

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'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
Steril

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 humanize monoklonal antikorudur.

Yardımcı maddeler:

Sodyum asetat trihidrat 21,4 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre.

Berrak ila hafif opalesan ve renksiz ila açık kahverengi çözelti.

Steril

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, ciddi infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (İİR) gibi şiddetli reaksiyonların yönetiminde uygun tıbbi desteğe erişimi olan ve nörolojik durumların tanı ve tedavisinde deneyimli bir uzman hekim tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar için premedikasyon

İİR'lerin sıklığını ve şiddetini azaltmak amacıyla her ocrelizumab infüzyonundan önce aşağıdaki iki premedikasyon uygulanmalıdır (İİR'leri azaltmaya yönelik ek adımlar için bkz. Bölüm 4.4):

- Her infüzyondan yaklaşık 30 dakika önce 100 mg intravenöz metilprednisolon (veya bir eşdeğeri)
- Her infüzyondan yaklaşık 30-60 dakika önce antihistaminik bir ilaç

İlave olarak, her infüzyondan yaklaşık 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 (bkz. Tablo 1).

Sonraki dozlar:

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

Her ocrelizumab dozunun arasında minimum 5 aylık ara olmalıdır.

İİR meydana gelmesi durumunda infüzyon ayarlamaları:***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, infüzyon derhal kesilmelidir. Hasta uygun şekilde tedavi görmelidir. Bu hastalarda infüzyon kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Şiddetli İİR'ler

Hasta şiddetli bir İİR (ör. dispne) 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. Hasta İİR yaşamazsa, sonraki infüzyonlarda infüzyon hızı ayarlaması gerekli değildir.

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 hızına göre artırılabilir. Hasta İİR yaşamazsa, sonraki infüzyonlarda infüzyon hızı ayarlaması gerekli değildir.

Tedavi sırasında doz ayarlamaları:

Yukarıdaki doz kesintisi ve yavaşlama örnekleri (hafif ila orta şiddette ve şiddetli İİR'ler için) infüzyon hızında değişikliğe ve infüzyonun toplam süresinde artmaya neden olur ancak toplam dozu etkilemez. Doz azaltımı önerilmez.

Unutulan veya geç alınan dozlar:

Eğer bir infüzyon unutulursa, mümkün olan en kısa sürede uygulanmalı ve planlanan bir sonraki doza kadar beklenmemelidir. Dozlar arasında 6 aylık tedavi aralığı (minimum 5 ay) korunmalıdır (bkz. Tablo 1).

Uygulama şekli:

OCREVUS 300 mg/10 mL infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre, subkutan yoldan uygulama için değildir ve yalnızca intravenöz infüzyon ile uygulanmalıdır.

Seyreltme sonrasında, tedavi özel bir infüzyon setiyle IV infüzyon olarak uygulanır. İnfüzyonlar, intravenöz puşe veya bolus olarak uygulanmamalıdır (bkz. Tablo 1). Hastalar daha önce herhangi bir ocrelizumab infüzyonunda ciddi bir infüzyonla ilişkili reaksiyon (İİR) yaşamamışsa, sonraki dozlar için daha kısa (2 saatlik) bir infüzyon süresi uygulanabilir (Tablo 1, Seçenek 2).

Tablo 1: Doz ve Plan

		Uygulanacak ocrelizumab Miktarı	İnfüzyon talimatı
İlk doz (600 mg) İki infüzyona bölünmüş	İnfüzyon 1	250 mL'de 300 mg	- İnfüzyona 30 dakika boyunca 30 mL/sa hızında başlanmalıdır - Sonrasında, hızı her 30 dakikada bir 30 mL/saat artırarak maksimum 180 mL/saat'e çıkarılabilir - 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	- İnfüzyona 30 dakika boyunca 40 mL/sa hızında başlanmalıdır - Sonrasında, hızı her 30 dakikada bir 40 mL/saat artırarak maksimum 200 mL/saat'e çıkarılabilir - Her bir infüzyon yaklaşık 3,5 saat boyunca uygulanmalıdır

	Veya		
	Seçenek 2	500 mL'de 600 mg	- İnfüzyona ilk 15 dakika için 100 mL/sa hızında başlanmalıdır - Bir sonraki 15 dakika için infüzyon hızı 200 mL/saat'e çıkartılmalıdır - Bir sonraki 30 dk için infüzyon hızı 250 mL/saat'e çıkartılmalıdır - Kalan 60 dakika için infüzyon hızı 300 mL/saat'e çıkartılmalıdır - Her bir infüzyon yaklaşık 2 saat boyunca uygulanmalıdır
	İnfüzyon süresi yaklaşık 2 saat		

İntravenöz infüzyon çözeltileri, konsantrenin sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) infüzyon için çözelti içeren bir infüzyon torbasında seyreltilerek yaklaşık 1,2 mg/mL final ocrelizumab konsantrasyonu elde edilmesiyle hazırlanır.

