SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Corpos®, 300 mg/10 mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: okrelizumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 300 mg okrelizumaba u 10 mL u koncentraciji od 30 mg/mL. Koncentracija leka nakon razblaživanja iznosi oko 1,2 mg/mL.

Okrelizumab je humanizovano monoklonsko antitelo koje se stvara u ćelijama jajnika kineskog hrčka pomoću rekombinantne DNK tehnologije.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar do blago opalescentan i bezbojan do bledobraon rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Corpos je indikovan za lečenje odraslih pacijenata sa relapsnim oblicima multiple skleroze (RMS) sa aktivnom bolešću definisanom kliničkim karakteristikama ili karakteristikama koje se javljaju na snimcima (imidžingu) (videti odeljak 5.1).

Lek Corpos je indikovan za lečenje odraslih pacijenata sa ranim oblikom primarne progresivne multiple skleroze (PPMS) u pogledu trajanja bolesti i nivoa onesposobljenosti i sa karakteristikama inflamatorne aktivnosti koje se javljaju na snimcima (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju treba da započnu i nadziru lekari specijalisti sa iskustvom u postavljanju dijagnoze i terapiji neuroloških stanja i koji imaju pristup odgovarajućoj medicinskoj potpori za postupanje u slučaju teških reakcija kao što su reakcije na infuziju (IRRs).

Premedikacija za reakcije na infuziju

Sledeće dve vrste premedikacije neophodno je dati pre svake infuzije okrelizumaba kako bi se smanjili učestalost i težina reakcija na infuziju (o dodatnim koracima za smanjivanje reakcija na infuziju videti odeljak 4.4):

- 100 mg intravenski metilprednizolona (ili ekvivalenta), otprilike 30 minuta pre svake infuzije;
- antihistaminik otprilike 30-60 minuta pre svake infuzije;

Osim toga, može se razmotriti i premedikacija antipiretikom (npr. paracetamolom) otprilike 30–60 minuta pre svake infuzije.

Doziranje:

Početna doza
Početna doza od 600 mg daje se u vidu dve odvojene intravenske infuzije; prvo kao infuzija od 300 mg, a nakon dve nedelje i druga infuzija od 300 mg (videti Tabelu 1).

Naredne doze
Nakon toga, naredne doze okrelizumaba daju se kao jedna intravenska infuzija od 600 mg svakih 6 meseci (videti Tabelu 1). Prvu narednu dozu od 600 mg treba dati šest meseci nakon prve infuzije početne doze.

Između svake doze okrelizumaba treba da prođe najmanje 5 meseci.

Prilagođavanje infuzije u slučaju reakcija na infuziju

Reakcije na infuziju koje su životno ugrožavajuće
Ukoliko postoje znaci reakcije na infuziju koja je životno ugrožavajuća ili može da dovede do invaliditeta, kao što su akutna hipersenzitivnost ili akutni respiratorni distres sindrom, infuzija se mora odmah zaustaviti, a pacijent treba da primi odgovarajuću terapiju. Infuzija se mora trajno prekinuti kod takvih pacijenata (pogledati odeljak 4.3).

Teške reakcije na infuziju
Ukoliko se kod pacijenta javi teška reakcija na infuziju (kao što je dispnea) ili kompleks simptoma: crvenilo, povišena telesna temperatura i bol u grlu, infuziju treba odmah prekinuti, a pacijentu dati simptomatsku terapiju. Infuziju treba ponovo započeti tek nakon što se svi simptomi povuku. Početna brzina infuzije pri ponovnom davanju leka treba da bude polovina brzine infuzije u trenutku pojave reakcije. Za naredne infuzije nije potrebno prilagođavanje, osim ukoliko se kod pacijenta ne javi reakcija na infuziju.

Blage do umerene reakcije na infuziju
Ukoliko se kod pacijenta javi blaga do umerena reakcija na infuziju (npr. glavobolja), brzinu infuzije treba smanjiti na polovinu brzine na početku događaja. Ovu smanjenu brzinu treba održavati najmanje 30 minuta. Ukoliko se infuzija dobro podnosi, brzina se onda može povećati u skladu sa početnom brzinom infuzije primenjene za tog pacijenta. Za naredne infuzije nije potrebno prilagođavanje, osim ukoliko se kod pacijenta ne javi reakcija na infuziju.

Izmene doze tokom terapije

Prethodni primeri prekida i usporavanja brzine infuzije (u slučaju blagih/umerenih i teških reakcija na infuziju) dovešće do promene u brzini infuzije i povećanju ukupnog trajanja infuzije, ali ne i ukupne doze. Ne preporučuju se smanjenja doze.

Zakasnele ili propuštene doze

Ukoliko se propusti infuzija, treba je dati što je moguće pre; nemojte čekati do sledeće planirane doze. Između dve doze treba održavati interval terapije od 6 meseci (minimalno 5 meseci, videti Tabelu 1).

Posebne grupe pacijenata

Odrasli stariji od 55 godina

Na osnovu ograničenih dostupnih podataka (videti odeljke 5.1 i 5.2), nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata starijih od 55 godina. Pacijenti uključeni u klinička ispitivanja koja su u toku nastavljaju da primaju dozu od 600 mg okrelizumaba svakih šest meseci nakon što napune 55 i više godina.

Oštećenje funkcije bubrega
Bezbednost i efikasnost okrelizumaba kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nije formalno proučavano. Pacijenti sa blago oštećenom funkcijom bubrega uključivani su u klinička ispitivanja. Nema iskustva sa pacijentima sa umereno do teško oštećenom funkcijom bubrega. Okrelizumab je monoklonsko antitelo i izlučuje se putem katabolizma (tj. razlaže se na peptide i aminokiseline), te se ne očekuje da će za pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega biti potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Bezbednost i efikasnost okrelizumaba kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre nije ispitivana. Pacijenti sa blago oštećenom funkcijom jetre uključivani su u klinička ispitivanja. Nema iskustva sa pacijentima sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre. Okrelizumab je monoklonsko antitelo i izlučuje se putem katabolizma (pre nego putem metabolizma jetre), te se ne očekuje da će za pacijente sa oštećenom funkcijom jetre biti potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost okrelizumaba kod dece i adolescenata uzrasta od 0 do 18 godina još nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Corpos 300 mg koncentrat za rastvor za infuziju nije namenjen za supkutanu primenu i sme se primeniti isključivo intravenskom infuzijom.

Važno je proveriti nalepnice na bočici sa lekom kako bi se osiguralo da će pacijent primiti odgovarajuću formulaciju leka (intravensku ili supkutanu), koja mu je propisana.

Pacijenti mogu započeti lečenje intravenskom ili supkutanom formulacijom okrelizumaba.

Nakon razblaženja, lek se primenjuje kao intravenska infuzija kroz posebnu liniju. Infuzije ne treba davati u obliku brze intravenske ili bolus injekcije.

Ukoliko kod pacijenata nije došlo do pojave ozbiljne reakcije na infuziju (IRR) tokom primene bilo koje od prethodnih infuzija okrelizumaba, naredne doze se mogu primeniti u vidu kraće (2-časovne) infuzije (Tabela 1, 2. mogućnost).

Tabela 1: Doza i raspored primene leka

		Količina okrelizumaba koja se primenjuje	**Uputstvo za infuziju**
Početna doza (600 mg) podeljena u 2 infuzije	1. infuzija	300 mg u 250 mL	• Započeti infuziju brzinom od 30 mL/sat tokom 30 minuta • Brzinu je moguće povećavati za 30 mL/sat svakih 30 minuta do maksimalnih 180 mL/sat. • Svaku infuziju treba primeniti u periodu od približno 2,5 sata.
	2. infuzija (nakon 2 nedelje)	300 mg u 250 mL	
Naredne doze (600 mg)	1. mogućnost	600 mg u 500 mL	• Započeti infuziju brzinom od 40 mL/sat tokom 30 minuta

Jedna infuzija jednom u 6 meseci	Infuzija u trajanju od približno 3,5 sata		• Brzinu je moguće povećavati za 40 mL/sat svakih 30 minuta do maksimalnih 200 mL/sat. • Svaku infuziju treba primeniti u periodu od približno 3,5 sata.
	ILI		
	2. mogućnost Infuzija u trajanju od približno 2 sata	600 mg u 500 mL	• Započeti infuziju brzinom od 100 mL/sat tokom prvih 15 minuta • Povećati brzinu infuzije do 200 mL/sat tokom narednih 15 minuta • Povećati brzinu infuzije do 250 mL/sat tokom narednih 30 minuta • Povećati brzinu infuzije do 300 mL/sat tokom preostalih 60 minuta • Svaku infuziju treba primeniti u periodu od približno 2 sata.

Rastvor za intravensku infuziju priprema se razblaživanjem koncentrata leka u kesi za infuziju koja sadrži natrijum-hlorid 9mg/mL (0,9%) rastvor za infuziju, do konačne koncentracije okrelizumaba od približno 1,2 mg/mL.

Za uputstvo za razblaživanje leka pre primene, videti odeljak 6.6.

Pacijente treba pratiti tokom infuzije i najmanje sat vremena nakon završetka infuzije (videti odeljak 4.4).

