospazm ve astım alevlenmesi gibi şiddetli pulmoner semptomlar görülen hastalarda aşağıdaki önlemler alınmalıdır:
 - İnfüzyon hemen ve kalıcı olarak durdurulmalıdır
 - Semptomatik tedavi uygulanmalıdır
 - Klinik semptomlarda başlangıçtaki iyileşme sonrasında tekrar kötüleşme görülebildiğinden, hastalar pulmoner semptomlar tamamen düzeline kadar gözlemlenmelidir.
- Semptom olarak aşırı duyarlılığın İİR'den ayırt edilmesi zor olabilir. İnfüzyon sırasında bir aşırı duyarlılık reaksiyonundan şüphelenilirse infüzyon hemen ve kalıcı olarak durdurulmalıdır (bkz. Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları)

İnfüzyon sonrasında:

- OCREVUS ile tedavi edilen hastalar, infüzyon sırasında ve infüzyon tamamlandıktan sonra en az bir saat süreyle İİR'ye karşı gözlenmelidir.
- Hastalar, infüzyondan sonraki 24 saate kadar infüzyon reaksiyonlarının görülebileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyon belirtileri gösteren hastalardaki pozoloji için Bölüm 4.2'ye bakınız.

Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

OCREVUS ile tedavi edilen hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonu (ilaca karşı akut alerjik reaksiyon) da görülebilir. Tip I akut aşırı duyarlılık reaksiyonları (IgE aracılı), klinik olarak İİR'lerden ayırt edilemeyebilir.

İlk infüzyon sırasında genellikle görülmemekle birlikte, infüzyon esnasında bir aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşabilir. Sonraki infüzyonlarda, öncekinden daha şiddetli semptomlar veya yeni semptomlar görülmesi, olası bir aşırı duyarlılık reaksiyonunu akla getirmelidir. Ocrelizumaba karşı bilinen IgE aracılı duyarlılığı olan hastalar OCREVUS ile tedavi edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Enfeksiyonlar

Aktif enfeksiyonu olan hastalarda enfeksiyon düzeline kadar OCREVUS uygulaması ertelenmelidir.

Şiddetli immun yetmezliği (lenfopeni, nötropeni, hipogamaglobulinemi gibi) olan hastalarda OCREVUS kullanılmaması gerektiğinden, uygulamadan önce hastanın bağışıklık durumu kontrol edilmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

Ciddi enfeksiyon geçiren hastaların genel oranı interferon beta-1a ve plaseboya benzer olmuştur (bkz. Bölüm 4.8). Derece 4 (yaşamı tehdit eden) ve derece 5 (ölümcül) enfeksiyonların sıklığı tüm tedavi gruplarında düşüktür, ancak PPMS'de yaşamı tehdit eden (% 1,6'ya karşı % 0,4) ve ölümcül (% 0,6'ya karşı % 0) enfeksiyonlar OCREVUS ile plaseboya kıyasla daha yüksek görülmüştür. Yaşamı tehdit eden tüm enfeksiyonlar, ocrelizumab tedavisinin kesilmesi gerekmeyen düzelmiştir.

PPMS'de yutma güçlüğü çeken hastalarda aspirasyon pnömonisi görülme riski daha fazladır. Bu hastalarda OCREVUS tedavisi şiddetli pnömoni riskini artırır. Pnömoni görülen hastalarda acil önlem alınmalıdır.

Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML)

Anti-CD20 antikorları ve diğer MS tedavileri ile tedavi edilen ve bazı risk faktörleri ile ilişkilendirilmiş (hasta popülasyonu örn. lenfopeni, ileri yaş, immunosupresif ajanlar ile politerapi) hastalarda John Cunningham (JC) virüsünün neden olduğu PML vakaları gözlemlendiği için bir PML riski göz ardı edilemez.

Yeni nöbetler veya nörolojik bulguların kötüleşmesi gibi MS hastalığının seyriyle benzer olabilecek erken PML belirtilerine karşı doktorlar dikkatli olmalıdır.

PML'den şüphelendiği anda OCREVUS tedavisi durdurulmalıdır. Tercihen kontrastlı MRG taraması (tedavi öncesi MRG ile karşılaştırılması), John Cunningham (JC) Viral Deoksiribonükleik Asit (DNA) için doğrulayıcı beyin-omurilik sıvısı (BOS) testi ve tekrar nörolojik değerlendirmeler düşünülmelidir. PML konfirme edilirse tedavi kalıcı olarak kesilmelidir.

Hepatit B Virüsü (HBV) Reaktivasyonu

Anti-CD20 antikorları ile tedavi edilen hastalarda bazı durumlarda fulminan hepatit, karaciğer yetmezliği ve ölüm ile sonuçlanan HBV reaktivasyonu rapor edilmiştir.

OCREVUS ile tedaviye başlamadan önce tüm hastalarda HBV taraması gerçekleştirilmelidir. HBsAg ve anti-HB testlerinde pozitif sonuçlar ile doğrulanan aktif HBV'si olan hastalara OCREVUS uygulanmamalıdır. Pozitif serolojisi olan (HBsAg için negatif ve HB çekirdek antikorları için pozitif (HBcAb+) veya HBV (yüzey antijeni HbsAg+ için pozitif) taşıyıcıları olan hastalarda, tedaviye başlanmadan önce ve tedavi sırasında karaciğer hastalıkları uzmanlarına danışılmalı ve bu hastalar, hepatit B tekrar aktivasyonunu önlemek için izlenmelidir.

Geç nötropeni

Geç nötropeni başlangıçlı vakaları bildirilmiştir. Bazı vakalar Derece 3 veya 4 olsa da, vakaların çoğu Derece 1 veya 2'dir. Geç nötropeni başlangıçlı vakaları son OCREVUS infüzyonundan en az 4 hafta sonra bildirilmiştir. Enfeksiyon belirtisi ve semptomları olan hastalarda, kan nötrofillerinin ölçümü tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.8)

Maligniteler

Klinik çalışmalarda kontrol gruplarına kıyasla ocrelizumabla tedavi edilen hastalarda malignite (meme kanserleri dahil) sayısında artış gözlenmiştir. Ancak, insidansın bir MS popülasyonu için beklenen arka plan oranı dahilinde olduğu görülmüştür. Malignite için bilinen risk faktörleri taşıyan ve malignite nüksü bakımından aktif bir şekilde takip edilen hastalarda bireysel yarar-risk göz önünde bulundurulmalıdır. Bilinen aktif malignitesi olan hastalara OCREVUS tedavisi uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Hastalara standart meme kanseri taraması uygulanmalıdır. İncelenmeyen popülasyonlar için Bölüm 4.2'ye bakınız.

Klinik çalışmaların kontrollü periyodunda, melanom dışı deri kanserlerinin insidansının düşük olduğu ve tedavi grupları arasında dengesizlik olmadığı görülmüştür. Bazal hücreli karsinom nedeniyle tedavinin 3 ve 4. yılları arasında bir insidans artışı gözlenmiş olup, böyle bir artış sonraki yıllarda gözlenmemiştir. İnsidansın bir MS popülasyonu için beklenen arka plan oranı dahilinde olduğu görülmektedir.

İmmun sistemi ciddi şekilde baskılanmış olan hastaların tedavisi

İmmun sistemi ciddi şekilde baskılanmış olan hastalara bu durum ortadan kalkana kadar tedavi uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Diğer oto-immun rahatsızlıklarda, immunosupresif ilaçlarla (örneğin kronik kortikosteroidler, biyolojik ve biyolojik olmayan hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar, mikofenolat mofetil, siklofosamid, azatiyoprin) eşzamanlı OCREVUS kullanımı fırsatçı enfeksiyonlar dahil olmak üzere ciddi enfeksiyonlarda artışa neden olmuştur. Enfeksiyonlar atipik pnömoni ve *pneumocystis jirovecii* pnömonisi, varisella pnömonisi, tüberküloz ve histoplazmoz kapsamaktadır ancak bunlarla sınırlı değildir. Nadir vakalarda, bu enfeksiyonların bazılarının ölümcül olduğu görülmüştür. Açıklayıcı bir analizde ciddi enfeksiyon riskiyle ilişkilendirilen şu faktörler tespit edilmiştir: MS için önerilenden daha yüksek OCREVUS dozları, diğer komorbiditeler ve kronik immunosupresif/kortikosteroid kullanımı.