Tıbbi ürünün uygulanmadan önce seyreltilmesine ilişkin talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda ocrelizumabın güvenliliği ve etkililiği üzerinde resmi olarak çalışılmamıştır. Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmiştir. Orta ve ciddi seviyede karaciğer yetmezliği olan hastalarda deneyim mevcut değildir. Ocrelizumab, bir monoklonal antikordur ve atılımı katabolizma yoluyla (karaciğer metabolizmasından ziyade) gerçekleşmekte olup, karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gereksinimi beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliği:

Böbrek bozukluğu olan hastalarda ocrelizumabın güvenliliği ve etkililiği üzerinde resmi olarak çalışılmamıştır. Hafif böbrek yetmezliği olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmiştir. Orta ve ciddi seviyede böbrek yetmezliği olan hastalarda deneyim mevcut değildir. Ocrelizumab, bir monoklonal antikordur ve atılımı katabolizma yoluyla (peptitlere ve amino asitlere parçalanma) gerçekleşmekte olup, böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gereksinimi beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik 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 yaşından büyük olduklarında 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 (bkz. Bölüm 4.4)

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 ilişkili Reaksiyonlar (İİR)

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

İİR semptomları herhangi bir ocrelizumab infüzyonu 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.

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).

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 düzelene kadar gözlemlenmelidir..

Aşırı duyarlılık, semptomlar açısından İİR’den klinik olarak ayırt edilemeyebilir. İnfüzyon sırasında bir aşırı duyarlılık reaksiyonundan şüphelenilirse infüzyon hemen ve kalıcı olarak durdurulmalıdır (bkz. “Aşırı duyarlılık reaksiyonları”)

İnfüzyon sonrasında

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 infüzyon ayarlamaları için Bölüm 4.2’ye bakınız.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Aşırı duyarlılık reaksiyon (ilaca karşı akut alerjik reaksiyon) da görülebilir. Tip I akut aşırı duyarlılık reaksiyonları (IgE aracılı), klinik olarak İİR’lerden ayırt edilemeyebilir.

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

Enfeksiyonlar

Aktif enfeksiyonu olan hastalarda enfeksiyon düzelene kadar ocrelizumab uygulaması ertelenmelidir.

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

Ciddi enfeksiyon geçiren hastaların genel oranı komparatörlere 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 ocrelizumab ile plaseboya kıyasla daha yüksek görülmüştür. Yaşamı tehdit eden tüm enfeksiyonlar, ocrelizumab tedavisinin kesilmesi gerekmeden düzelmiştir.

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

Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML)

Ocrelizumab dahil anti-CD20 antikorları ile tedavi edilen ve çoğunlukla bazı risk faktörleri ile ilişkilendirilmiş (hasta popülasyonu örn. lenfopeni, ileri yaş, immunosupresif ajanlar ile politerapi) hastalarda John Cunningham Virüsünün (JCV) neden olduğu PML vakaları çok nadir gözlemlenmiştir.

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

PML'den şüphelendiği anda ocrelizumab tedavisi durdurulmalıdır. Tercihen kontrastlı MRG taraması (tedavi öncesi MRG ile karşılaştırılması), JCV 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.

Kılavuzlara göre tedaviye başlamadan önce tüm hastalarda HBV taraması gerçekleştirilmelidir. HBsAg ve anti-HB testlerinde pozitif sonuçlar ile doğrulanan aktif HBV'si olan hastalara ocrelizumab uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Pozitif serolojisi olan (HBsAg için negatif ve HB çekirdek antikoru 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 başlangıcı vakaları en son ocrelizumab infüzyonundan en az 4 hafta sonra bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bazı vakalar Derece 3 veya 4 olsa da, vakaların çoğu Derece 1 veya 2'dir. Enfeksiyon belirtisi ve semptomları olan hastalarda, kan nötrofillerinin ölçümü tavsiye edilir.

Maligniteler

Pivotal klinik çalışmaların kontrollü döneminde, kontrol gruplarına kıyasla ocrelizumabla tedavi edilen hastalarda malignite (meme kanserleri dahil) sayısında artış gözlenmiştir. İnsidans bir MS popülasyonu için beklenen arka plan oranı dahilinde görülmüştür. Pivotal klinik çalışmaların açık etiketli uzatma ("Open-Label Extension (OLE)") fazı ve kontrollü dönemi boyunca sürekli ocrelizumab tedavisinin yaklaşık 10 yılı sonunda, malignitelerin insidansı bir MS popülasyonu için beklenen arka plan oranı içerisinde kalmıştır. Bilinen aktif

malignitesi olan hastalara ocrelizumab tedavisi uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Malignite için bilinen risk faktörleri taşıyan ve malignite nüksü bakımından aktif bir şekilde takip edilen hastalarda bireysel yarar-risk göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalara standart meme kanseri taraması uygulanmalıdır.

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, immunosupresiflerle (örneğin kronik kortikosteroidler, biyolojik ve biyolojik olmayan hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar, mikofenolat mofetil, siklofosamid, azatiyoprin) eş zamanlı ocrelizumab 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 ocrelizumab dozları, diğer komorbiditeler ve kronik immunosupresif/kortikosteroid kullanımı.