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Postojeća aktivna infekcija (videti odeljak 4.4)
- Pacijenti u ozbiljno imunokompromitovanom stanju (videti odeljak 4.4).
- Poznati aktivni maligniteti (videti odeljak 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost
Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, naziv i broj serije leka je potrebno jasno evidentirati.

Reakcije na infuziju (IRR)
Okrelizumab se povezuje sa reakcijama na infuziju koje mogu biti u vezi sa oslobađanjem citokina odnosno drugih hemijskih medijatora.

Simptomi reakcije na infuziju mogu se javiti tokom bilo koje infuzije okrelizumaba, ali su češće prijavljeni tokom prve infuzije. Reakcije na infuziju mogu se pojaviti u roku od 24 sata nakon infuzije (videti odeljak 4.8). Te reakcije mogu se javiti kao pruritus, osip, urtikarija, eritem, iritacija u grlu, orofangealni bol, dispnea, faringealni ili laringealni edem, crvenilo, hipotenzija, pireksija, zamor, glavobolja, vrtoglavica, mučnina, tahikardija i anafilaksa.

Pre infuzije:

Zbrinjavanje teških reakcija

Neophodno je da na raspolaganju budu odgovarajući resursi za zbrinjavanje teških reakcija kao što su ozbiljne reakcije na infuziju, reakcije preosetljivosti odnosno anafilaktičke reakcije.

Hipotenzija

Tokom infuzije, može se javiti hipotenzija kao simptom reakcije na infuziju. Stoga je potrebno razmotriti izbegavanje svih vrsta antihipertenzivne terapije u periodu od 12 sati pre i tokom infuzije. Pacijenti sa anamnezom kongestivne srčane insuficijencije (NYHA klasifikacija III i IV) nisu ispitivani.

Premedikacija

Pacijenti moraju da prime premedikaciju kako bi se smanjile učestalost i težina reakcija na infuziju (videti odeljak 4.2).

Tokom infuzije:
Treba preduzeti sledeće mere kod pacijenata kod kojih dođe do pojave teških plućnih simptoma, kao što su bronhospazam ili pogoršanje astme:
- davanje infuzije mora se prekinuti odmah i trajno;
- neophodno je dati simptomatsku terapiju;
- stanje pacijenta je neophodno pratiti sve dok plućni simptomi ne budu otklonjeni, jer početno poboljšanje kliničkih simptoma može biti praćeno pogoršanjem.

Preosetljivost je nekada teško klinički razlikovati od reakcije na infuziju u pogledu simptoma.
Ukoliko se tokom infuzije posumnja da je došlo do reakcije preosetljivosti, infuzija se mora odmah i trajno prekinuti (videti: „Reakcije preosetljivosti“ u nastavku).

Nakon infuzije:
Pacijente treba nadzirati najmanje sat vremena nakon završetka infuzije, zbog eventualne pojave simptoma reakcije na infuziju.

Lekari treba da upozore pacijente da se reakcija na infuziju može pojaviti u roku od 24 sata nakon infuzije.

Za uputstvo o prilagođavanju infuzije u slučaju reakcija na infuziju, videti odeljak 4.2.

Reakcije preosetljivosti

Takođe može doći do reakcije preosetljivosti (akutna alergijska reakcija na lek). Tip 1 akutnih reakcija preosetljivosti (IgE-posredovanih) može biti teško razlikovati od simptoma reakcija na infuziju.

Reakcija preosetljivosti može se javiti tokom bilo koje primene, iako se obično ne javlja tokom prve primene. Što se tiče narednih primena, ukoliko se jave simptomi ozbiljniji od prethodnih, ili novi ozbiljni simptomi, treba razmotriti potencijalnu reakciju preosetljivosti. Pacijenti sa poznatom IgE posredovanom preosetljivošću na okrelizumab ili neku od pomoćnih supstanci ne smeju biti lečeni ovim lekom (videti odeljak 4.3).

Infekcija

Primena okrelizumaba mora se odložiti kod pacijenata sa aktivnom infekcijom sve dok infekcija ne prođe.

Preporučuje se da se proveri imunološki status pacijenta pre primene leka, jer se ozbiljno imunokompromitovani pacijenti (npr. sa limfopenijom, neutropenijom, hipogamaglobulinemijom) ne smeju lečiti (videti odeljke 4.3 i 4.8).

Ukupan udeo pacijenata sa teškom infekcijom bio je sličan udelu kod primene komparatora (videti odeljak 4.8). Učestalost infekcija 4. Gradusa (životno ugrožavajuće) i 5. Gradusa (sa smrtnim ishodom)

bila je mala u svim terapijskim grupama, ali je u PPMS bila viša uz upotrebu okrelizumaba u poređenju sa placebom za životno ugrožavajuće infekcije (1,6% prema 0,4%) i infekcije sa smrtnim ishodom (0,6% prema 0%). Sve životno ugrožavajuće infekcije izlečene su bez prekida upotrebe okrelizumaba.

Kod PPMS, pacijenti sa poteškoćama u gutanju izloženi su većem riziku od aspiracione pneumonije. Terapija okrelizumabom može dodatno povećati rizik od teške pneumonije kod ovih pacijenata. Lekari treba brzo da reaguju kod pacijenata koji imaju pneumoniju.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)
Kod pacijenata lečenih anti-CD20 antitelima, uključujući okrelizumab, vrlo retko su primećeni slučajevi PML-a uzrokovani infekcijom *John Cunningham* virusom (JCV) i većinom su bili povezani sa određenim faktorima rizika (populacija pacijenata, npr. oni sa limfopenijom, starije životne dobi, na politerapiji imunosupresivima).

Lekari treba pažljivo da proveravaju da li postoje rani znaci i simptomi PML, koji mogu da obuhvate svaku novu pojavu ili pogoršanje neuroloških znaka ili simptoma, jer oni mogu ličiti na MS.

Ukoliko se posumnja na PML, neophodno je odložiti primenu okrelizumaba. Treba razmotriti procenu stanja pomoću snimanja magnetnom rezonancom (MR), poželjno uz upotrebu kontrasta (u poređenju sa MR snimkom rađenim pre terapije), potvrdnim testiranjem cerebrospinalne tečnosti (CSF) na dezoksiribonukleinsku kiselinu (DNK) JCV-a i ponoviti neurološke procene. Ukoliko bude potvrđena PML, terapija se mora trajno prekinuti.

Reaktivacija hepatitisa B
Kod pacijenata lečenih anti-CD20 antitelima zabeležena je reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV), koja je u nekim slučajevima dovela do fulminantnog hepatitisa, insuficijencije jetre i smrti.

Skrining na HBV treba obaviti kod svih pacijenata pre početka terapije, prema lokalnim smernicama. Pacijente sa aktivnim HBV (tj. aktivnom infekcijom potvrđenom pozitivnim rezultatima za HBsAg i anti HB testiranje) ne treba lečiti okrelizumabom (videti odeljak 4.3). Pacijenti sa pozitivnom serologijom (tj. negativni na HBsAg i pozitivni na HB „*core*“ antitelo (HBcAb +); nosioci HBV (pozitivni na površinski antigen, HBsAg+) treba da se obrate specijalistima za lečenje bolesti jetre pre početka terapije, a njihovo stanje treba pratiti i lečiti u skladu sa lokalnim medicinskim standardima radi sprečavanja reaktivacije hepatitisa B.

Kasna neutropenija
Prijavljeni su slučajevi kasne pojave neutropenije, najmanje 4 nedelje nakon poslednje infuzije okrelizumaba (videti odeljak 4.8). Iako su neki slučajevi bili Gradusa 3 ili 4, većina je bila Gradusa 1 ili 2. Preporučuje se određivanje broja neutrofila u krvi pacijenata koji pokazuju znake i simptome infekcije.

<u>Maligniteti</u>

U kontrolisanom periodu pivotalnih kliničkih ispitivanja kod pacijenata lečenih okrelizumabom, u poređenju sa kontrolnom grupom, zabeležen je povećan broj maligniteta (uključujući i kancer dojke). Njihova incidenca je bila u okviru stope koja se očekuje za populaciju sa MS. Nakon približno 10 godina kontinuirane primene okrelizumaba u okviru kontrolisanog perioda i otvorenog produžetka pivotalnih kliničkih ispitivanja incidenca malignih bolesti je bila u okviru osnovne stope koja se očekuje u populaciji pacijenata sa MS. Pacijente sa utvrđenim aktivnim malignitetom ne treba lečiti okrelizumabom (videti odeljak 4.3).

Individualni odnos rizika i koristi treba uzeti u obzir kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika za maligniteta i kod pacijenata koji se aktivno prate radi recidiva maligniteta. Pacijente treba uputiti na standardni skrining za kancer dojke u skladu sa lokalnim vodičima.

Lečenje teško imunokompromitovanih pacijenata

Pacijenti u ozbiljno imunokompromitovanom stanju ne smeju se lečiti dok se stanje ne popravi (videti odeljak 4.3).