Relapsların semptomatik tedavisine yönelik kortikosteroidler hariç olmak üzere OCREVUS'la eşzamanlı olarak başka immunosupresiflerin kullanılması önerilmemektedir. Klinik uygulamada relapsların semptomatik tedavisi için eşzamanlı steroid kullanımının enfeksiyon riskinde artışla ilişkilendirilip ilişkilendirilmediğine dair bilgi sınırlıdır. Ocrelizumaba yönelik pivotal MS çalışmalarında relaps tedavisi için kortikosteroid uygulaması ciddi enfeksiyon riskinde artışla ilişkilendirilmemiştir.

Bir immunosupresif tedavinin ardından OCREVUS'a başlarken veya OCREVUS'tan sonra bir immunosupresif tedaviye başlarken, farmakodinamik etkilerin çakışma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 5.1). OCREVUS reçete edilirken hastalık modifiye edici diğer MS tedavilerinin farmakodinamiği göz önünde bulundurularak dikkatli olunmalıdır.

Aşılar

OCREVUS tedavi sonrasında canlı veya canlı atenüe aşılar ile bağışıklamanın güvenliliği henüz çalışılmamıştır ve tedavi sırasında ve B hücresi replasyonuna kadar (klinik çalışmalarda medyan süre 72 hafta olmuştur) canlı atenüe veya canlı aşılar ile aşılama önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

RMS hastaları, açık etiketli randomize bir çalışmada, tetanoz toksoid, pekiştirme dozunun uygulandığı veya uygulanmadığı 23-valanslı pnömokoksal polisakkarit, keyhole limpet hemosiyanin neoantijeni ve mevsimsel influenza aşılarına azalmış da olsa hümorale yanıtlar verebilmiştir. (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1)

OCREVUS ile tedavi edilen hastaların, mevsimsel inaktif influenza aşıları ile aşılama tavsiye edilmektedir.

OCREVUS tedavisine başlanmadan önce hastaların immunizasyon durumları gözden geçirilmelidir. Aşılama gerektiren hastalarda, aşıların uygulanması OCREVUS tedavisine başlamadan en az 6 hafta önce tamamlanmalıdır.

Aşılar ile ilgili daha fazla bilgi için Bölüm 4.5 ve 5.1 bakınız.

In utero ocrelizumab maruziyeti ve yenidoğan ve infantların canlı veya canlı atenüe aşılarla aşılması

Gebelik esnasında OCREVUS maruziyeti görülen annelerin bebeklerindeki B hücresi deplesyon potansiyeli nedeniyle, canlı veya canlı atenüe aşılarla aşı uygulamalarının, bebeğin B hücresi sayımı iyileşene kadar ertelenmesi önerilmektedir. Dolayısıyla aşı uygulaması gerçekleştirilmeden önce yenidoğanlarda ve infantlarda CD19-pozitif B hücre sayımı tavsiye edilmektedir.

Canlı veya canlı atenüe aşılar haricindeki diğer tüm aşı uygulamaları için yerel aşılama takviminin takip edilmesi ve aşının etkililiği azalabileceğinden, bireylerde koruyucu bir immün yanıt oluşup oluşmadığını kontrol etmek amacıyla aşı ile sağlanan yanıt titrelerinin ölçülmesi önerilmektedir.

Aşılamamanın güvenliliği ve zamanlaması bebeğin doktoru ile tartışılmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

Sodyum

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum” içermez.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Sitokrom P450 enzimleri, diğer metabolize edici enzimler veya taşıyıcılar üzerinden hiçbir ilaç etkileşimi beklenmediğinden, resmi ilaç etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir.

Aşılar

OCREVUS tedavi sonrasında canlı veya canlı atenüe aşılar ile bağışıklamanın güvenliliği henüz çalışılmamıştır.

OCREVUS alan hastalarda tetanoz toksoid, 23-valanslı pnömokoksal polisakkarit, keyhole limpet hemosiyanın neoantijen ve mevsimsel influenza aşılarının etkilerine ait veri mevcuttur. (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1)

OCREVUS ile 2 yılı aşkın tedavinin ardından, S. Pnömoni, kabakulak, rubella ve varicella’ya karşı pozitif antikor titresi olan hastaların oranları, başlangıçtaki ile aynıdır.

İmmunosupresif tedaviler:

Relapsların semptomatik tedavisi için kortikosteroidler dışında OCREVUS ile birlikte diğer immunosupresiflerin kullanılması önerilmez.

OCREVUS tedavisi öncesinde, sırasında veya sonrasında immunosupresanların kullanımı hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.4 " İmmün sistemi ciddi şekilde baskılanmış olan hastaların tedavisi ".

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

OCREVUS ile herhangi bir farmakokinetik ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

OCREVUS ile pediyatrik popülasyonda herhangi bir farmakokinetik ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, OCREVUS alırken ve son OCREVUS infüzyonundan sonra 12 ay boyunca doğum kontrol yöntemi kullanmalıdırlar (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

Gebelik dönemi

OCREVUS'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

OCREVUS bir immunoglobulin G1 alt tipinin humanize bir monoklonal antikorudur ve immunoglobulinlerin plasenta bariyerini geçtikleri bilinmektedir.

OCREVUS'un gebe kadınlarda kullanımı ile ilişkili gelişimsel risk konusundaki veriler yetersizdir. Gebelikte OCREVUS'a maruz kalan annelerden doğan yenidoğan ve bebeklerde canlı ya da canlı atenüe aşılarda aşılamanın ertelenmesi düşünülmelidir. Ocrelizumaba maruz kalan yenidoğanlarda ve bebeklerde B-hücre sayımı verisi toplanmamıştır ve B-hücre depleksiyonunun potansiyel devam süresi bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Gebelik sırasında diğer anti-CD20 antikorlara maruz kalmış olan annelerin bebeklerinde geçici periferik B-hücre depleksiyonu ve lenfositopeni rapor edilmiştir.

Hayvan çalışmaları (embriyo-fetal toksisite) teratojenik etkilere işaret etmemektedir. Uteroda B-hücre depleksiyonu tespit edilmiştir. Doğum öncesi ve sonrası geliştirme çalışmalarında üreme toksisitesi gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Anne için olan potansiyel fayda fetüse potansiyel riskten ağır basmadığı sürece gebelikte OCREVUS uygulamasından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Ocrelizumabın ve metabolitlerinin insan sütüne karışıp karışmadığı bilinmemektedir. Hayvan çalışmalarında, ocrelizumabın anne sütüyle atılımı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Yenidoğan ve bebeklerdeki risk göz ardı edilemez. Kadın hastalara OCREVUS tedavisi sırasında emzirmeyi kesmeleri önerilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sinomolgus maymunlarında erkek ve dişi doğurganlığı hakkında yapılan çalışmalara dayanan klinik öncesi veriler, insanlara yönelik özel bir tehlikeye işaret etmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

OCREVUS'un araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur yada ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En önemli ve sık bildirilen advers reaksiyonlar (AİR'ler); İİR'ler, ve enfeksiyonlardır. Daha

fazla bilgi için, bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8 (altbaşlık ‘Seçilen advers reaksiyonların açıklanması’)

Advers olayların tablo halinde listesi

Multipl Sklerozda OCREVUS’un genel güvenilirlik profili, MS pivotal klinik çalışmalarından (RMS ve PPMS) elde edilen verilere dayanır.

Tablo 2, OCREVUS kullanımı ile ilgili olarak, 1.311 hastada (3.054 hasta yılı) MS klinik çalışmalarının kontrollü tedavi periyotlarında görülen AİR’leri özetlemektedir.

Tablo 2’de listelenen advers olaylar aşağıdaki sıra kullanılarak tanımlanmış sıklık kategorileri ve sistem organ sınıfına göre sunulmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubunun içinde istenmeyen etkiler azalan ciddiye sırası ile sunulmaktadır.