Relapsların semptomatik tedavisine yönelik kortikosteroidler hariç olmak üzere ocrelizumab ile eş zamanlı olarak başka immunosupresiflerin kullanılması önerilmemektedir. Klinik uygulamada relapsların semptomatik tedavisi için eş zamanlı 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 ocrelizumaba başlarken veya ocrelizumabdan sonra bir immunosupresif tedaviye başlarken, farmakodinamik etkilerin çakışma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 5.1). ocrelizumab reçete edilirken hastalık modifiye edici diğer MS tedavilerinin farmakodinamiği göz önünde bulundurularak dikkatli olunmalıdır.

Aşılar

Ocrelizumab ile 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 toksoit, pekiştirme dozunun uygulandığı veya uygulanmadığı 23-valanlı pnömokokal polisakkarit, keyhole limpet hemosiyanin neoantijeni ve mevsimsel influenza aşılarına azalmış da olsa hüморal yanıtlar verebilmiştir. (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1)

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

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

İn utero ocrelizumab maruziyeti ve yenidoğan ve infantların canlı veya canlı atenüe aşılarla aşılama

Gebelik esnasında ocrelizumab maruziyeti görülen annelerin bebeklerindeki B hücresi depleksiyon 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.

Aşılanmanın 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 etkileşim beklenmediğinden, etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir.

Aşılar

Ocrelizumab tedavisi sonrasında canlı veya canlı atenüe aşılar ile bağışıklamanın güvenliliği henüz çalışılmamıştır.

Ocrelizumab alan hastalarda tetanoz toksoit, 23-valanlı pnömokokal polisakkarit, keyhole limpet hemosiyanin neoantijen ve mevsimsel influenza aşılarının etkilerine ait veri mevcuttur. (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1)

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 ocrelizumab ile birlikte diğer immunosupresif tedavilerin kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Ocrelizumab ile herhangi bir farmakokinetik ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Ocrelizumab 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, ocrelizumab alırken ve son ocrelizumab

uygulanmasından sonra 4 ay boyunca doğum kontrol yöntemi kullanmalıdırlar.

Gebelik dönemi

Ocrelizumabın 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.

Ocrelizumabın gebe kadınlarda kullanımı ile ilişkili gelişimsel risk konusundaki veriler yetersizdir. Ocrelizumab bir immünoglobulin G (IgG)'dir. IgG'nin plasenta bariyerini geçtiği bilinmektedir. Gebelikte ocrelizumaba maruz kalan annelerden doğan yenidoğan ve bebeklerde canlı ya da canlı atenüe aşılarla aşılanmanın ertelenmesi düşünülmelidir. Ocrelizumaba maruz kalan yenidoğanlarda ve bebeklerde B-hücre sayımı verisi toplanmamıştır ve B-hücre depresyonun potansiyel devam süresi bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Gebelik sırasında diğer anti-CD20 antikorlara maruz kalmış olan annelerin bebeklerinde geçici periferik B-hücre depresyonu ve lenfositopeni rapor edilmiştir. B-hücre depresyonu *in utero* olarak hayvan çalışmalarında da tespit edilmiştir.

Hayvan çalışmaları (embriyo-fetal toksisite) teratojenik etkilere işaret etmemektedir. 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 ocrelizumab uygulamasından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

İnsan IgG'lerinin doğumdan sonraki ilk birkaç gün (kolostrum dönemi) anne sütüne geçtiği ve kısa süre sonra düşük konsantrasyonlara indiği bilinmektedir.

Prospektif, çok merkezli, açık etiketli bir çalışma olan MN42989 (SOPRANINO)'da, 13 emziren kadın doğum sonrası medyan 2,0 ayda (aralık 0,5-5,0 ay) ocrelizumab almıştır. Annenin doğum sonrası ilk infüzyonundan sonraki 60 gün boyunca anne sütünde düşük ocrelizumab konsantrasyonları tespit edilmiştir (medyan rölatif bebek dozu %0,27 [dağılım %0,0-1,8]), bu da ocrelizumabın anne sütüne minimal düzeyde geçtiğini göstermektedir. Annenin ilk doğum sonrası infüzyonundan 30 gün sonra, emzirilen bebeklerin mevcut tüm serum örneklerinde ocrelizumab tespit edilememiştir (n=9) ve bebeklerin B-hücre seviyeleri mevcut tüm kan örneklerinde normal aralıkta görülmüştür (n=10). Anne sütüyle beslenen bebeklerde 44,6 haftalık (aralık 8,6-62,7 hafta) takip süresi boyunca ocrelizumabın sağlık, büyüme ve gelişim üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

Canlı veya canlı zayıflatılmış aşılardan alan, anne sütü yoluyla ocrelizumab'a potansiyel olarak maruz kalan bebekler hakkında klinik veri bulunmamakla birlikte, bu bebeklerde gözlenen normal B-hücre seviyeleri ve saptanamayan serum ocrelizumab seviyeleri nedeniyle herhangi bir risk beklenmemektedir.

Ayrı bir prospektif klinik çalışmada, doğum sonrası medyan 4,3 ayda (aralık 0,1-36 ay) ocrelizumab alan 29 emziren kadında, annenin ilk doğum sonrası infüzyonundan sonraki 90 gün boyunca anne sütünde düşük ocrelizumab konsantrasyonları (medyan rölatif bebek dozu %0,1 [aralık %0,07-0,7]) gözlenmiştir. En az 2 hafta boyunca emzirilen 21 bebeğin takibi 1 yıla kadar normal büyüme ve gelişme göstermiştir.