U drugim autoimunskim stanjima, upotreba okrelizumaba uporedo sa imunosupresivima (npr. hroničnim kortikosteroidima, nebiološkim i biološkim antireumatskim lekovima koji menjaju tok bolesti [DMARDS], mikofenolat mofetilom, ciklosfamidom, azatiopirinom) dovela je do porasta teških infekcija, uključujući i oportunističke infekcije. Obuhvaćene infekcije nisu ograničene na atipičnu pneumoniju i pneumoniju *pneumocystis jirovecii*, pneumoniju kod varičela, tuberkulozu i histoplazmozu. U retkim slučajevima neke od ovih infekcija bile su sa smrtnim ishodom. Eksploratornom analizom određeni su sledeći faktori povezani sa rizikom od teških infekcija: veće doze okrelizumaba od preporučenih za MS, drugi komorbiditeti i hronična upotreba imunosupresiva/kortikosteroida.

Ne preporučuje se upotreba drugih imunosupresiva istovremeno sa okrelizumabom, osim kortikosteroida za simptomatsku terapiju relapsa. U kliničkoj praksi postoje ograničena saznanja o tome da li je istovremena upotreba kortikosteroida u simptomatskoj terapiji relapsa povezana sa povećanim rizikom od infekcija. U pivotalnim studijama okrelizumaba za MS, primena kortikosteroida za lečenje relapsa nije bila povezana sa povišenim rizikom od teških infekcija.

Pri uvođenju okrelizumaba nakon imunosupresivne terapije ili uvođenju imunosupresivne terapije nakon okrelizumaba, potrebno je uzeti u obzir mogućnost preklapanja farmakodinamskih dejstava (videti odeljak 5.1). Potreban je oprez prilikom propisivanja okrelizumaba, uzimajući u obzir farmakodinamiku drugih terapija za MS koje menjaju tok bolesti.

Vakcinacije

Bezbednost imunizacije živim ili živim atenuisanim vakcinama nakon terapije nije ispitivana, a vakcinacija živim atenuisanim ili živim vakcinama se ne preporučuje tokom terapije okrelizumabom, kao ni pre nego što dođe do replecije B-ćelija. U kliničkim ispitivanjima, medijana vremena za repleciju B-ćelija bila je 72 nedelje (videti odeljak 5.1).

U randomizovanoj studiji otvorenog tipa, pacijenti sa RMS-om su, iako su odgovori bili smanjeni, bili u stanju da pokrenu humoralne imunske odgovore, na tetanusni toksoid 23-valentnu pneumokoknu polisaharidnu vakcinu sa ili bez bustera, neoantigen KLH (engl. *Keyhole Limpet Haemocyanin*) i sezonske vakcine protiv gripa (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Preporuka je da se prilikom vakcinacije pacijenata koji se leče okrelizumabom koriste sezonske vakcine protiv gripa koje su inaktivisane.

Pre nego što razmotre terapiju okrelizumabom za određenog pacijenta, lekari treba da provere status imunizacije tog pacijenta. Pacijenti kojima je potrebna vakcinacija, treba da je prime najmanje 6 nedelja pre početka terapije.

In utero izloženost okrelizumabu i vakcinacija novorođenčadi i odojčadi živim ili živim atenuisanim vakcinama
Zbog potencijalne deplecije B-ćelija kod odojčadi čije su majke bile izložene okrelizumabu u trudnoći, neophodno je da vakcinacija živim ili živim atenuisanim vakcinama bude odložena sve dok se broj B-ćelija ne obnovi; stoga, preporuka je da se pre vakcinacije izmeri broj CD19 pozitivnih B-ćelija kod novorođenčadi i odojčadi.

Preporuka je da sve vakcinacije osim živih ili živih atenuisanih treba da prate lokalno propisani raspored imunizacije i da se razmotri merenje vakcinama indukovanog odgovora putem titra kako bi se proverilo

da li su pojedinci postigli protektivni imunski odgovor, zbog mogućnosti smanjivanja efikasnosti vakcina.

O bezbednosti i vremenu vakcinacije deteta treba pričati sa njegovim lekarom (videti odeljak 4.6).

Natrijum
Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. u suštini je „bez natrijuma".

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovođena istraživanja interakcije, jer se ne očekuju interakcije sa lekovima putem enzima citohroma P450, drugim metabolišućim enzimima ili transporterima.

Vakcinacije
Bezbednost imunizacije živim ili živim atenuisanim virusnim vakcinama nakon terapije okrelizumabom nije ispitana.

Dostupni su podaci o uticajima tetanusnog toksoida, 23-valentne pneumokokne polisaharidne vakcine, *Keyhole Limpet Haemocyanin* (KLH) neoantigena i sezonskim vakcinama protiv gripa kod pacijenata koji primaju okrelizumab (videti odeljak 4.4 i 5.1).

Nakon terapije tokom 2 godine, procenat pacijenata sa pozitivnim titrom antitela na *S. pneumoniae*, zauške, rubeolu i varičelu bio je u načelu sličan sa procentima zabeleženim na početku terapije.

Imunosupresivi
Ne preporučuje se upotreba drugih imunosupresiva istovremeno sa okrelizumabom, osim kortikosteroida za simptomatsku terapiju relapsa (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu
Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste kontracepciju dok primaju okrelizumab i tokom 4 meseca nakon poslednje primenjene doze okrelizumaba.

Trudnoća
O primeni okrelizumaba kod trudnica postoje ograničeni podaci. Okrelizumab je imunoglobulin G (IgG). Poznato je da IgG prolazi kroz placentalnu barijeru. Treba razmotriti odlaganje vakcinacije živim ili živim atenuisanim vakcinama kod novorođenčadi i dece koje su rodile majke izložene okrelizumabu *in utero*. Nisu prikupljani podaci o B-ćelijama kod novorođenčadi i dece izložene okrelizumabu, pa nije poznato potencijalno trajanje deplecije B-ćelija kod novorođenčadi i dece (videti odeljak 4.4).

Prolazna periferna deplecija B-ćelija i limfocitopenija zabeležene su kod dece koju su rodile majke izložene drugim anti-CD20 antitelima u trudnoći. *In utero* deplecija B-ćelija zabeležena je i u ispitivanjima na životinjama.

Ispitivanja na životinjama (embrio-fetalna toksičnost) ne ukazuju na teratogene efekte. Reproduktivna toksičnost zabeležena je u studijama prenatalnog i postnatalnog razvoja (videti odeljak 5.3).

Primenu okrelizumaba treba izbegavati tokom trudnoće, osim ukoliko potencijalna korist za majku nadmašuje potencijalni rizik za fetus.

Dojenje
Poznato je da se ljudska IgG antitela izlučuju u majčino mleko u prvih nekoliko dana nakon porođaja (razdoblje proizvodnje kolostruma) i da njihova koncentracija ubrzo nakon toga pada na nisku vrednost.

U prospektivnoj, multicentričnoj, otvorenoj studiji MN42989 (SOPRANINO), 13 dojilja je primalo okrelizumab sa medijanom vremena od 2.0 meseca nakon porođaja (raspon: 0,5 – 5,0 meseci). Utvrđene su niske koncentracije okrelizumaba u majčinom mleku tokom 60 dana od prve infuzije koju je majka primila posle porođaja (medijana relativne doze kod odojčeta od 0,27% [raspon: 0,0 – 1,8%]), što ukazuje na minimalan prenos okrelizumaba u majčino mleko. Nakon 30 dana od prve infuzije koju je majka primila posle porođaja, prisutnost okrelizumaba se nije mogla utvrditi u svim dostupnim uzorcima seruma odojčadi (n = 9), a vrednosti B ćelija kod odojčadi su bile unutar normalnog raspona u svim dostupnim uzorcima krvi (n = 10). Nisu uočeni efekti okrelizumaba na zdravlje, rast i razvoj odojčadi tokom perioda praćenja od 44,6 nedelja (raspon: 8,6 – 62,7 nedelja).

Iako nisu dostupni klinički podaci o primeni živih ili živih atenuisanih vakcina kod odojčadi koja je potencijalno izložena okrelizumabu putem majčinog mleka, usled normalnih vrednosti B ćelija i nemerljive vrednosti okrelizumaba u serumu te odojčadi, ne očekuje se rizik.

U odvojenoj, prospektivnoj, kliničkoj studiji, kod 29 dojilja koje su primale okrelizumab sa medijanom vremena od 4,3 meseca nakon porođaja (raspon: 0,1 – 36 meseci), primećene su niske koncentracije okrelizumaba u majčinom mleku (medijana relativne doze kod odojčeta od 0,1% [raspon: 0,07 – 0,7%]) tokom 90 dana od prve infuzije koju je majka primila posle porođaja. Praćenje 21 odojčeta, koje je dojeno tokom najmanje 2 nedelje, pokazalo je normalan rast i razvoj do 1 godine.

Okrelizumab se može primenjivati tokom dojenja, počevši nekoliko dana nakon porođaja.

Plodnost
Pretklinički podaci bazirani na studijama plodnosti mužjaka i ženki cinomolgus majmuna ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Corpos nema ili ima zanemarljiv uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U kontrolisanom periodu pivotalnih kliničkih ispitivanja najvažnije i najčešće prijavljene neželjene reakcije bile su reakcije na infuziju (34,3% kod RMS-a odnosno 40,1% kod PPMS-a) i infekcije (58,5% kod RMS-a odnosno 72,2% kod PPMS-a) (videti odeljak 4.4).