Tablo 2 OCREVUS ile raporlanan AİR’ler (RMS veya PPMS’de)

AİR (MedDRA) Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Bilinmiyor ²
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, influenza	Sinüzit, bronşit, oral herpes, gastroenterit, solunum yolu enfeksiyonu, viral enfeksiyon, herpes zoster, konjunktivit, selülit	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Nötropeni	Geç nötropeni başlangıcı
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Öksürük, nezle	
Laboratuvar bulguları	Kan immunoglobulin M düşüşü	Kan immunoglobulin G düşüşü	
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar ¹		

¹ İnfüzyondan sonraki 24 saat içinde infüzyon ile ilişkili reaksiyon (İİR) olarak bildirilen semptomlar aşağıda "İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar" başlığı altında tanımlanmaktadır.

² Pazarlama sonrası gözlemlendi - sıklık, mevcut verilerden tahmin edilemiyor.

Seçilen advers reaksiyonların açıklaması

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

RMS ve PPMS çalışmalarında İİR’lerle ilgili semptomlar belirtilenlerle sınırlı olmamakla birlikte şunları içerir: kaşıntı, döküntü, ürtiker, eritem, yüzde kızarıklık, hipotansiyon, ateş, yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi, boğazda tahriş, orofaringeal ağrı, dispne, faringeal veya laringeal ödem, bulantı, taşikardi. Kontrollü çalışmalarda ölümcül İİR’ler olmamıştır. Ek olarak, İİR’lerle ilgili semptomlara pazarlama sonrası verilerde anafilaksi dahil edilmiştir.

Aktif kontrollü (RMS) klinik çalışmalarda, interferon beta-1a tedavi grubunda (plasebo infüzyonu) %9,9'luk insidansa kıyasla, OCREVUS ile tedavi edilen hastalarda %34,3'lük genel

insidansla İİR'ler en yaygın advers olaydır. İİR'lerin insidansı, 1. doz, 1. infüzyon (%27,5) sırasında en yüksek düzeyde olmuş ve zamanla 4. dozda <%10'a düşmüştür. Her iki tedavi grubunda İİR'lerin çoğunluğu hafif ila orta şiddette olmuştur. OCREVUS ile tedavi edilen hastalar sırasıyla %21,7 ve %10,1'i hafif veya orta, %2,4'ü şiddetli İİR ve %0,1 hayatı tehdit eden İİR deneyimlemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Plasebo kontrollü (PPMS) klinik çalışmada, plasebo grubundaki %25,5'lik insidansa kıyasla, OCREVUS ile tedavi edilen hastalarda %40,1'lik genel insidansla İİR'ler en yaygın advers olaydır. İİR'lerin insidansı, 1. doz, 1. infüzyon (%27,4) sırasında en yüksek düzeyde olmuş ve zamanla 4. dozda <%10'a düşmüştür. Her grupta her dozun ilk infüzyonunda o dozun ikinci infüzyonuna kıyasla daha büyük bir hasta oranı İİR'ler yaşamıştır. İİR'lerin çoğunluğu hafif ila orta şiddetli olmuştur. OCREVUS ile tedavi edilen hastalar sırasıyla %26,7 ve %11,9'u hafif veya orta şiddette, %1,4'ü şiddetli İİR deneyimlemiştir. Hayatı tehdit eden İİR görülmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Sonraki dozlar için alternatif hızlandırılmış infüzyon

Ataklarla seyreden Multipl Sklerozlu (RMS) hastalarda daha kısa (2 saatlik) OCREVUS infüzyonlarının güvenilirlik profilini karakterize etmek için tasarlanmış bir çalışmada (MA30143 Hızlandırılmış İnfüzyon Çalışması), İİR'lerin görülme sıklığı, yoğunluğu ve tipleri 3,5 saat süren infüzyon ile görülen İİR profili ile uyumlu bulunmuştur (bkz. Bölüm 5.1). Her iki infüzyon grubunda da ihtiyaç duyulan genel müdahale sayısı düşüktür, ancak 3,5 saatlik infüzyon grubuna kıyasla, kısa (2 saatlik) infüzyon grubunda İİR'leri yönetebilmek için daha fazla müdahale (yavaşlama veya geçici kesintiler) gerekmiştir (sırasıyla%8,7'ye karşı%4,8).

Enfeksiyon

Aktif kontrollü RMS çalışmalarında, OCREVUS alan hastaların %58,5'inde ve interferon beta-1a alan hastaların %52,5'inde enfeksiyon gözlenmiştir. OCREVUS alan hastaların %1,3'üne karşılık interferon beta-1a alan hastaların %2,9'unda ciddi enfeksiyon gözlenmiştir. Plasebo kontrollü PPMS çalışmasında OCREVUS alan hastaların %72,2'sinde ve plasebo alan hastaların %69,9'unda enfeksiyon gözlenmiştir. OCREVUS alan hastaların %6,2'sine karşılık plasebo alan hastaların %6,7'sinde ciddi enfeksiyon meydana gelmiştir. RMS'de ciddi enfeksiyon riskinde artış 2. ve 3. yıllar arasında gözlenmiş olup takip eden yıllarda gözlenmemiştir. PPMS'de ise herhangi bir artış gözlenmemiştir.

Solunum Yolu Enfeksiyonları

Solunum yolu enfeksiyonlarının oranı, interferon beta-1a ve plaseboya kıyasla OCREVUS ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek olmuştur.

RMS klinik çalışmalarında OCREVUS ile tedavi edilen hastaların %39,9'u ve interferon beta-1a ile tedavi edilen hastaların %33,2'ü üst solunum yolları enfeksiyonu; OCREVUS ile tedavi edilen hastaların %7,5'i ve interferon beta-1a ile tedavi edilen hastaların %5,2'si alt solunum yolları enfeksiyonu deneyimlemiştir. PPMS klinik çalışmasında, OCREVUS ile tedavi edilen hastaların %48,8'i ve plasebo alan hastaların %42,7'si üst solunum yolları enfeksiyonu; OCREVUS ile tedavi edilen hastaların %9,9'u ve plasebo alan hastaların %9,2'si alt solunum yolları enfeksiyonu deneyimlemiştir. OCREVUS ile tedavi edilen hastaların solunum yolları enfeksiyonu ağırlıklı olarak hafif ila orta olarak raporlanmıştır (%80-90).

Herpes

Aktif kontrollü (RMS) klinik çalışmalarda, herpes enfeksiyonları, OCREVUS ile tedavi edilen hastalarda interferon beta-1a ile tedavi edilen hastalara kıyasla daha sık bildirilmiştir: herpes zoster (%2,1 ile %1), herpes simpleks (%0,7 ile %0,1) ve oral herpes (%3 ile %2,2), genital

herpes (%0,1 ile %0) ve herpes virüs enfeksiyonu (%0,1 ile %0). Enfeksiyonlar ağırlıklı olarak hafif ila orta şiddetli olmuş ve hastalar standart tedavi uygulanmasıyla iyileşmişlerdir.

Plasebo kontrollü (PPMS) klinik çalışmada, oral herpesi olan hastalar OCREVUS tedavi kolunda, plaseboya göre daha sık rapor edilmiştir (%2,7'ye karşı %0,8).

Laboratuvar Anormallikleri

İmmunoglobulinler

OCREVUS ile tedavi, ağırlıklı olarak IgM'deki azalmaya bağlı olarak çalışmaların kontrollü döneminde toplam immunoglobulinlerde azalmayla sonuçlanmıştır. Klinik çalışma verileri, IgG'de sürekli azalma (ve IgM ve IgA için daha az) ile ciddi enfeksiyonlar arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Lenfositler

RMS'de, interferon beta-1a ile tedavi edilen hastaların %32,6'sına karşılık OCREVUS hastalarının %20,7'sinde lenfositin NAS'ın (normalin alt sınırı) altına düştüğü gözlenmiştir. PPMS'de plaseboyla tedavi edilen hastaların %11,7'sine karşılık OCREVUS'la tedavi edilen hastaların %26,3'ünde lenfositlerin NAS'ın altına düştüğü gözlenmiştir.

OCREVUS'la tedavi edilen hastalarda bildirilen bu düşüşlerin çoğunun şiddet olarak Derece 1 (<NSA- 800 hücre/mm³) ve Derece 2 (500-800 hücre/mm³) olduğu görülmüştür. OCREVUS grubundaki hastaların yaklaşık %1'inde Derece 3 lenfopeni (200-500 hücre/mm³) olduğu görülmüştür. Hastaların hiçbirinde Derece 4 lenfopeni (<200 hücre/mm³) bildirilmemiştir.