Ocrelizumab doğumdan birkaç gün sonra başlayarak emzirme sırasında kullanılabilir.

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

Pivotal klinik çalışmaların kontrollü döneminde, en önemli ve sık bildirilen advers reaksiyonlar (AİR'ler); İİR'ler (RMS ve PPMS'te sırasıyla %34,3 ve %40,1) ve enfeksiyonlardır (RMS ve PPMS'te sırasıyla %58,5 ve %72,2) (bkz. Bölüm 4.4).

Pivotal klinik çalışmaların kontrollü dönemine toplam 2.376 hasta dahil edilmiştir; bu hastaların 1.852'si OLE fazına geçmiştir. OLE fazı süresince tüm hastalar ocrelizumab tedavisine geçmiştir. 1.155 hasta OLE fazını tamamlamıştır ve bu durum kontrollü dönem ve OLE fazı boyunca yaklaşık 10 yıllık sürekli ocrelizumab tedavisi ile sonuçlanmıştır (15.515 hasta maruziyet yılı). Kontrollü dönem ve OLE fazı süresince gözlemlenen genel güvenlik profili, kontrollü dönem süresince gözlemlenen ile tutarlı olmuştur.

Advers olayların tablo halinde listesi

Pivotal klinik çalışmaların kontrollü döneminde bildirilen ve spontan raporlamadan elde edilen advers reaksiyonlar aşağıda Tablo 2'de listelenmiştir. Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfı ve sıklık kategorilerine göre listelenmiştir. Sıklık kategorileri bu şekilde tanımlanmaktadır: 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 ciddiyet sırası ile sunulmaktadır.

Tablo 2 Advers reaksiyonlar

(MedDRA) Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
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 ²
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Öksürük, nezle	

Araştırmalar	Kan immunoglobulin M düşüşü	Kan immunoglobulin G düşüşü	
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar ¹		

¹ Seçili advers reaksiyonların açıklamalarına bakınız.

² Pazarlama sonrası gözlemlendi.

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, ocrelizumab ile tedavi edilen grupta %34,3'lük genel insidansla İİR'ler en yaygın advers reaksiyondur. 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. Ocrelizumab 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.

Plasebo kontrollü (PPMS) klinik çalışmada, plasebo grubundaki %25,5'lik insidansa kıyasla, ocrelizumab ile tedavi edilen grupta %40,1'lik genel insidansla İİR'ler en yaygın advers reaksiyondur. 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. Ocrelizumab 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).

RMS ve PPMS klinik çalışmalarının kontrollü dönemi ve OLE fazı boyunca hastalara yaklaşık 20 doz ocrelizumab verilmiştir. İİR'lerin insidansı, RMS hastalarında OLE fazının dördüncü dozu itibarı ile <%4'e ve PPMS hastalarında OLE fazının beşinci dozu itibarı ile <%5'e düşmüştür. OLE fazında uygulanan sonraki dozlar ile İİR insidansı düşük kalmıştır. OLE fazı süresince İİR'lerin çoğu hafif olmuştur.

Sonraki dozlar için alternatif hızlandırılmış infüzyon

Ataklarla seyreden Multipl Sklerozlu (RMS) hastalarda daha kısa (2 saatlik) ocrelizumab infüzyonlarının güvenlilik 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 (yavaşıma veya geçici kesintiler) gerekmiştir (sırasıyla% 8,7'ye karşı% 4,8).

Enfeksiyon

Aktif kontrollü RMS çalışmalarında, ocrelizumab alan hastaların %58,5'inde ve interferon beta-1a alan hastaların %52,5'inde enfeksiyon gözlenmiştir. Ocrelizumab alan hastaların %1,3'üne karşılık interferon beta-1a alan hastaların %2,9'unda ciddi enfeksiyon gözlenmiştir. Plasebo kontrollü PPMS çalışmasında ocrelizumab alan hastaların %72,2'sinde ve plasebo alan hastaların %69,9'unda enfeksiyon gözlenmiştir. Ocrelizumab alan hastaların %6,2'sine karşılık plasebo alan hastaların %6,7'sinde ciddi enfeksiyon meydana gelmiştir.

Hem RMS hem de PPMS çalışmalarında tüm hastalar OLE fazı süresince ocrelizumaba geçmiştir. RMS ve PPMS hastalarında OLE fazı boyunca, ciddi enfeksiyonların genel riski kontrollü dönem süresince gözlemlenenden artış göstermemiştir. Kontrollü dönem süresince gözlemlendiği üzere; PPMS hastalarındaki ciddi enfeksiyonların oranı, RMS hastalarında gözlemlenenden daha yüksek olmuştur.