U kontrolisani period pivotalnih kliničkih ispitivanja uključeno je ukupno 2376 pacijenata. Među njima, 1852 pacijenta su ušla u fazu otvorenog produžetka ispitivanja. Svi pacijenti su u fazi otvorenog produžetka ispitivanja prešli na lečenje okrelizumabom. Otvoreni produžetak ispitivanja završilo je 1155 pacijenata, čime je ostvareno približno 10 godina kontinuiranog lečenja okrelizumabom (15 515 pacijent-godine izloženosti) u okviru kontrolisanog perioda i otvorenih produžetaka ispitivanja. Sveukupni bezbednosni profil zapažen tokom kontrolisanog perioda i otvorenih produžetaka ispitivanja i dalje je u skladu s onim zabeleženim tokom kontrolisanog perioda.

U fazi IIIb dodatnog placebom kontrolisanog kliničkog ispitivanja, sa uključenih 1012 pacijenata sa PPMS-om (studija WA40404) koji su primili najmanje jednu dozu ili okrelizumaba (n=506) ili placeba (n=506), identifikovane su neželjene reakcije COVID-19 i pneumonija izazvana bolešću COVID-19 (videti odeljak 4.8, COVID-19 i pneumonija izazvana bolešću COVID-19).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije iz kliničkih ispitivanja i prikupljene spontanim prijavljivanjem navedene su u Tabeli 2 u nastavku. Učestalost neželjenih reakcija zasniva se na kontrolisanom periodu pivotalnih studija kod RMS-a i PPMS-a i na kontrolisanom periodu studije WA40404 kod PPMS-a. Neželjene reakcije su prikazane prema MedDRA klasifikaciji sistema organa i kategorijama učestalosti. Učestalosti se definišu kao veoma često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10), povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100), retko (≥ 1/10000 do < 1/1000) i veoma retko (< 1/10000) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj grupi učestalosti, neželjene reakcije su navedene u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 2: Neželjene reakcije

MedDRA Klasa sistema organa (SOC)	**Veoma često**	**Često**	**Nepoznato**
Infekcije i infestacije	Infekcije gornjeg respiratornog trakta, COVID-19, nazofaringitis, influenca	Sinuzitis, bronhitis, oralni herpes, gastroenteritis, infekcija respiratornog trakta, pneumonija izazvana bolešću COVID-19, virusna infekcija, herpes zoster, konjunktivitis, celulitis	
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Neutropenija	Kasna pojava neutropenije[2]
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Kašalj, katar	
Ispitivanja	Snižene vrednosti imunoglobulina M u krvi	Snižene vrednosti imunoglobulina G u krvi	
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Reakcije na infuziju[1]		

[1]Videti opis odabranih neželjenih reakcija.
[2] Primećeno nakon stavljanja leka u promet

Opis odabranih neželjenih reakcija

Reakcije na infuziju
U ispitivanjima primene kod RMS-a i PPMS-a, simptomi povezani sa reakcijama na infuziju obuhvatali su, ali nisu bili ograničeni na: pruritus, osip, urtikariju, eritem, crvenilo, hipotenziju, pireksiju, zamor, glavobolju, vrtoglavicu, iritaciju u grlu, orofangealni bol, dispneu, faringealni ili laringealni edem, mučninu, tahikardiju. U kontrolisanim ispitivanjima nije bilo reakcija na infuziju sa smrtnim ishodom. Dodatno, nakon stavljanja leka u promet, simptomi reakcije na infuziju uključivali su anafilaksu.

U aktivno kontrolisanim (RMS) kliničkim ispitivanjima, reakcija na infuziju bila je najčešći neželjeni događaj u grupi lečenoj okrelizumabom, uz opštu incidencu od 34,3% u poređenju sa incidencom od 9,9% u interferon beta-1a terapijskoj grupi (placebo infuzija). Incidenca reakcija na infuziju bila je najviša tokom 1. doze, 1. infuzije (27,5%), a tokom vremena se smanjivala na < 10% prilikom 4. doze. Većina reakcija na infuziju u obe terapijske grupe bila je blaga do umerena. Blage odnosno umerene reakcije na infuziju imalo je 21,7% i 10,1% pacijenata lečenih okrelizumabom. Teške reakcije na infuziju je imalo 2,4% pacijenata, a 0,1% doživelo je reakcije na infuziju koje su životno ugrožavajuće.

U pivotalnom placebom kontrolisanom (PPMS) kliničkom ispitivanju, reakcija na infuziju bila je najčešća neželjena reakcija u grupi lečenoj okrelizumabom, uz opštu incidencu od 40,1% u poređenju sa incidencom od 25,5% u placebo grupi. Incidenca reakcija na infuziju bila je najviša tokom 1. doze, 1. infuzije (27,4%), a tokom vremena se smanjivala na < 10% prilikom 4. doze. Veći procenat pacijenata u svakoj grupi imao je reakcije na infuziju tokom prve infuzije svake doze u poređenju sa drugom infuzijom te doze. Većina reakcija na infuziju bila je blaga do umerena. Blage odnosno umerene reakcije na infuziju imalo je 26,7% i 11,9% pacijenata lečenih okrelizumabom, 1,4% je imalo teške reakcije na infuziju. Nije bilo životno ugrožavajućih reakcija na infuziju. Videti odeljak 4.4.

Tokom kontrolisanog perioda i faze otvorenog produžetka pivotalnih kliničkih ispitivanja za RMS i PPMS pacijenti su primili približno 20 doza okrelizumaba. Incidenca reakcija na infuziju smanjila se na < 4% do 4. doze u otvorenom produžetku ispitivanja kod pacijenata sa RMS odnosno na < 5% do 5. doze u otvorenom produžetku ispitivanja kod pacijenata sa PPMS. Kod primene sledećih doza tokom otvorenog produžetka ispitivanja incidenca reakcija na infuziju ostala je niska. Tokom otvorenog produžetka ispitivanja većina reakcija na infuziju bila je blaga.

Alternativna kraća infuzija narednih doza
U studiji (MA30143 podstudiji kraće infuzije) dizajniranoj da se okarakteriše bezbednosni profil kraće (2-časovne) primene okrelizumaba kod pacijenata sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom, incidenca, intenzitet i vrste simptoma reakcija na infuziju bili su u skladu sa onima primećenim kod primene infuzija tokom perioda od 3,5 sata (videti odeljak 5.1). Ukupan broj potrebnih intervencija bio je nizak u obe grupe koje su primale infuziju, međutim, bilo je potrebno više intervencija za zbrinjavanje reakcija na infuziju (usporavanje primene ili privremeni prekid) u grupi koja je primala kraće (2-časovne) infuzije (8,7% pacijenata) u poređenju sa grupom koja je primala 3,5-časovnu infuziju (4,8% pacijenata).

Infekcija
U aktivno kontrolisanim studijama RMS, infekcije su zabeležene kod 58,5% pacijenata koji su primali okrelizumab u poređenju sa 52,5% pacijenata koji su primali interferon beta 1a. Ozbiljne infekcije zabeležene su kod 1,3% pacijenata koji su primali okrelizumab u poređenju sa 2,9% pacijenata koji su primali interferon beta 1a. U placebom kontrolisanoj pivotalnoj studiji PPMS, infekcije su zabeležene kod 72,2% pacijenata koji su primali okrelizumab u poređenju sa 69,9% pacijenata koji su primali placebo. Teške infekcije zabeležene su kod 6,2% pacijenata koji su primali okrelizumab u poređenju sa 6,7% pacijenata koji su primali placebo.

Svi pacijenti su prešli na lečenje okrelizumabom tokom faze otvorenog produžetka u pivotalnim ispitivanjima RMS-a i PPMS-a. Tokom otvorenog produžetka ispitivanja u pivotalnim studijama, kod pacijenata s RMS i PPMS, ukupan rizik od ozbiljnih infekcija nije porastao u odnosu na onaj zabeležen tokom kontrolisanog perioda. Kao što je zabeleženo i tokom kontrolisanog perioda, stopa ozbiljnih infekcija kod pacijenata sa PPMS i dalje je bila viša od one kod pacijenata sa RMS.

U skladu sa prethodnom analizom faktora rizika za ozbiljne infekcije kod drugih autoimunih bolesti osim MS (videti odeljak 4.4), sprovedena je multivarijantna analiza faktora rizika za ozbiljne infekcije na osnovu podataka o približno 10-godišnjoj kumulativnoj izloženosti u kontrolisanom periodu i fazi otvorenog produžetka pivotalnih kliničkih ispitivanja. Faktori rizika za ozbiljne infekcije kod pacijenata sa RMS uključuju prisutnost najmanje jednog komorbiditeta, nedavni klinički relaps i EDSS (engl. *Expanded Disability Status Scale*) rezultat ≥ 6,0. Faktori rizika za ozbiljne infekcije kod pacijenata sa PPMS uključuju indeks telesne mase veći od 25 kg/m^2, prisutnost najmanje dva komorbiditeta, EDSS skor ≥ 6,0 i vrednost IgM-a ispod donje granice normale (engl. *lower limit of normal*, < LLN). Komorbiditeti su između ostalog uključivali, bolesti kardiovaskularnog sistema, bubrežne bolesti, bolesti mokraćnih puteva, prethodne infekcije i depresiju.