Ocrelizumabla tedavi edilen hastalarda doğrulanmış total lenfosit sayımı düşüş epizotları esnasında ciddi enfeksiyonların oranında artış gözlenmiştir. Ciddi enfeksiyon sayısının, kesin sonuçlara varmak için çok düşük olduğu görülmüştür.

Nötrofil

Aktif kontrollü (RMS) tedavi döneminde, interferon beta-1a ile tedavi edilen hastaların %40,9'una kıyasla, OCREVUS hastalarının %14,7'sinde nötrofillerin NSA'ın altına düştüğü gözlenmiştir. Plasebo kontrollü (PPMS) klinik çalışmada, nötrofil seviyelerinde azalma görülen OCREVUS hastalarının oranı, plasebo hastalarına (%12,9) kıyasla daha yüksek (%10,0) olmuştur. Plasebo grubundaki hastaların %1,3'üne karşılık OCREVUS grubunda daha yüksek oranda hastada (%4,3) yada \geq Derece 2 nötropeni görülmüş; plasebo grubundaki hastaların %0'ına karşılık OCREVUS grubundaki hastaların yaklaşık %1'inde Derece 4 nötropeni görülmüştür.

Nötrofil düşüşlerinin çoğunun geçici nitelikte (sadece OCREVUS'la tedavi edilen belirli bir hastada bir defa gözlenmiştir) ve şiddet olarak Derece 1 ve 2 (sırasıyla <NAS ve 1500 hücre/mm³ arasında ve 1000-1500 hücre/mm³) olduğu belirlenmiştir. Derece 3 (500 – 1000 hücre/mm³) nötropenili bir hasta ve Derece 4 (<500 hücre/mm³) nötropenili bir hasta granülosit-koloni uyarıcı faktörle spesifik tedaviye ihtiyaç duymuş ve epizot sonrasında ocrelizumab tedavisine devam etmiştir. Nötropeni, OCREVUS uygulamasından birkaç ay sonra ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Diğer

2000 mg OCREVUS alan başka bir hasta ise en son infüzyondan 12 hafta sonra uygulanan manyetik rezonans görüntülemesinin (MRG) ardından etiyojisi bilinmeyen sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SEYS) nedeniyle ölmüştür; MRG için uygulanan gadolinyumlu kontrast maddeye karşı gelişen anafilaktoid reaksiyon SEYS'nin ortaya çıkmasına katkıda

bulunmuş olabilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr, tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Onaylı intravenöz OCREVUS dozundan daha yüksek dozlarda klinik çalışma deneyimi sınırlıdır. MS hastalarında bugüne kadar test edilen en yüksek doz, 2 hafta arayla iki 1000 mg intravenöz infüzyon olarak uygulanan 2000 mg'dır (RRMS'de Faz II doz bulma çalışması). Advers ilaç reaksiyonları, merkezi klinik çalışmalarda OCREVUS'un güvenlik profiliyle tutarlı olmuştur.

2000 mg OCREVUS alan bir hastada görülen sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SEYS) ile ilgili bilgi için Bölüm 4.8'e bakınız.

Doz aşımı olması durumunda spesifik bir antidot yoktur; infüzyon hemen durdurulmalı ve hasta İİR'ler açısından gözlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve İmmünomodülatör Ajanlar, İmmünosupresanlar, Selektif İmmünosupresanlar
ATC kodu: L04AA36

Etki mekanizması

Ocrelizumab, CD20 eksprese eden B hücrelerini seçici olarak hedefleyen bir rekombinant hümanize monoklonal antikordur.

CD20, ön-B hücreleri, olgun ve bellek B hücrelerinde bulunan ama lenfoid kök hücreleri ve plazma hücrelerinde eksprese edilmeyen bir hücre yüzeyi antijenidir.

Ocrelizumabın MS'te terapötik klinik etkilerini gösterdiği kesin mekanizmalar tam olarak açıklanmamıştır ama CD20 eksprese eden B hücrelerinin sayısı ve fonksiyonunda azalmayla immunomodülasyona neden olduğu varsayılır. Hücre yüzeyindeki bağlanmanın ardından, ocrelizumab, antikor bağımlı sellüler fagositoz (ADCP), antikor bağımlı sellüler sitotoksosite (ADCC), kompleman bağımlı sitotoksosite (CDC) ve apoptoz aracılığıyla CD20 eksprese eden B hücrelerini seçici olarak tüketir. B hücresi rekonstitüsyon kapasitesi ve önceden var olan humoral bağışıklık korunur. Ayrıca doğuştan bağışıklık ve toplam T hücresi sayıları etkilenmez.

Farmakodinamik etkiler

OCREVUS ile tedavi, beklenen bir farmakolojik etki olarak, tedaviden 14 gün sonra (değerlendirmenin ilk zaman noktası) kanda CD19+ B hücrelerinin hızlı tükenmesine yol açar. Bu, tedavi dönemi boyunca sürdürülmüştür. OCREVUS'un varlığı miktar tayiniyle CD20'nin tanınmasını engellediği için, B hücre sayımları için CD19 kullanılır.

Faz III çalışmalarda, her OCREVUS dozunun arasında, hastaların %5'ine kadarı en az bir zaman noktasında B hücresi deplasyonu (> normalin alt sınırı (NAS) veya başlangıç) sergilemiştir. B hücresi tükenmesinin derecesi ve süresi, PPMS ve RMS çalışmalarında tutarlı olmuştur.

Son OCREVUS infüzyonundan sonraki en uzun takip süresi (Faz II WA21493, N=51), B hücresi çoğalmasına kadar geçen medyan sürenin (hangisinin daha önce olduğuna bağlı olarak başlangıca veya LLN'ye geri dönmüştür) 72 hafta (27 - 175 haftalık aralık) olduğunu göstermektedir. Tüm hastaların yüzde doksandında, son infüzyondan yaklaşık iki buçuk yıl sonra B hücreleri LLN veya başlangıca göre çoğalmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Ataklarla seyredenMS formları

OCREVUS'un etkililiği ve güvenliliği, ataklarla seyredenMS formları olan hastalarda tasarımları aynı olan iki randomize, çift kör, çift plasebolu, aktif komparatör kontrollü klinik çalışmada (WA21092 ve WA21093) değerlendirilmiştir (2010 McDonald kriterlerine uygun olarak). Çalışma tasarımı ve çalışma popülasyonunun başlangıç özellikleri Tablo 3'te özetlenmektedir.

Demografi ve başlangıç özellikleri açısından her iki tedavi grubu iyi dengelenmiştir. OCREVUS alan hastalara (Grup A) 6 ayda bir 600 mg (1. Doz 2 hafta arayla 2 x 300 mg intravenöz infüzyonlar halinde) verilmiş ve sonraki dozlar tek bir 600 mg intravenöz infüzyon olarak uygulanmıştır. Grup B'deki hastalara haftada 3 kez subkütan (S.C.) enjeksiyonla İnterferon beta-1a (Rebif® (Merck KgaA tescilli markası)) 44 mcg verilmiştir.

Tablo 3 Çalışma Tasarımı ve Demografik Özellikler

	Çalışma 1		Çalışma 2	
Çalışma adı	WA21092 (OPERA I) (n=821)		WA21093 (OPERA II)	
Çalışma tasarımı				
Çalışma popülasyonu	Ataklarla seyreden MS formları görülen hastalar			
Taramadaki hastalık öyküsü	İki yıl içinde en az iki relaps veya bir yıl içinde bir relaps; EDSS 0 ve 5,5 (5,5 dahil) arasında,			
Çalışma süresi	2 yıl			
Tedavi grupları	Grup A: 600 mg OCREVUS Grup B: 44 mcg SC interferon beta-1a (IFN)			
Başlangıçtaki özellikler	OCREVUS 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	OCREVUS 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Medyan yaş (yıl)	37,1	36,9	37,2	37,4
Dahil edilen yaş aralığı (yıl)	18-56	18-55	18-55	18-55
Cinsiyet dağılımı (%erkek/%kadın)	34,1/65,9	33,8/66,2	35/65	33/67
Tanıdan bu yana geçen ortalama/medyan hastalık süresi (yıl)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Daha önce DMT almamış hastaların %'si**	73,4	71	72,7	74,9

Geçen yıldaki ortalama relaps sayısı	1,31	1,33	1,32	1,34
T1 lezyonunda Gd tutulumlu hastaların oranı	42,5	38,1	39,0	41,4
Ortalama EDSS*	2,82	2,71	2,73	2,79

* Genişletilmiş Yeti Yitimi Durumu Ölçeği

**Randomizasyondan önceki 2 sene içinde MS tedavisi görmemiş hastalar

Temel klinik ve MRG etkililiği sonuçları Tablo 4 ve Şekil 1'de sunulmaktadır.