MS haricindeki oto-immun rahatsızlıklarda ciddi enfeksiyonlar için risk faktörlerinin daha önceki analizi doğrultusunda (bkz. Bölüm 4.4), pivotal klinik çalışmaların kontrollü döneminden ve OLE fazından elde edilen yaklaşık 10 yıllık kümülatif maruziyet verisinde bir çok değişkenli analiz yapılmıştır. RMS hastalarında ciddi enfeksiyonlar için risk faktörleri en az bir komorbidite bulunması, yeni klinik relaps ve Genişletilmiş Yeti Yitimi Durumu Ölçeği (EDSS) $\geq 6,0$ faktörlerini içermiştir. PPMS hastalarında ciddi enfeksiyonlar için risk faktörleri 25 kg/m^2 'den yüksek vücut-kitle endeksi, en az iki komorbidite bulunması, EDSS $\geq 6,0$ ve IgM <normalin alt sınırı (LLN) faktörlerini içermiştir. Komorbiditeler kardiyovasküler, renal ve idrar yolu rahatsızlıklarını, daha önceki enfeksiyonları ve depresyonu içermekle birlikte bunlarla sınırlı olmamıştır.

Solunum yolu enfeksiyonları

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

RMS klinik çalışmalarında ocrelizumab ile tedavi edilen hastaların %39,9'u ve interferon beta-1a ile tedavi edilen hastaların % 33,2'si üst solunum yolları enfeksiyonu; ocrelizumab 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, ocrelizumab ile tedavi edilen hastaların %48,8'i ve plasebo alan hastaların %42,7'si üst solunum yolları enfeksiyonu; ocrelizumab ile tedavi edilen hastaların %9,9'u ve plasebo alan hastaların %9,2'si alt solunum yolları enfeksiyonu deneyimlemiştir.

Ocrelizumab ile tedavi edilen hastaların solunum yolları enfeksiyonu ağırlıklı olarak hafif ila orta olarak raporlanmıştır (%80-90).

Herpes

Aktif kontrollü (RMS) klinik çalışmalarda, herpes enfeksiyonları, ocrelizumab 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). Tüm enfeksiyonlar, bir tane Derece 3 hariç, hafif ila orta şiddetli olmuş ve hastalar standart tedavi uygulanmasıyla iyileşmişlerdir.

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

Laboratuvar anormallikleri

İmmunoglobulinler

Ocrelizumab tedavisi, ağırlıklı olarak IgM'deki azalmaya bağlı olarak pivotal klinik çalışmaların kontrollü döneminde toplam immunoglobulinlerde azalmayla sonuçlanmıştır.

Pivotal klinik çalışmaların kontrollü döneminden ve OLE fazından elde edilen klinik çalışma verileri, IgG'de sürekli azalma (ve IgM ve IgA için daha az) ve artmış ciddi enfeksiyon riski arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. RMS hastalarının %2,1'i IgG <LLN ile bir dönem süresince bir ciddi enfeksiyon yaşamış ve PPMS hastalarının %2,3'ü IgG <LLN ile bir dönem süresince bir ciddi enfeksiyon yaşamıştır. IgG $\geq$ LLN'li hastalar ile karşılaştırıldığında, IgG <LLN'li hastalar arasındaki ciddi enfeksiyon oranı farkı zamanla artış göstermemiştir. LLN'nin altındaki immunoglobulin epizotları süresince görülen ciddi enfeksiyonların türü, şiddeti, latensi, süresi ve sonucu, kontrollü dönem ve OLE fazı süresince ocrelizumab ile tedavi edilen hastalarda gözlemlenen genel ciddi enfeksiyonlarla uyumlu olmuştur. Sürekli ocrelizumab tedavisinin 10 yılı boyunca, RMS ve PPMS hastalarındaki ortalama IgG düzeyleri LLN'nin üzerinde kalmıştır.

Lenfositler

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

Ocrelizumab ile tedavi edilen hastalarda bildirilen bu düşüşlerin çoğunun şiddet olarak Derece 1 (<NSA– 800 hücre/mm³) ve Derece 2 (500-800 hücre/mm³) olduğu görülmüştür. Ocrelizumab 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, ocrelizumab ile tedavi edilen hastaların %14,7'sinde nötrofillerin NSA'ın altına düştüğü gözlenmiştir. Plasebo kontrollü (PPMS) klinik çalışmada, nötrofil seviyelerinde azalma görülen ocrelizumab hastalarının oranı, plasebo hastalarına (%12,9) kıyasla daha yüksek (%10,0) olmuştur. Plasebo grubundaki hastaların %1,3'üne karşılık ocrelizumab grubunda daha yüksek oranda hastada (%4,3) yada $\geq$ Derece 2 nötropeni görülmüş; plasebo grubundaki hastaların %0'ına karşılık ocrelizumab grubundaki hastaların yaklaşık %1'inde Derece 4 nötropeni görülmüştür.

Nötrofil düşüşlerinin çoğunun geçici nitelikte (sadece ocrelizumab ile 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. Genel olarak, ocrelizumab grubundaki hastaların yaklaşık %1'inde Derece 3 veya 4 nötropeni vardı. 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, ocrelizumab uygulamasından birkaç ay

sonra ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Diğer

2000 mg ocrelizumab alan başka bir hasta ise en son infüzyondan 12 hafta sonra uygulanan manyetik rezonans görüntülemesinin (MRG) ardından etiyolojisi 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 ocrelizumab 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 reaksiyonları, merkezi klinik çalışmalarda güvenlik profiliyle tutarlı olmuştur.