Infekcije respiratornog trakta
Procenat infekcija respiratornog trakta bio je veći kod pacijenata lečenih okrelizumabom u poređenju sa interferonom beta 1a i placebom.

U kliničkim ispitivanjima RMS, 39,9% pacijenata lečenih okrelizumabom i 33,2% pacijenata lečenih interferonom beta-1a imalo je infekciju gornjeg respiratornog trakta, a 7,5% pacijenata lečenih okrelizumabom i 5,2% pacijenata lečenih interferonom beta-1a imalo je infekciju donjeg respiratornog trakta.
U pivotalnom kliničkom ispitivanju PPMS, 48,8% pacijenata lečenih okrelizumabom i 42,7% pacijenata koji su primali placebo imalo je infekciju gornjeg respiratornog trakta, a 9,9% pacijenata lečenih okrelizumabom i 9,2% pacijenata koji su primali placebo imalo je infekciju donjeg respiratornog trakta.
Infekcije respiratornog trakta zabeležene kod pacijenata lečenih okrelizumabom bile su pretežno blage do umerene (80-90%).

COVID-19 i pneumonija izazvana bolešću COVID-19
U fazi IIIb placebom kontrolisane studije kod pacijenata sa PPMS-om (studija WA40404), COVID-19 je uočen češće kod pacijenata lečenih okrelizumabom u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo. COVID-19 je uočen kod 16,0% pacijenata lečenih okrelizumabom i kod 11,3% pacijenata koji su primali placebo. Kod pacijenata lečenih okrelizumabom, COVID-19 je bio pretežno blage do umerene težine (14,2%).

Pneumonija izazvana bolešću COVID-19 je češće uočavana kod pacijenata lečenih okrelizumabom u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo. Pneumonija izazvana bolešću COVID-19 je uočena kod 3,2% pacijenata lečenih okrelizumabom i kod 1,8% pacijenata koji su primali placebo. Pneumonija izazvana bolešću COVID-19 pretežno je uočavana kao teška infekcija, koja se pojavila kod 2,6% pacijenata lečenih okrelizumabom i kod 1,6% pacijenata koji su primali placebo. Smrtni ishodi usled pneumonije izazvane bolešću COVID-19 bili su manje česti, javljajući se kod 0,8% pacijenata lečenih okrelizumabom i kod 0,2% pacijenata koji su primali placebo, i bili su povezani sa poznatim faktorima rizika u obe grupe.

Herpes
U aktivno kontrolisanim (RMS) kliničkim ispitivanjima, herpes infekcije bile su češće prijavljene kod pacijenata lečenih okrelizumabom nego kod pacijenata lečenih interferonom-beta-1a, uključujući i herpes zoster (2,1% prema 1,0%), *herpes simplex* (0,7% prema 0,1%) oralni herpes (3,0% prema 2,2%), genitalni herpes (0,1% prema 0%) i infekciju virusom herpesa (0,1% prema 0%). Sve infekcije su bile blage do umerene, izuzev jednog događaja 3. stepena, a pacijenti su se oporavili uz standardnu terapiju.

U pivotalnom placebom kontrolisanom (PPMS) kliničkom ispitivanju, veći procenat pacijenata sa oralnim herpesom (2,7% prema 0,8%) zabeležen je u grupi lečenoj okrelizumabom.

Odstupanja u laboratorijskim vrednostima

Imunoglobulini
Terapija okrelizumabom dovela je do smanjenja ukupne koncentracije imunoglobulina tokom kontrolisanog perioda pivotalnih kliničkih ispitivanja, uglavnom zbog smanjenja IgM.

Podaci iz kontrolisanog perioda i otvorenog produžetka pivotalnih kliničkih ispitivanja ukazuju na povezanost između smanjenja koncentracije IgG (i u manjoj meri IgM ili IgA) i povećane stope ozbiljnih infekcija. Ozbiljnu infekciju tokom perioda u kom je vrednost IgG-a bila < LLN-a imalo je 2,1% pacijenata sa RMS, odnosno 2,3% pacijenata sa PPMS. Razlika u stopi ozbiljnih infekcija između pacijenata kojima je IgG < LLN-a u odnosu na one kojima je IgG ≥ LLN-a nije se sa vremenom povećavala. Vrsta, težina, latencija, trajanje i ishod ozbiljnih infekcija zabeleženih tokom epizoda kada su vrednosti imunoglobulina bile niže od LLN-a bili su u skladu sa sveukupnim ozbiljnim infekcijama zabeleženim kod pacijenata lečenih okrelizumabom tokom kontrolisanog perioda i faze otvorenog produžetka ispitivanja. Tokom 10 godina kontinuiranog lečenja okrelizumabom srednje vrednosti IgG-a kod pacijenata sa RMS i PPMS održale su se iznad LLN-a.

Limfociti
U RMS, smanjenje limfocita manje od donje granice normale zabeleženo je kod 20,7% pacijenata koji su primali okrelizumab u poređenju sa 32,6% pacijenata lečenih interferonom beta-1a. U pivotalnom kliničkom ispitivanju PPMS, smanjenje broja limfocita manje od donje granice normale zabeleženo je kod 26,3% pacijenata koji su primali okrelizumab u poređenju sa 11,7% pacijenata koji su primali placebo.

Većina tih smanjenja zabeležena kod pacijenata lečenih okrelizumabom bila je 1. stepena (<LLN - 800 ćelija/mm^3) i 2. stepena težine (između 500 i 800 ćelija/mm^3). Kod približno 1% pacijenata u grupi koja je primala okrelizumab zabeležena je limfopenija 3. stepena (između 200 i 500 ćelija/mm^3). Limfopenija 4. stepena nije zabeležena (< 200 ćelija/mm^3).

Povećana stopa teških infekcija zabeležena je tokom epizoda potvrđenih smanjenja ukupnog broja limfocita kod pacijenata lečenih okrelizumabom u pivotalnim ispitivanjima. Broj teških infekcija bio je previše mali da bi se izvukli definitivni zaključci.

Neutrofili
U aktivno-kontrolisanom periodu lečenja (RMS), smanjenje broja neutrofila ispod donje granice normale zabeleženo je kod 14,7% pacijenata koji su primali okrelizumab u poređenju sa 40,9% pacijenata lečenih interferonom beta-1a. U placebom kontrolisanom pivotalnom (PPMS) kliničkom ispitivanju, procenat pacijenata sa smanjenim brojem neutrofila bio je veći u grupi pacijenata koji su primali okrelizumab (12,9%) nego u grupi pacijenata koji su primali placebo (10,0%); medju njima je u grupi koja je primala okrelizumab kod većeg procenta pacijenata (4,3%) zabeležena neutropenija Gradusa 2 ili višeg stepena u poređenju sa 1,3% u placebo grupi; kod približno 1% pacijenata u grupi koja je primala okrelizumab zabeležena je neutropenija Gradusa 4 u poređenju sa 0% u placebo grupi.

Većina slučajeva smanjenja broja neutrofila bila je prolazna (zabeleženo samo jednom kod datog pacijenta lečenog okrelizumabom) i bila je 1. (između < LLN i 1500 ćelija/mm^3) i 2. Gradusa (između 1000 i 1500 ćelija/mm^3). Sveukupno, neutropenija 3. ili 4. Gradusa javila se kod približno 1% pacijenata u grupi lečenoj okrelizumabom. Jedan pacijent sa neutropenijom gradusa 3 (između 500 i 1000 ćelija/mm^3) i jedan pacijent sa neutropenijom gradusa 4 (manje od 500 ćelija/mm^3) morali su da primaju specifičnu terapiju stimulišućim faktorom granulocitne loze, a nakon epizode nastavili su da primaju okrelizumab. Neutropenija se može javiti nekoliko meseci nakon primene okrelizumaba (videti odeljak 4.4).

Ostalo
Jedan pacijent koji je primio 2000 mg okrelizumaba preminuo je usled sindroma sistemskog inflamatornog odgovora (engl. *systemic inflamatory response syndrome*, SIRS) nepoznate etiologije, posle pregleda magnetnom rezonancom (MR) 12. nedelja nakon poslednje infuzije; anafilaktoidna reakcija na gadolinijum upotrebljen kao kontrastno sredstvo za magnetnu rezonancu je mogla doprineti sindromu sistemskog inflamatornog odgovora.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Postoje ograničena klinička iskustva sa dozama većim od odobrene doze okrelizumaba. Najveća ispitivana doza do sada kod pacijenata sa MS je 2000 mg, data kao dve intravenske infuzije od 1000 mg u razmaku od 2 nedelje (studija faze II za određivanje doze za RRMS) odnosno doza od 1200 mg primenjena supkutanom injekcijom (studija faze Ib za utvrđivanje doze). Neželjene reakcije na lek bile su u skladu sa bezbednosnim profilom okrelizumaba u pivotalnim kliničkim studijama.