Bu çalışmaların sonuçları, interferon beta-1a 44mcg SC'ye kıyasla OCREVUS'un relapsları, MRG ile ölçülen klinik ve subklinik hastalık aktivitesi ve hastalık progresyonunu önemli ölçüde baskıladığını göstermektedir.

Tablo 4 WA21092 ve WA21093 Çalışmalarından Temel Klinik ve MRG Sonlanım Noktaları (RMS)

Sonlanım Noktaları	Çalışma 1: WA21092 (OPERA I)		Çalışma 2: WA21093	
	OCREVUS 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	OCREVUS 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Klinik Sonlanım Noktaları				
Yıllık Relaps Oranı (primer sonlanım noktası) Rölatif Azalma	0-156	0,292	0,155	0,290
	%46 (p<0,0001)		%47 (p<0,0001)	
12 Haftalık Doğrulanmış Yeti Yitimi Progresyonu Görülen Hasta Oranı ³	%9,8 OCREVUS - %15,2 IFN			
Riskte Azalma (Birleştirilmiş Analiz ¹)	%40 (p=0,0006)			
Riskte Azalma (Ayrı Ayrı Çalışmalar ²)	%43 (p=0,0139)		%37 (p=0,0169) ⁷	
24 Haftalık Doğrulanmış Yeti Yitimi Progresyonu Görülen Hasta Oranı ³	%7,6 OCREVUS - %12,0 IFN			
Riskte Azalma (Birleştirilmiş Analiz ¹)	%40 (p=0,0025)			
Riskte Azalma (Ayrı Ayrı Çalışmalar ²)	%43 (p=0,0278)		%37 (p=0,0370)	
En az 12 haftalık Doğrulanmış Yeti Yitimi İyileşmesi görülen hasta oranı ⁴ (Birleştirilmiş)	%20,7 OCREVUS - %15,6 IFN			
Rölatif Artış (Birleştirilmiş Analiz1)	%33 (p=0,0194)			
Rölatif Artış (Ayrı Ayrı Çalışmalar2)	%61 (p=0,0106)		%14 (p=0,4019)	
96 haftada relaps gözlenmeyen hastaların oranı	%80,4	%66,7	%78,9	%64,3
	(p=0,0001)		(p<0,0001)	
Hastalık Aktivitesi Kanıtı Görülmeyen (NEDA) Hasta Oranı ⁵	%48	%29	%48	%25
Rölatif Artış ²	%64 (p<0,0001)		%89 (p<0,0001)	
MRG Sonlanım Noktaları				
MRG taraması başına ortalama Gd tutulumlu T1 lezyon sayısı	0,016	0,286	0,021	0,416
Rölatif Azalma	%94 (p<0,0001)		%95 (p<0,0001)	
MRG taraması başına yeni ve/veya büyüyen T2 hiperintens lezyonların ortalama sayısı	0,323	1,413	0,325	1,904
Rölatif Azalma	%77 (p<0,0001)		%83 (p<0,0001)	

24. hafta ila 96. hafta arasında beyin hacmindeki değişiklik oranı	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Beyin hacmi kaybında rölatif azalma	%22,8 (p=0,0042) ⁶		%14,9 (p=0,0900)	

¹Veriler prospektif olarak birleştirilmiş Çalışma 1 ve 2'den elde edilmiştir

²Doğrulayıcı olmayan p-değeri analizi; önceden belirlenmiş test hiyerarşisi kapsamında değildir

³Genişletilmiş Yeti Yitimi Durumu Ölçeği (EDSS) skorunda, başlangıç skoru 5,5 veya daha az olan hastalarda başlangıca kıyasla en az 1,0 veya başlangıç skoru 5,5'in üzerinde olan hastalarda başlangıca kıyasla en az 0,5 artış olarak tanımlanmıştır, 96. Haftadaki Kaplan-Meier tahminleri

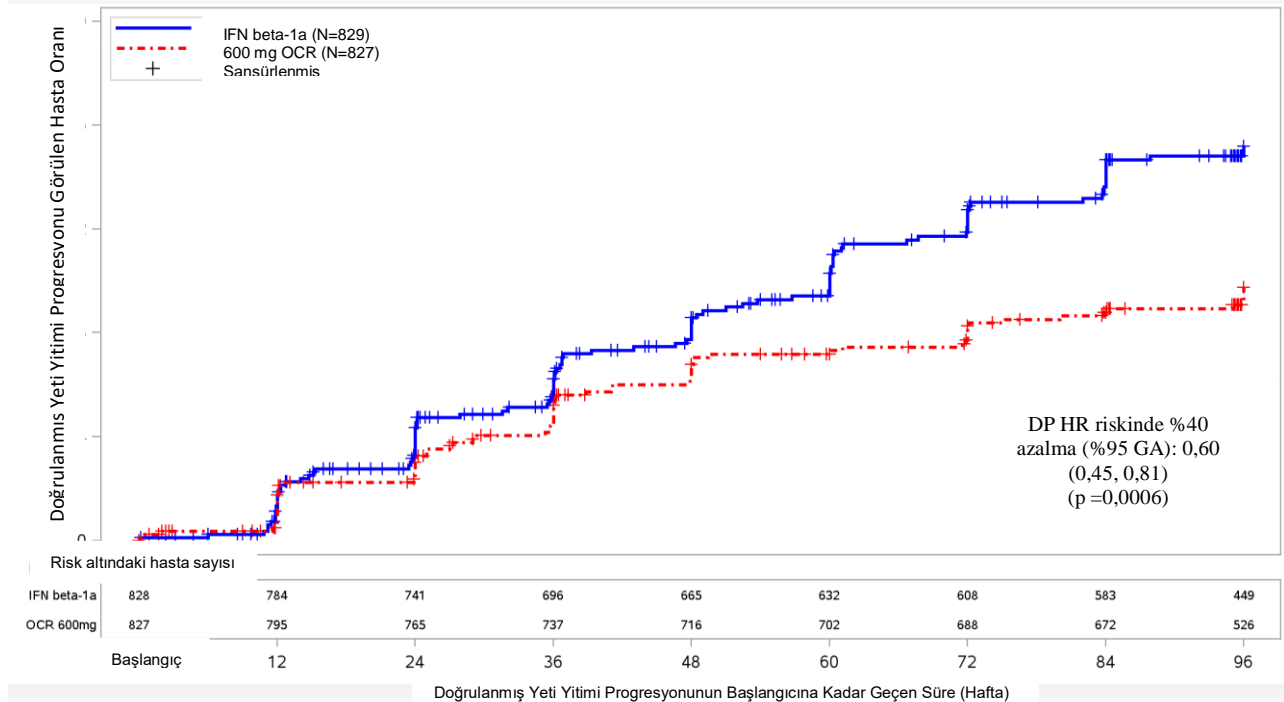
⁴EDSS skorunda, başlangıç skoru ≥ 2 ve $\leq 5,5$ olan hastalarda en az 1,0 veya başlangıç skoru 5,5'in üzerinde olan hastalarda en az 0,5 azalma olarak tanımlanmıştır. Başlangıç skoru 2'nin altında olan hastalar analize dahil edilmemiştir.

⁵NEDA, tüm 96 haftalık tedavi boyunca protokolde tanımlanmış relapsların, Doğrulanmış Yeti Yitimi Progresyonunun (CDP) ve herhangi bir MRG aktivitesinin (Gd tutulumlu T1 lezyonlar ya da yeni veya büyüyen T2 lezyonlar) görülmemesi olarak tanımlanmıştır. Keşfedici bulgular tüm ITT popülasyona dayanmaktadır.

⁶Doğrulayıcı olmayan p-değeri; sonlanım noktasına erişilmeden önce hiyerarşik test prosedürü sonlandırılmıştır.