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 immünomodülatör ajanlar, immünosupresanlar, monoklonal antikörler

ATC kodu: L04AG08

Etki mekanizması

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

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 sitotoksiste (ADCC), kompleman bağımlı sitotoksiste (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

Ocrelizumab 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. Ocrelizumabın varlığı miktar tayiniyle CD20'nin

tanınmasını engellediği için, B hücre sayımları için CD19 kullanılır.

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

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

Klinik etkililik ve güvenlilik

Ataklarla seyreden multipl skleroz formları (RMS)

Ocrelizumabın etkililiği ve güvenliliği, ataklarla seyreden MS formları (2010 McDonald kriterlerine uygun olarak) ve hastalık aktivitesi kanıtı (klinik veya görüntüleme özellikleri ile tanımlandığı şekilde) olan hastalarda tasarımları aynı olan iki randomize, çift kör, çift plasebolu, aktif komparatör karşılaştırmalı kontrollü klinik çalışmada (WA21092 ve WA21093) değerlendirilmiştir. Çalışma tasarımı ve çalışma popülasyonunun başlangıç özellikleri Tablo 3'te özetlenmektedir.

Demografi ve başlangıç özellikleri açısından her iki tedavi grubu iyi dengelenmiştir. Ocrelizumab 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 subkutan (S.C.) enjeksiyonla İnterferon beta-1a 44 mcg verilmiştir.

Tablo 3 Çalışma Tasarımı, Demografik ve Başlangıç Özellikleri

	Çalışma 1		Çalışma 2	
Çalışma adı	WA21092 (OPERA I) (n=821)		WA21093 (OPERA II) (n=835)	
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 ocrelizumab Grup B: 44 mcg SC interferon beta-1a (IFN)			
Başlangıçtaki özellikler	Ocrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrelizumab 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	4,15/2,1	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	41,4
Ortalama EDSS*	2,82	2,71	2,73	2,79

* Genişletilmiş Yeti Yitimi Durumu Ölçeği

**Randomizasyondan önceki 2 sene içinde bir hastalık modifiye edici tedavi (DMT) ile tedavi edilmemiş hastalar

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

Bu çalışmaların sonuçları, interferon beta-1a 44 mcg SC'ye kıyasla ocrelizumabın relapsları, MRG ile ölçülen 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 (OPERA II)	
	Ocrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Klinik Sonlanım Noktaları				
Yıllık Relaps Oranı (primer sonlanım noktası) ⁸	0,156	0,292	0,155	0,290
Rölatif Azalma	%46 (p<0,0001)		%47 (p<0,0001)	
12 Haftalık Doğrulanmış Yeti Yitimi Progresyonu Görülen hasta oranı ³	%9,8 Ocrelizumab - %15,2 IFN			
Riskte Azalma (Birleştirilmiş Analiz ¹)	%40 (p=0,0006) ⁷			
Riskte Azalma (Ayrı Ayrı Çalışmalar ²)	%43 (p=0,0139) ⁷		%37 (p=0,0169) ⁷	
24 Haftalık Doğrulanmış Yeti Yitimi Progresyonu Görülen hasta oranı (CDP) ³	%7,6 Ocrelizumab - %12,0 IFN			
Riskte Azalma (Birleştirilmiş Analiz ¹)	%40 (p=0,0025) ⁷			
Riskte Azalma (Ayrı Ayrı Çalışmalar ²)	%43 (p=0,0278) ⁷		%37 (p=0,0370) ⁷	
En az 12 haftalık Doğrulanmış Yeti Yitimi İyileşmesi görülen hasta oranı ⁴	%20,7 Ocrelizumab - %15,6 IFN			
Rölatif Artış (Birleştirilmiş Analiz ¹)	%33 (p=0,0194)			
Rölatif Artış (Ayrı Ayrı Çalışmalar ²)	%61 (p=0,0106)		%14 (p=0,4019)	
96 haftada Relaps gözlenmeyen hastaların oranı ²	%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.

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

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

⁴EDSS skorunda, başlangıç skoru ≥ 2 ve $\leq 5,5$ olan hastalarda en az 1 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.