Ne postoji određeni antidot u slučaju predoziranja; treba odmah prekinuti infuziju i posmatrati pacijenta zbog pojave reakcija na infuziju (videti odeljak 4.4).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: imunosupresivna sredstva; monoklonska antitela
ATC šifra: L04AG08

Mehanizam dejstva

Okrelizumab je rekombinantno humanizovano monoklonsko antitelo koje selektivno cilja CD20-eksprimirajuće B-ćelije.

CD20 je površinski ćelijski antigen koji se nalazi na pre-B ćelijama i memorijskim B-ćelijama, ali se ne eksprimira na limfoidnim stem ćelijama i plazma ćelijama.

Precizni mehanizmi putem kojih okrelizumab ostvaruje terapijske kliničke efekte u slučaju MS nisu u potpunosti razjašnjeni, ali pretpostavlja se da obuhvataju imunomodulaciju putem smanjenja broja i funkcije CD20-eksprimirajućih B-ćelija. Nakon vezivanja za površinu ćelije, okrelizumab vrši selektivnu depleciju CD20-eksprimirajućih B-ćelija putem ćelijske fagocitoze zavisne od antitela (ADCP), ćelijske citotoksičnosti zavisne od antitela (ADCC), citotoksičnosti zavisne od komplemenata (CDC) i apoptoze. Očuvani su kapacitet rekonstitucije B-ćelija i prethodno postojeći humoralni imunitet. Osim toga, ne utiče na urođeni imunitet i ukupan broj T-ćelija.

Farmakodinamsko dejstvo

Terapija okrelizumabom vodi do brze deplecije CD19+ B-ćelija u krvi 14 dana nakon terapije (što je prva vremenska tačka za procenu), što je očekivani farmakološki efekat, koji se održava tokom perioda primanja terapije. Što se tiče broja B-ćelija, koristi se CD19, jer prisustvo okrelizumaba ometa prepoznavanje CD20 prilikom analize.

U studijama faze III, između svake doze okrelizumaba, do 5% pacijenata imalo je repleciju B-ćelija (veću od donje granice normale (>LLN) ili od početnih vrednosti) barem u jednom trenutku. Obim i trajanje deplecije B-ćelija bili su konzistentni u ispitivanjima PPMS i RMS.

Najduže vreme praćenja nakon poslednje infuzije (studija faze II WA21493 N=51) ukazuje na to da je medijana vremena do replecije B-ćelija (povratak na početne vrednosti ili donju granicu normale, do čegagod je prvo došlo) bila 72 nedelje (raspon 27–175 nedelja). 90% pacijenata imalo je repleciju B-ćelija i postiglo vrednost donje granice normale ili početnu vrednost za u proseku dve i po godine nakon poslednje infuzije.

Klinička efikasnost i bezbednost

Relapsni oblici multiple skleroze (RMS)
Efikasnost i bezbednost okrelizumaba bila je procenjivana u dva randomizovana, dvostruko slepa, dvostruko maskirana, aktivnim komparatorom kontrolisana klinička ispitivanja (WA21092 i WA21093), identičnog dizajna, kod pacijenata sa relapsnim oblicima MS (u skladu sa *McDonald* kriterijumima iz 2010) i dokazima o aktivnosti bolesti (definisane kliničkim karakteristikama ili karakteristikama koje se javljaju na snimcima) u prethodne dve godine. Dizajn studije i osnovne karakteristike studijske populacije navedene su u Tabeli 3.

Demografske i karakteristike na uključenju bile su ujednačene u obe terapijske grupe. Pacijentima koji su primali okrelizumab (grupa A) primenjivano je 600 mg svakih 6 meseci (1. doza u vidu 2 intravenske infuzije od po 300 mg, u razmaku od dve nedelje, a naredne doze davane su u vidu jedne intravenske infuzije od 600 mg). Pacijentima u grupi B primenjen je interferon beta-1a 44 mikrograma putem supkutane injekcije 3 puta nedeljno.

Tabela 3: Dizajn studije, demografske i osnovne karakteristike

	1. studija		**2. studija**	
Naziv studije	**WA21092 (OPERA I) (n=821)**		**WA21093 (OPERA II) (n=835)**	
Dizajn studije				
Studijska populacija	Pacijenti sa relapsnim oblicima MS			
Anamneza bolesti na skriningu	Najmanje dva relapsa u prethodne dve godine ili jedan relaps u prethodnoj godini; EDSS* između 0 i 5,5, uključujući i te granične vrednosti			
Trajanje studije	2 godine			
Terapijske grupe	Grupa A: okrelizumab 600 mg Grupa B: interferon beta-1a 44 mikrograma s.c. (INF)			
Karakteristike na uključenju	okrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mikrograma (n=411)	okrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 mikrograma (n=418)
Prosečna starost (godine)	37,1	36,9	37,2	37,4
Raspon starosti (godina) pri uključivanju u studiju	18-56	18-55	18-55	18-55
Pol (% muškaraca/% žena)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Srednja vrednost/medijana trajanja bolesti od postavljanja dijagnoze (godine)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Pacijenti koji ranije nisu primali DMT (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Srednji broj relapsa u protekloj godini	1,31	1,33	1,32	1,34
Procenat pacijenata sa Gd uvećavajućim T1 lezijama	42,5	38,1	39,0	41,4
Srednja vrednost EDSS*	2,82	2,71	2,73	2,79

* Proširena skala statusa invaliditeta (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS)
** Pacijenti koji nisu lečeni nijednom terapijom koja modifikuje tok bolesti (engl. *disease-modifying therapy*, DMT) u periodu od 2 godine pre randomizacije.

Ključni rezultati kliničke efikasnosti i efikasnosti na MR prikazani su u tabeli 4 i na Slici 1.

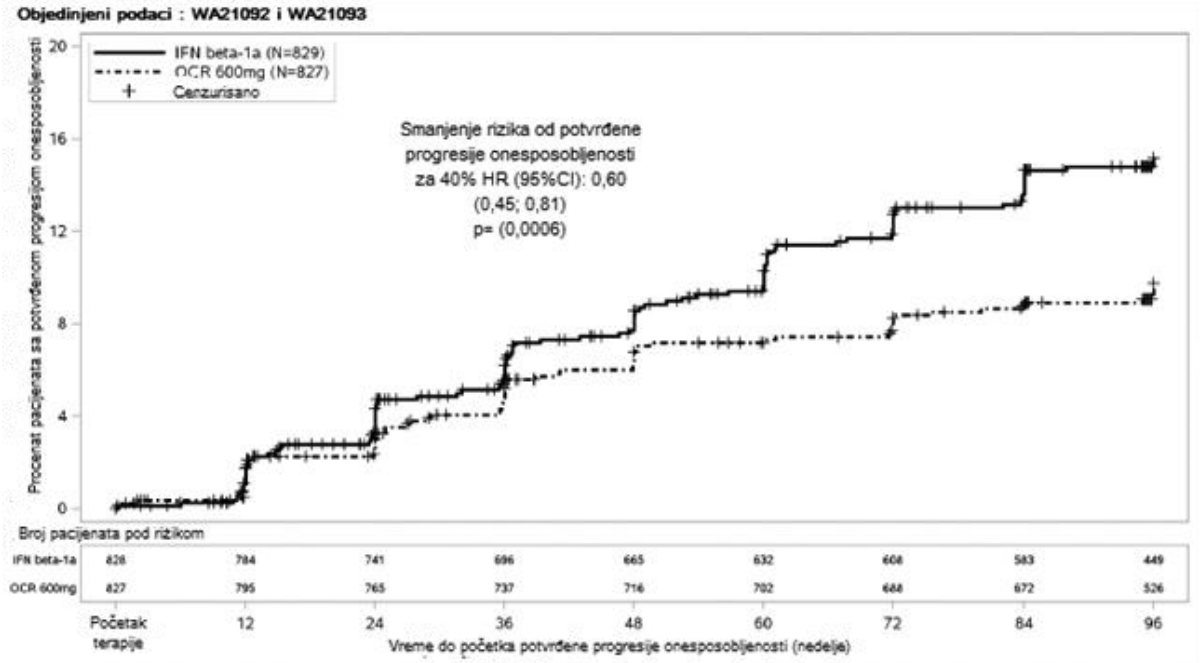
Rezultati ovih studija pokazuju da je okrelizumab značajno suprimirao relapse, supkliničku aktivnost bolesti izmerenu na magnetnoj rezonanci i progresiju bolesti, u poređenju sa supkutano primenjenim interferonom beta-1a 44 mikrograma.