⁷Log-rank test

Şekil 1: En Az 12 Hafta Boyunca Sürdürülen Doğrulanmış Yeti Yitimi Progresyonunun Başlangıcına Kadar Geçen Süre ve Çift-Kör Tedavi Dönemi Boyunca Meydana Gelen İlk Nörolojik Kötüleşme Olayına İlişkin Kaplan-Meier Grafiği* (Birleştirilmiş ITT popülasyonu)*



*OPERA I ve II'nin önceden belirlenmiş birleştirilmiş analizi

En az 12 hafta sürdürülen CDP'ye kadar geçen sürenin önceden belirlenen havuzlanmış analizlerinin sonuçları (interferon beta-1a'ya kıyasla OCREVUS için %40 risk azaltımı, (p=0,0006), en az 24 hafta sürdürülen sonuçlarla (interferon beta-1a'ya kıyasla OCREVUS için %40 risk azaltımı, p=0,0025) son derece tutarlı olmuştur.

Çalışmalarda aktif hastalığı olan hastalar dahil edilmiştir. Bu hastalarda, klinik ve radyolojik açıdan aktif, tedavi naif ve önceki tedavilerine yetersiz cevap geliştirmiş hastalar dahildir. Çok aktif ve aktif hastalık durumu da dahil olmak üzere farklı başlangıç seviyelerinde hastalık aktiviteleri olan hasta popülasyonu analizleri, OCREVUS etkililiğinin ARR'de ve CDP ile 12 haftada genel popülasyon ile aynı olduğunu ortaya koymuştur.

Primer Progresif MS

OCREVUS'un etkililik ve güvenliliği ayrıca ana dahil etme kriterlerine (18-55 yaş (bu yaşlar dahil), taramada 3,0 – 6,5 puan arası EDSS, MS semptomlarının ortaya çıkışından itibaren geçen hastalık süresi: taramadaki EDSS puanı $\leq 5,0$ olan hastalarda <10 yıl ve EDSS puanı $<5,0$ olan hastalarda <15 yıl) göre hastalığın erken evresinde olan primer progresif MS'li hastalara yönelik randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada (Çalışma WA25046) değerlendirilmiştir. Hastalık aktivitesi bakımından, progresif MS'te dahi enflamatuvar etkinliğe özgü özellikler görüntülemeyle ilişkili olabilir (T1 Gd-kontrast tutan lezyonlar ve/veya aktif (yeni veya büyüyen) T2 lezyonları). Bütün hastalarda enflamatuvar etkinliği doğrulamak için MRG bulguları kullanılmalıdır. 55 yaşın üzerindeki hastalar incelenmemiştir. Çalışma tasarımı ve çalışma popülasyonunun başlangıç özellikleri Tablo 5'te sunulmuştur. Demografik özellikler ve başlangıç özelliklerinin iki tedavi grubu arasında dengeli olduğu görülmüştür. Kraniyal MRG T1 Gd-kontrast tutan lezyonlar veya T2 lezyonları olarak enflamatuvar etkinliğe özgü görüntüleme özellikleri göstermiştir.

Faz III PPMS çalışması sırasında, hastalar her 6 ayda bir 600 mg dozu, iki hafta ara ile uygulanan 2 adet 300 mg'lık infüzyonlar şeklindealmıştır. RMS'de 600 mg infüzyonlar ve PPMS'de 300 mg x 2 infüzyonlar uyumluPK/PD profilleri göstermiştir. İnfüzyon başına İİR profilleri tek seferde 600 mg veya iki hafta arayla 300 mg doz uygulanmasından bağımsız olarak benzerdir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.2). Ancak 2x300 mg doz rejimi ile toplamdaki infüzyon sayısı daha yüksek olduğunda, toplam İİR sayısı daha yüksektir. Bu nedenle, Doz 1'den sonra toplam infüzyon sayısını düşürmek için (metilprednisolon ve antihistaminik ile eş zamanlı uygulanması sırasında) OCREVUS'un 600 mg'lık tek bir infüzyon olarak uygulanması tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.2).

Tablo 5 WA25046 Çalışmasının çalışma tasarımı, demografik ve başlangıç özellikleri

Çalışma adı	WA25046 Çalışması ORATORIO (n=732)	
Çalışma tasarımı		
Çalışma popülasyonu	Primer progresif MS formu görülen hastalar	
Çalışma süresi	Olaya dayalı (<i>Minimum 120 hafta ve 253 doğrulanmış yeti yitimi progresyonu olayı</i>) (<i>Medyan takip süresi: OCREVUS 3 yıl, Plasebo 2,8 yıl</i>)	
Taramadaki hastalık öyküsü	Yaş 18-55, EDSS 3 ila 6,5	
Tedavi grupları	Grup A: 600 mg OCREVUS Grup B: Plasebo, 2:1 randomizasyon	
Başlangıçtaki özellikler	600 mg OCREVUS (n=488)	Plasebo (n=244)
Ortalama Yaş (yıl)	44,7	44,4
Dahil edilen yaş aralığı	20-56	18-56

Cinsiyet dağılımı (%erkek/%kadın)	51,4/48,6	49,2/50,8
PPMS tanısından bu yana geçen ortalama/medyan hastalık süresi (yıl)	2,9/1,6	2,8/1,3
Ortalama EDSS	4,7	4,7

Temel klinik ve MRG etkililiği sonuçları Tablo 6 ve Şekil 2'de sunulmaktadır.

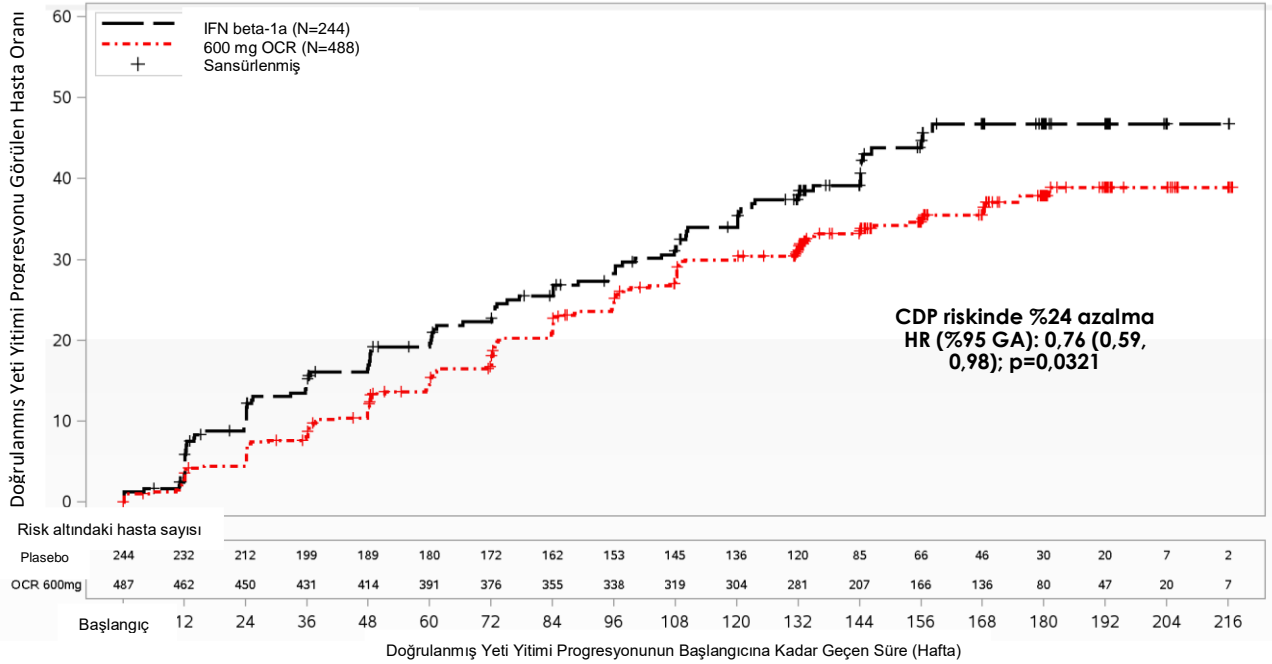
Bu çalışmanın sonuçları, OCREVUS'un plaseboya kıyasla hastalık progresyonunu önemli ölçüde geciktirdiğini ve yürüme hızındaki kötüleşmeyi azalttığını göstermektedir.