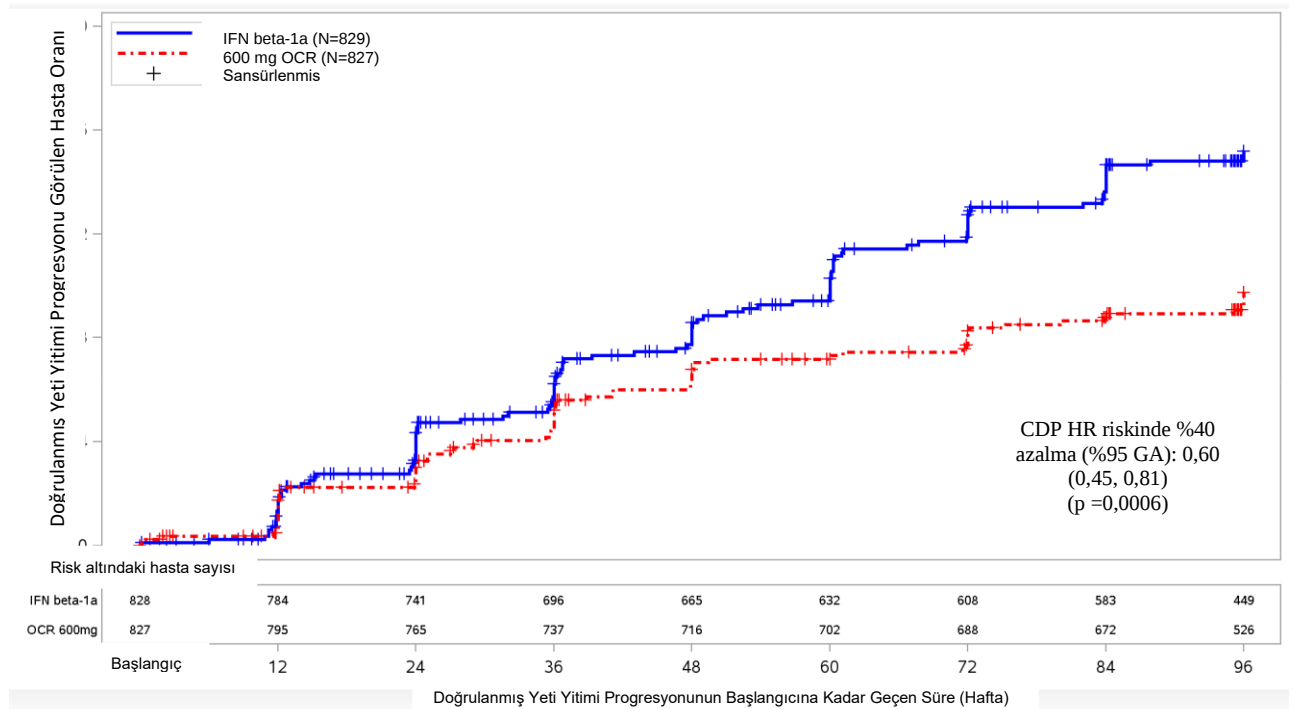
⁵NEDA, tüm 96 haftalık tedavi boyunca protokolde tanımlanmış relapsların, (12 hafta CDP) ve herhangi bir MRG aktivitesinin (ya Gd tutulumlu T1 lezyonlar ya da yeni veya büyüyen T2 lezyonlar) görülmemesi olarak tanımlanmıştır. Keşfedici bulgular tüm ITT popülasyona dayanmaktadır.

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

⁷Log-rank test

⁸ Doğrulanmış nüksler (EDSS'de klinik olarak anlamlı bir değişikliğin eşlik ettiği).

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)*



*WA21092 ve WA21093'ün önceden belirlenmiş birleştirilmiş analizi

En az 12 hafta sürdürülen CDP'ye kadar geçen sürenin önceden belirlenen havuzlanmış analizlerinin sonuçları (interferon beta-1a'ya kıyasla ocrelizumab için %40 risk azaltımı, (p=0,0006), en az 24 hafta sürdürülen sonuçlarla (interferon beta-1a'ya kıyasla ocrelizumab 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, ocrelizumab etkililiğinin ARR'de ve CDP ile 12 haftada genel popülasyon ile aynı olduğunu ortaya koymuştur.

Primer progresif multipl skleroz (PPMS)

Ocrelizumabın etkililik ve güvenliliği ayrıca ana dahil etme kriterlerine (18-55 yaş (bu yaşlar dahil), taramada 3– 6,5 puan arası EDSS, MS semptomlarının ortaya çıkışından itibaren geçen hastalık süresi: taramadaki EDSS puanı ≤ 5 olan hastalarda <10 yıl ve EDSS puanı <5 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 ocrelizumab dozunu, iki hafta ara ile uygulanan 2 adet 300 mg'lık infüzyonlar şeklinde almıştır. RMS'de 600 mg infüzyonlar ve PPMS'de 300 mg x 2 infüzyonlar uyumlu PK/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) ocrelizumabın 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: Ocrelizumab 3 yıl, Plasebo 2,8 yıl</i>)
Taramadaki hastalık öyküsü	Yaş 18-55, EDSS 3 ila 6,5
Tedavi grupları	Grup A: 600 mg Ocrelizumab Grup B: Plasebo, 2:1 randomizasyon

Başlangıçtaki özellikler	600 mg Ocrelizumab (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, ocrelizumabın plaseboya kıyasla hastalık progresyonunu önemli ölçüde geciktirdiğini ve yürüme hızındaki kötüleşmeyi azalttığını göstermektedir.