Tabela 4: Ključni klinički i MR parametri praćenja efikasnosti iz studija WA21092 i WA21093 (RMS)

Parametri praćenja	1. studija: WA21092 (OPERA I)		2. studija: WA21093 (OPERA II)	
	okrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mikrograma (n=411)	okrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 mikrograma (n=418)
Klinički parametar praćenja				
Stopa relapsa na godišnjem nivou (ARR) (primarni parametar praćenja) [8]	0,156	0,292	0,155	0,290
Relativno smanjenje	46 % (p < 0,0001)		47 % (p < 0,0001)	
Procenat pacijenata sa potvrđenom progresijom onesposobljenosti u 12. nedelji[3]	9,8% okrelizumab *vs* 15,2% IFN 40% (p=0,0006)[7]			
Smanjenje rizika (objedinjena analiza[1]) Smanjenje rizika (pojedinačne studije[2])	43 % (p=0,0139)[7]		37 % (p=0,0169)[7]	
Procenat pacijenata sa potvrđenom progresijom onesposobljenosti (engl. *Confirmed Disability Progression*, CDP) u 24. nedelji[3]	7,6% okrelizumab *vs* 12,0% IFN 40% (p=0,0025)[7]			
Smanjenje rizika (objedinjena analiza[1]) Smanjenje rizika (pojedinačne studije[2])	43 % (p=0,0278)[7]		37 % (p=0,0370)[7]	
Procenat pacijenata sa potvrđenim poboljšanjem onesposobljenosti nakon najmanje 12 nedelja[4]	20,7% okrelizumab *vs* 15,6% IFN			
Relativno povećanje (objedinjena analiza[1])	33% (p=0,0194)			
Relativno povećanje (pojedinačne studije[2])	61% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
Procenat pacijenata bez relapsa nakon 96 nedelja[2]	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
	(p < 0,0001)		(p < 0,0001)	
Procenat pacijenata kod kojih nema dokaza o aktivnosti bolesti (NEDA)[5]	48%	29%	48%	25%
Relativno povećanje[2]	64% (p < 0,0001)		89% (p < 0,0001)	
MR parametar praćenja				
Srednji broj T1 Gd-prebojavajućih lezija po MR snimku	0,016	0,286	0,021	0,416
Relativno smanjenje	94% (p < 0,0001)		95% (p < 0,0001)	
Srednji broj novih odnosno povećanih T2 hiperintenznih lezija po MR snimku	0,323	1,413	0,325	1,904
Relativno smanjenje	77% (p < 0,0001)		83% (p < 0,0001)	
Procentualna promena u zapremini mozga od 24. do 96. nedelje	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Relativno smanjenje gubitka zapremine mozga	22,8% (p=0,0042)[6]		14,9% (p=0,0900)	

[1] Prospektivno objedinjeni podaci iz 1. i 2. studije
[2] Nekonfirmatorna analiza p-vrednosti; nije deo unapred određene hijerarhije testiranja
[3] CDP se definiše kao povećanje od ≥ 1,0 poena od početnog skora proširene skale statusa invaliditeta (EDSS) za pacijente sa početnim skorom od 5,5 ili manje, ili ≥ 0,5 kada je početni skor > 5,5, *Kaplan-Meier* procene u 96. nedelji
[4] Definiše se kao smanjenje od ≥ 1,0 poena od početnog skora EDSS za pacijente sa početnim skorom EDSS ≥ 2 i ≤ 5,5, ili ≥ 0,5 kada je početni skor > 5,5. Pacijenti sa početnim skorom manjim od 2 nisu obuhvaćeni analizom.
[5] Izostanak dokaza aktivnosti bolesti (engl. *No Evidence of Disease Activity*, NEDA) definisano kao odsustvo relapsa definisanih protokolom, potvrđena progresija onesposobljenosti (CDP) tokom 12. nedelje, i svaka aktivnost na MR (bilo Gd-prebojavajuće T1 lezije, ili nove ili uvećavajuće T2 lezije) tokom kompletnog lečenja u trajanju od 96 nedelja. Eksploratorni rezultat na osnovu kompletne ITT populacije.
[6] Nekonfirmatorna p-vrednost; hijerarhijski postupak testiranja prekinut pre postizanja parametra praćenja.
[7] *Log-rank* test
[8] Potvrđeni relapsi (praćeni klinički značajnom promenom EDSS rezultata)

Slika 1: *Kaplan-Meier-ov* grafikon vremena do početka potvrđene progresije onesposobljenosti koja traje neprekidno najmanje 12 nedelja sa inicijalnim događajem neurološkog pogoršanja do koga dolazi tokom dvostruko slepog perioda davanja terapije (objedinjena ITT populacija iz WA21092 i WA21093)*



*Unapred definisana objedinjena analiza WA21092 i WA21093

Rezultati unapred definisanih objedinjenih analiza vremena do CDP koja se održala najmanje 12 nedelja (smanjenje rizika za okrelizumab od 40% u poređenju sa interferonom beta-1a (p=0,0006) bili su izrazito konzistentni sa rezultatima koji su se održali tokom najmanje 24 nedelje (smanjenje rizika od 40% za okrelizumab u poređenju sa interferonom beta-1a, p=0,0025).

U studije su uključivani pacijenti sa aktivnom bolešću. Time su obuhvaćeni pacijenti sa aktivnom bolešću, koji ranije nisu primali terapiju, i oni koji su prethodno lečeni, ali nisu adekvatno odgovorili i na terapiju, prema kliničkim karakteristikama ili karakteristikama sa snimaka. Analiza populacija pacijenata sa različitim početnim nivoima aktivnosti bolesti, uključujući aktivnu i veoma aktivnu bolest, pokazala je da je efikasnost okrelizumaba u pogledu ARR i CDP u 12. nedelji u skladu sa opštom populacijom.

Primarno progresivna multipla skleroza (PPMS)
Efikasnost i bezbednost okrelizumaba bile su takođe procenjivane u randomizovanom, dvostruko slepom, placebom kontrolisanom kliničkom ispitivanju pacijenata sa primarnom progresivnom MS

(Studija WA25046) koji su bili u ranom toku bolesti prema glavnim kriterijumima za uključivanje, tj. starosti od 18 do 55 godina, uključujući i te dve granične vrednosti; EDSS na skriningu od 3,0 do 6,5 poena; trajanjem bolesti od početka simptoma MS manjim od 10 godina kod pacijenata sa EDSS pri skriningu ≤ 5,0 ili manjim od 15 godina kod pacijenata sa EDSS pri skriningu > 5,0. Što se tiče aktivnosti bolesti, karakteristike uobičajene za inflamatornu aktivnost, čak i kod progresivne MS, mogu biti povezane sa postupcima snimanja (tj. T1 Gd-prebojavajuće lezije odnosno aktivne [nove ili povećane] T2 lezije). Dokaze sa magnetne rezonance treba iskoristiti za potvrđivanje inflamatorne aktivnosti kod svih pacijenata. Pacijenti stariji od 55 godina nisu proučavani. Dizajn studije i osnovne karakteristike studijske populacije navedene su u tabeli 5.

Demografske i karakteristike na uključenju bile su ujednačene u obe terapijske grupe. Na snimku magnetne rezonance glave karakteristike koje su ukazivale na inflamatornu aktivnost bile su ili prisustvo T1 Gd prebojavajućih ili T2 lezije.

Tokom studije faze III za PPMS, pacijenti su primali 600 mg okrelizumaba svakih 6 meseci u vidu dve infuzije od 300 mg, date u razmaku od dve nedelje, tokom čitavog perioda lečenja. Infuzije od 600 mg za RMS i infuzije od 2 x 300 mg za PPMS pokazale su konzistentne farmakokinetičke/farmakodinamske profile. Profili reakcija na infuziju po infuziji takođe su bili slični, nezavisno od toga da li je doza od 600 mg davana kao jedna infuzija od 600 mg ili kao dve infuzije od po 300 mg u razmaku od 2 nedelje (videti odeljke 4.8 i 5.2), ali zbog više primenjenih infuzija u režimu 2 x 300 mg, ukupan broj reakcija na infuziju bio je veći. Zato se nakon 1. doze preporučuje davanje okrelizumaba u jednoj infuziji od 600 mg (videti odeljak 4.2) kako bi se smanjio ukupan broj infuzija (uz istovremeno izlaganje profilaktičkom metilprednizolonu i jednom antihistaminiku) i pratećih reakcija na infuziju.

Tabela 5: Dizajn studije, demografske i karakteristike na uključenju za studiju WA25046.

Naziv studije	**Studija WA25046 ORATORIO (n=732)**	
Dizajn studije		
Studijska populacija	Pacijenti sa primarno progresivnim oblikom MS	
Trajanje studije	Na osnovu događaja (*najmanje 120 nedelja i 253 potvrđena događaja progresije onesposobljenosti)* *(Medijana praćenja vremena: okrelizumab 3,0 god., Placebo 2,8 god.*	
Anamneza bolesti na skriningu	Uzrast 18-55 godina, EDSS od 3,0 do 6,5	
Terapijske grupe	Grupa A: okrelizumab 600 mg Grupa B: Placebo, u randomizaciji 2:1	
Karakteristike na uključenju	okrelizumab 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Prosečna starost (godine)	44,7	44,4
Raspon starosti (godina) pri uključivanju u studiju	20–56	18–56
Pol (% muškaraca/% žena)	51,4/48,6	49,2/50,8
Srednja vrednost/medijana trajanja bolesti od postavljanja dijagnoze PPMS (godine)	2,9/1,6	2,8/1,3
Srednja vrednost EDSS	4,7	4,7

Ključni rezultati kliničke efikasnosti i efikasnosti na MR prikazani su u tabeli 6 i na slici 2.