Tablo 6 WA25046 Çalışmasından (PPMS) Temel Klinik ve MRG Sonlanım Noktaları

Sonlanım Noktaları	Çalışma 3	
	WA25046 (ORATORIO)	
	OCREVUS 600 mg (n=488)	Plasebo (n=244)
Klinik Sonlanım Noktaları		
Primer etkililik sonlanım noktası 12 Haftalık Doğrulanmış Yeti Yitimi Progresyonu Görülen Hasta Oranı ¹ (primer sonlanım noktası) Riskte azalma	% 30,2	% 34
	% 24 (p=0,0321)	
24 Haftalık Doğrulanmış Yeti Yitimi Progresyonu Görülen Hasta Oranı ¹ Riskte azalma	% 28,3	% 32,7
	% 25 (p=0,0365)	
Başlangıca kıyasla 120. Haftada Süreli 25 Adım Yürüme Testindeki Değişiklik Oranı Yürüme süresindeki progresyon oranında rölatif azalma	38,9	55,1
	% 29,4 (p=0,0404)	
MRG Sonlanım Noktaları		
Başlangıca kıyasla 120. Haftada T2 hiperintens lezyon hacmindeki değişiklik oranı	-3,4	7,4
	(p< 0,0001)	
24. hafta ila 120. hafta arasında beyin hacmindeki değişiklik oranı Beyin hacmi kayıp oranında rölatif azalma	-0,902	-1,093
	% 17,5 (p=0,0206)	

¹ Kaplan-Meier 120. Haftada, EDSS başlangıç puanı 5,5 veya daha düşük olan hastalar için başlangıç EDSS puanından $\geq 1,0$ puan artış yada EDSS başlangıç puanı $> 5,5$ olduğunda $\geq 0,5$ artış olarak tanımlanır.

Şekil 2: Çift Kör Tedavi Döneminde Meydana Gelen İlk Nörolojik Kötüleşme Olayıyla En Az 12 Hafta Sürdürülen Doğrulanmış Sakatlık Progresyonunun Başlangıcına Kadar Geçen Sürenin Kaplan-Meier Grafiği (ITT Popülasyonu)*



* Bu analizdeki tüm hastalar en az 120 hafta boyunca takip edilmiştir. Birincil analiz değerlendirilen tüm olaylara dayanmaktadır.

Birincil sonlanım noktasına yönelik önceden tanımlanmış, yeterli güce sahip olmayan alt grup analizi, genç veya başlangıçta T1 Gd-kontrast tutan lezyonları olan hastaların yaşlı veya T1 Gd-kontrast tutan lezyonları olmayan hastalara kıyasla tedaviden daha fazla fayda sağladığını göstermektedir (≤ 45 yaş: HR 0,64 [0,45, 0,92], >45 yaş: HR 0,88 [0,62, 1,26]; başlangıçta T1 Gd-kontrast tutan lezyonları olan hastalar: HR 0,65 [0,4-1,06], T1 Gd-kontrast tutan lezyonları olmayan hastalar: HR 0,84 [0,62-1,13]).

Ayrıca, post-hoc analizler başlangıçta T1 Gd-kontrast tutan lezyonları olan genç hastalarda tedavinin daha iyi bir etki gösterdiğini ortaya koymuştur (≤ 45 yaş: HR 0,52 [0,27-1]; ≤ 46 yaş [WA25046 çalışmasındaki medyan yaş]; HR 0,48 [0,25-0,92]; <51 yaş: HR 0,53 [0,31-0,89]).

Açık Etiket Uzantısına (AEU) devam etmeden önce veya çalışma tedavisinden ayrılana kadar ek olarak yaklaşık 9 aylık kontrollü takip ve çift kör tedavi içeren Genişletilmiş Kontrollü Dönemde (GKD) post-hoc analizler gerçekleştirilmiştir. 24 haftalık Doğrulanmış Engellilik Progresyonunun (CDP) EDSS ≥ 7 olan hastaların oranı (EDSS ≥ 7 'nin 24W-CDP'si, tekerlekli sandalyeye kadar geçen süre), tedavinin 144. haftasında plasebo grubunda %9,1 iken, OCREVUS grubunda %4,8 olmuş ve bu oran GKD sırasında tekerlekli sandalyeye geçiş süresinin %47 risk azalmasına (HR 0,53, [0,31, 0,92]) neden olmuştur. Bu sonuçlar doğaları gereği keşif amaçlı olduğundan ve körleme kaldırıldıktan sonra veriler içerdiğinden, dikkatle yorumlanmalıdır.

Hızlandırılmış İnfüzyon Çalışması

Hızlandırılmış (2 saatlik) OCREVUS infüzyonunun güvenliliği, diğer hastalık modifiye edici tedavilere naif olan Ataklarla Seyreden Multipl Sklerozlu (RMS) hastalarda MA30143 (Ensemble) çalışmasının alt kolu olan prospektif, çok merkezli, randomize, çift kör, kontrollü, paralel kollu bir çalışma ile değerlendirilmiştir. İlk OCREVUS dozu 14 gün arayla iki 300 mg

infüzyon (toplam 600 mg) olarak uygulanmıştır. Hastalar ikinci dozlarından sonra (Doz 2 ila 6) 1: 1 oranında ya OCREVUS'un 24 haftada bir uygulanan yaklaşık 3.5 saat boyunca infüze edilmiş konvansiyonel infüzyon grubuna ya da OCREVUS'un 24 haftada bir uygulanan yaklaşık 2 saat süren daha kısa infüzyon süresi grubuna randomize edilmiştir. Randomizasyon, bölgeye ve hastaların ilk randomize edildiği doza göre tabakalandırılmıştır.

Birincil sonlanım noktası, ilk randomize OCREVUS infüzyonu sırasında yada takip eden 24 saat içinde İİR meydana gelen hastaların oranıdır. Primer analiz 580 hasta randomize edildiğinde yapılmıştır. İlk randomize infüzyon sırasında yada takiben 24 saat içinde İİR meydana gelen hastaların oranı, hızlandırılmış infüzyonda % 24,6 iken, konvansiyonel infüzyon grubunda % 23,1 olmuştur. Tabakalı grup farkı benzerdir. Genel olarak, tüm randomize dozlarda, İİR'lerin çoğunluğu hafif veya orta düzeydeydi ve her iki grupta birer İİR olmak üzere sadece iki İİR şiddetli olmuştur. Hayatı tehdit eden, ölümcül veya ciddi İİR'ler görülmemiştir.

İmmunogenisite

MS çalışmalarındaki (WA21092, WA21093 ve WA25046) hastalar birçok zaman noktasında (başlangıç ve çalışma süresi boyunca tedavi sonrası 6 ayda bir) anti-ilaç antikorları (AİA'lar) açısından test edilmiştir. OCREVUS ile tedavi edilen 1311 hastadan 12'si (~%1) tedaviyle ortaya çıkan AİA'lar açısından pozitif sonuç vermiş, bunların 2'si nötralize edici antikorlar açısından pozitif sonuç vermiştir. OCREVUS ile ilişkili düşük AİA insidansı düşünülürse, tedaviyle ortaya çıkan AİA'ların güvenilirlik ve etkililik üzerindeki etkisi değerlendirilemez.