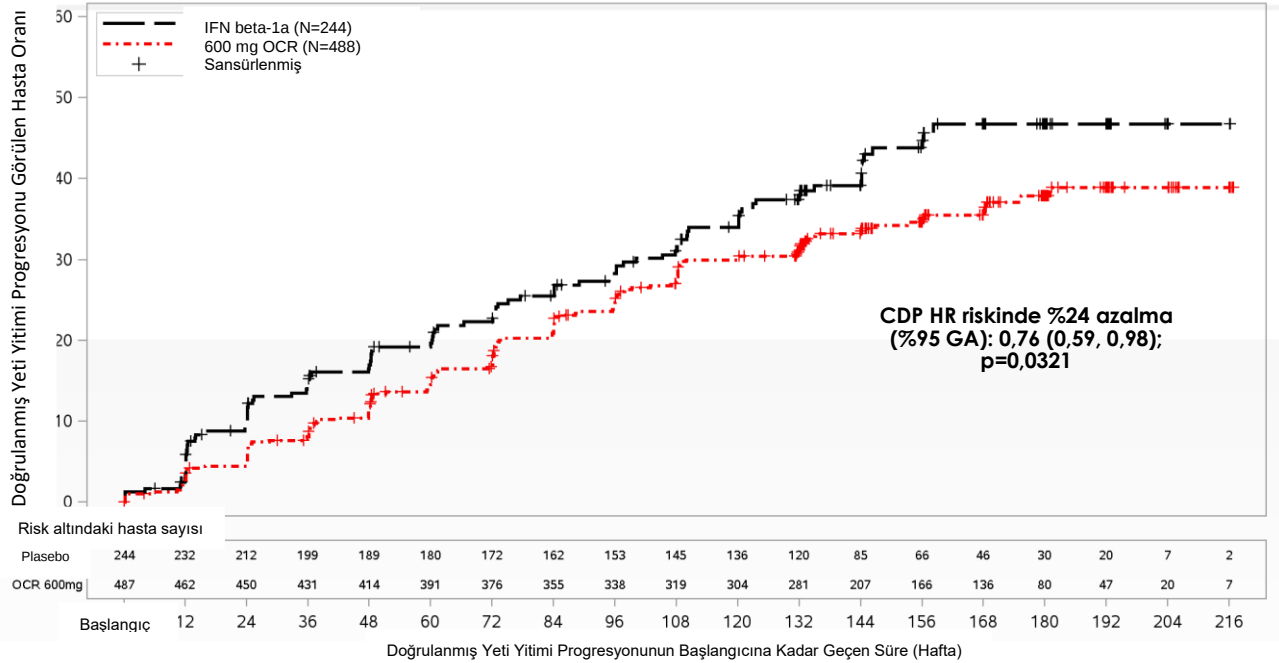
Tablo 6 WA25046 Çalışmasından (PPMS) Temel Klinik ve MRG Sonlanım Noktaları

	Çalışma 3	
Sonlanım Noktaları	WA25046 (ORATORIO)	
	Ocrelizumab 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	-0,902	-1,093

Beyin hacmi kayıp oranında rölatif azalma	%17,5 (p=0,0206)
---	---------------------

¹ Kaplan-Meier 120. Haftada, EDDS başlangıç puanı 5,5 veya daha düşük olan hastalar için başlangıç EDSS puanından $\geq 1,0$ puan artış yada EDDS 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 (WA25046 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, ocrelizumab 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 infüzyon çalışması

Hızlandırılmış (2 saatlik) ocrelizumab 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 doz 14 gün arayla iki 300 mg infüzyon (toplam 600 mg) olarak uygulanmıştır. Hastalar ikinci dozlarından sonra (Doz 2 ila 6) 1: 1 oranında ya ocrelizumabın 24 haftada bir uygulanan yaklaşık 3.5 saat boyunca infüze edilmiş konvansiyonel infüzyon grubuna ya da ocrelizumabın 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 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.

İmmünojenisite

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. Ocrelizumab 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. Ocrelizumab ile ilişkili düşük AİA insidansı düşünülürse, tedaviyle ortaya çıkan AİA'ların güvenlik 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 aşılamadan 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:

Ocrelizumab intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

Dağılım:

Merkezi dağıtım hacminin popülasyon farmakokinetiği tahmini 2,78 L olmuştur. Periferel 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, ocrelizumabın 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 bağımlı 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 ve ergenlerde ocrelizumabın farmakokinetiğini araştırmak amacıyla çalışma yürütülmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Sınırlı klinik deneyim nedeniyle, 55 yaş ve üzerindeki hastalarda ocrelizumabın farmakokinetiğini araştırmak amacıyla özel bir çalışma yürütülmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği:

Resmi farmakokinetik çalışma yürütülmemiştir. Hafif böbrek yetmezliği olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmiş ve bu hastalarda ocrelizumabın 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 güvenlik verileri

Klinik dışı veriler; güvenlik 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 etiyoloji, muhtemelen bir poliomavirüse atfedilmiştir. Bu beş 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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum asetat trihidrat (E262)
Glasiyal asetik asit
 α,α -Trehaloz sihidrat
Polisorbat 20 (E432)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

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

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon

24 ay

Seyreltilmiş 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

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

Ürün sadece tek kullanım içindir.

Rengi bozulmuşsa veya yabancı partikül madde içeriyorsa, konsantreyi kullanmayınız.

Tıbbi ürün uygulama öncesinde seyreltilmelidir. İntravenöz uygulama için çözeltiler, konsantrenin izotonik sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) infüzyon için çözelti (300 mg/250 mL veya 600 mg/500 mL) içeren bir infüzyon torbasında seyreltilerek yaklaşık 1,2 mg/mL final ocrelizumab konsantrasyonu elde edilmesiyle hazırlanır.

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

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 olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” 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: 21.09.2022

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