İmmünizasyonlar

RMS hastalarında gerçekleştirilen açık etiketli, randomize bir çalışmada (N=102), aşı uygulamasından sonra 8. haftada tetanoz aşısına pozitif yanıt veren hastaların oranı, kontrol grubunda %54,5'e kıyasla ocrelizumab grubunda %23,9 olarak bulunmuştur (interferon-beta haricinde hastalığı modifiye edici herhangi bir tedavi mevcut değildir). 8. haftada anti-tetanoz toksoidine spesifik antikor titresi geometrik ortalaması sırasıyla 3,74 ve 9,81 IU/mL olarak tespit edilmiştir. Aşı uygulamasından sonra 4. haftada 23-PPV'de bulunan ≥ 5 serotipe verilen pozitif yanıt oranı, kontrol grubunda %100 ve ocrelizumab grubunda %71,6'dır. Ocrelizumab ile tedavi edilen hastalarda 23-PPV'den 4 hafta sonra uygulanan rapel aşısı (pekiştirme dozu/13-PCV), 23-PPV ile ortak 12 serotipe verilen yanıtı belirgin bir şekilde arttırmamıştır. Beş influenza suşuna karşı seroprotektif titreleri bulunan hastaların yüzdesi, ocrelizumab ile tedavi edilen hastalarda ve kontrol grubunda sırasıyla, aşılama öncesinde %20,0-60,0 ve %16,7-43,8 ve aşılama 4 hafta sonra %55,6-80,0 ve %75,0-97,0 aralıklarında bulunmuştur. (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

OCREVUS intravenöz infüzyon olarak uygulanır. Diğer uygulama yollarıyla çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Dağılım:

Merkezi dağıtım hacminin popülasyon farmakokinetiği tahmini 2,78 L olmuştur. Periferal hacim ve kompartmanlar arası klerens 2,68 L ve 0,294 L/gün olarak tahmin edilmiştir.

Biyotransformasyon:

Antikorlar ağırlıklı olarak katabolizmayla (ör: peptid ve amino asitlere yıkılma)

uzaklaştırıldığından, OCREVUS'un metabolizması üzerinde doğrudan çalışılmamıştır.

Eliminasyon:

Sabit klerens 0,17 L/gün tahmin edilirken, başlangıçtaki zamana bağımlı klerens 0,0489 L/gün olarak tahmin edilmiş ve 33 haftalık yarı ömürle birlikte düşmüştür. Ocrelizumabın terminal eliminasyon yarı ömrü 26 gün olmuştur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

MS çalışmalarında ocrelizumabın farmakokinetiği, zamana bağlı klerens ve bir IgG1 monoklonal antikor için tipik PK parametreleri sergileyen, iki bölümlü bir modelle açıklanmıştır.

Genel maruziyet (24 haftalık dozlama aralıklarında EAA), aynı dozun uygulandığı düşünülürse bekleneceği üzere, PPMS çalışmalarında 2 x 300 mg ve RMS çalışmalarında 1 x 600 mg'da aynı olmuştur. 600 mg ocrelizumabın 4. dozundan sonra eğri altı alan (EAA_T) 3510 mcg/mL•gün ve ortalama maksimum konsantrasyon (C_{maks}) RMS'de (600 mg infüzyon) 212 mcg/mL, PPMS'de (300 mg infüzyonlar) 141 mcg/mL olmuştur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşının altındaki çocuklarda ocrelizumabın farmakokinetiğini araştırmak amacıyla çalışma yürütülmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

55 yaş ve üzerindeki hastalarda ocrelizumabın farmakokinetiğini araştırmak amacıyla çalışma yürütülmemiştir.

Böbrek yetmezliği :

Resmi farmakokinetik çalışma yürütülmemiştir. Hafif böbrek yetmezliği olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmiş ve bu hastalarda OCREVUS'un farmakokinetiğinde değişiklik gözlenmemiştir. Ciddi veya orta seviyede böbrek hasarı olan hastalara ait farmakokinetik veriler mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği :

Resmi farmakokinetik çalışma yürütülmemiştir. Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmiş ve bu hastalarda OCREVUS'un farmakokinetiğinde değişiklik gözlenmemiştir. Ciddi veya orta seviyede karaciğer hasarı olan hastalara ait farmakokinetik veriler mevcut değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler; güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi ve embriyo-fötal gelişime yönelik konvansiyonel çalışmalara dayalı olarak insanlar için özel bir risk olmadığını göstermektedir. Ocrelizumabla karsinogenezite veya mutajenezite çalışmaları yapılmamıştır.

Sinomolgus maymunları üzerinde gerçekleştirilen iki pre- ve post-natal gelişim çalışmalarında gestasyonun 20. gününden en azından doğumda kadar ocrelizumab uygulanması; glomerülopati, kemik iliğinde lenfoid folikül oluşumu, lenfoplazmatik renal enflamasyon ve yavrunun testis ağırlığında azalmayla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmalarda uygulanan maternal dozlar, klinik ortamda beklenenden 4,5 ila 21 kat daha yüksek maksimum ortalama serum konsantrasyonlarına (C_{maks}) neden olmuştur.

Çalışmada beş ölümcül vaka görülmüş (5/24) olup, biri prematüre doğum nedeniyle güçsüzlükle birlikte fırsatçı enfeksiyona, diğeri aktif enfeksiyonlu (mastit) bir anne hayvanın yavrusunun serebellumunu içeren bir enfektif meningoensefaliteye ve diğeri üçü sarılık ve hepatik hasar kanıtı, şüphelenilen viral etiyojoloji, muhtemelen bir poliomavirüse atfedilmiştir. Bubeş doğrulanmış veya şüphelenilen neonatal enfeksiyonun seyri B hücre tükenmesinden potansiyel olarak etkilenmiş olabilir. Ocrelizumab maruz kalmış anne hayvanların yenidoğan yavrularında post natal fazda B hücresi popülasyonlarının tükendiği fark edilmiştir. Emzirme döneminde sütte ölçülebilir ocrelizumab düzeyleri saptanmıştır (serum düzeylerinde kararlı durumun yaklaşık %0,2'si).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum Asetat Trihidrat

Glasiyal Asetik Asit

α,α -Trehaloz Dihidrat

Polisorbat 20

Enjeksiyonluk Su

6.2 Geçimsizlikler

OCREVUS ile polivinil klorür (PVC) veya polyolefin (PO) poşetler ve intravenöz uygulaması setleri arasında uyumsuzluk gözlenmemiştir.

OCREVUS'u seyreltmek için, kullanımları test edilmediğinden, Bölüm 6.6'da ayrıntılı olarak açıklananlardan başka seyrelticiler kullanılmamalıdır.

Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da bahsedilenlerden başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon

24 ay

Sevreltilmiş intravenöz infüzyonluk çözelti

Kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilitesi, 2-8°C'de 24 saat ve oda sıcaklığında 8 saat süreyle gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, hazırlanan infüzyon hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanım sırasındaki saklama süreleri ve kullanım öncesi koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme işlemi kontrol altında ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadığı takdirde, bu süre normalde 2-8°C'de 24 saati, oda sıcaklığında 8 saati geçmemelidir.

Bir intravenöz infüzyonun aynı gün tamamlanamaması durumunda, kalan çözelti atılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C – 8 °C).

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için flakonları karton kutusunda saklayınız.

Tıbbi ürünün seyreltmeden sonraki saklama koşulları için, bkz. Bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, flororeçine ile lamine butil kauçuk tıpalı, ALU mühürlü, plastik geçme kapaklı, 10 mL

konsantre içeren 15mL'lik renksiz tip I cam flakon.
1 veya 2 flakonluk ambalajlarda bulunmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Seyreltme talimatları

OCREVUS, bir sağlık uzmanı tarafından aseptik teknik kullanılarak hazırlanmalıdır. Flakonu çalkalamayınız. Seyreltilmiş infüzyon çözeltisini hazırlamak için steril bir iğne ve şırınga kullanılmalıdır.

Ürün koruyucu madde içermez ve sadece tek kullanım içindir.

Rengi bozulmuşsa veya yabancı partikül madde içeriyorsa, çözeltiyi kullanmayınız.

OCREVUS tıbbi ürünü uygulama öncesinde seyreltilmelidir, intravenöz uygulama için OCREVUS çözeltileri, tıbbi ürünün izotonik %0,9 sodyum klorür (300 mg /250 mL veya 600 mg/500 mL) içeren bir infüzyon torbasında seyreltilerek yaklaşık 1,2 mg/mL nihai ilaç konsantrasyonu elde edilmesiyle hazırlanır.

Seyreltilmiş çözelti, 0,2 veya 0,22 mikron genişliğinde filtreli bir infüzyon seti kullanılarak uygulanmalıdır.

İntravenöz infüzyon başlatılmadan önce, infüzyon torbasının içeriği oda sıcaklığında olmalıdır.

İmha

Kullanılmamış/son kullanma tarihi geçmiş ilaçların imhası

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi
Uniq İstanbul
Ayazağa Cad. No:4, D/101
34396 Maslak, Sarıyer- İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2018/119

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.03.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