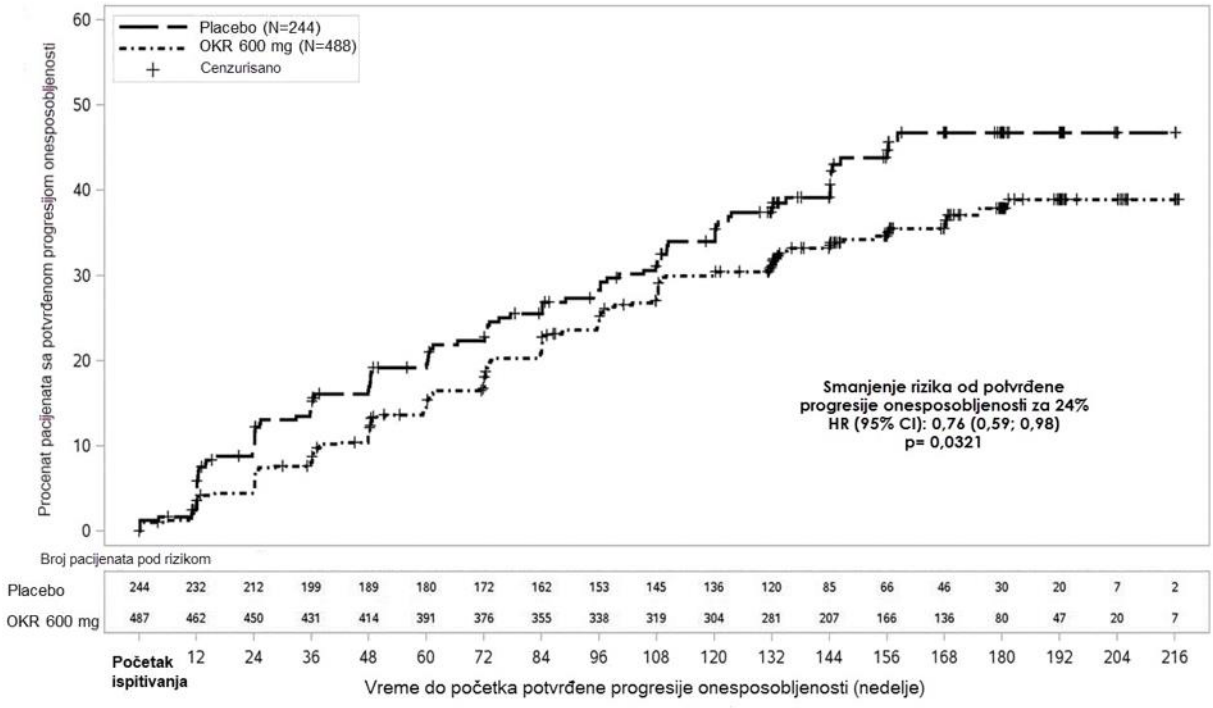
Rezultati ove studije pokazuju da okrelizumab znatno odlaže progresiju bolesti i smanjuje pogoršanje brzine hodanja u poređenju sa placebom.

Tabela 6: Ključni klinički i MR parametri praćenja efikasnosti iz studije WA25046 (PPMS)

	3. studija	
Parametri praćenja	**WA25046 (Oratorio)**	
	okrelizumab 600 mg (n=488)	placebo (n=244)
Klinički parametri praćenja		
Primarni parametar praćenja efikasnosti	30,2%	34,0%
Procenat pacijenata sa potvrđenom progresijom onesposobljenosti u 12. nedelji[1] (primarni parametar praćenja)	24% (p=0,0321)	
Smanjenje rizika		
Procenat pacijenata sa potvrđenom progresijom onesposobljenosti u 24. nedelji[1]	28,3%	32,7%
Smanjenje rizika	25% (p=0,0365)	
Procentualna promena u testu hoda na određenu udaljenost (engl. *Timed 25-Foot Walk*) do 120. nedelje	38,9	55,1
Relativno smanjenje stope progresije vremena hodanja	29,4% (p=0,0404)	
MR parametri praćenja		
Procentualna promena u zapremini hiperintenzivnih T2 lezija, od uključenja do 120. nedelje	-3,4	7,4
	(p < 0,0001)	
Procentualna promena u zapremini mozga od 24. do 120. nedelje	-0,902	-1,093
Relativno smanjenje gubitka zapremine mozga	17,5% (p=0,0206)	

[1] Definiše se kao povećanje od ≥ 1,0 poena od početnog skora proširene skale statusa invaliditeta (EDSS) za pacijente sa početnim skorom od 5,5 ili manje, ili ≥ 0,5 kada je početni skor > 5,5, *Kaplan-Meier*-ove procene u 120. nedelji

Slika 2: *Kaplan-Meier*-ov grafikon vremena do početka potvrđene progresije onesposobljenosti koja se održava najmanje 12 nedelja sa inicijalnim događajem neurološkog pogoršanja do koga dolazi tokom dvostruko slepog perioda terapije (ITT populacija iz WA25046)*



Svi pacijenti u ovoj analizi bili su praćeni najmanje 120 nedelja. Primarna analiza zasniva se na svim prikupljenim događajima.

Unapred definisana analiza podgrupa koja se odnosi na primarni parametar praćenja ukazuje na to da pacijenti koji su mlađi ili koji imaju T1 Gd prebojavajuće lezije na uključenju imaju veću korist od terapije u odnosu na pacijente koji su stariji ili koji nemaju T1 Gd prebojavajuće lezije (≤ 45 godina: HR 0,64 [0,45, 0,92], >45 godina: HR 0,88 [0,62, 1,26]; sa T1 Gd prebojavajućim lezijama na uključenju: HR 0,65 [0,40-1,06]; bez T1 Gd prebojavajućih lezija na uključenju: HR 0,84 [0,62-1,13]). Osim toga, *post-hoc* analize ukazuju na to da je kod mlađih pacijenata sa T1 Gd prebojavajućim lezijama na uključenju postojao bolji terapijski efekat (≤ 45 godina: HR 0,52 [0,27-1,00]; ≤ 46 godina [medijana starosti u studiji WA25046]; HR 0,48 [0,25-0,92]; <51 godine: HR 0,53 [0,31-0,89]).

Sprovedene su i *post-hoc* analize u produženom kontrolisanom periodu, koji uključuje period dvostruko slepog lečenja i približno 9 dodatnih meseci kontrolisanog praćenja pre ulaska u otvoreni produžetak studije ili do prekida primene ispitivane terapije. U 144. nedelji udeo pacijenata sa potvrđenom progresijom onesposobljenosti nakon 24. nedelje uz EDSS ≥ 7,0 (vreme do zavisnosti od invalidskih kolica) iznosio je 9,1% u grupi koja je primala placebo i 4,8% u grupi lečenoj okrelizumabom, što ukazuje na smanjenje rizika za zavisnost od invalidskih kolica za 47% (HR: 0,53 [0,31; 0,92]) tokom produženog kontrolisanog perioda. Budući da su dobijeni rezultati bili eksploracijske prirode i uključivali podatke nakon otkrivanja slepe šifre lečenja (engl. *unblinding*), treba ih tumačiti uz oprez.

Podstudija infuzije kraćeg vremena primene
Bezbednost infuzije okrelizumaba kraćeg (2-časovne) vremena primene procenjivana je u prospektivnoj, multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj, kontrolisanoj, sa paralelnim grupama podstudiji studije MA30143 (Ensemble), kod pacijenata sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom koji nisu bili prethodno lečeni drugim lekovima koji modifikuju tok bolesti. Prva doza je primenjena kao dve infuzije od 300 mg (ukupno 600 mg) u razmaku od 14 dana. Pacijenti su od druge doze nadalje (2. - 6. doza) randomizovani u odnosu 1:1 ili u grupu koja je primala konvencionalne infuzije okrelizumaba tokom perioda od približno 3,5 sata na svake 24 nedelje ili u grupu koja je primala infuzije okrelizumaba kraćeg vremena primene tokom perioda od približno 2 sata na svake 24 nedelje. Randomizacija je bila stratifikovana prema regiji i dozi pri kojoj su pacijenti prvobitno randomizovani.

Primarni parametar praćenja bio je udeo pacijenata sa reakcijama na infuziju koje su nastupile tokom primene ili u roku od 24 sata od prve infuzije primenjene nakon randomizacije. Primarna analiza sprovedena je nakon što je randomizovano 580 pacijenata. Udeo pacijenata sa reakcijama na infuziju koje su nastupile tokom ili u roku od 24 sata od prve infuzije primenjene nakon randomizacije iznosio je 24,6% u grupi koja je primala infuzije kraćeg vremena primene u poređenju sa 23,1% u grupi koja je primala konvencionalne infuzije. Razlika između stratifikovanih grupa bila je slična. Sveukupno, kod svih doza primenjenih nakon randomizacije većina reakcija na infuziju su bile blage ili umerene i samo dve reakcije na infuziju su bile teške po intenzitetu, sa po jednom teškom reakcijom na infuziju u svakoj grupi. Nije bilo opasnih po život, smrtonosnih niti ozbiljnih reakcija na infuziju.

Imunogenost

Pacijenti u ispitivanjima MS (WA21092, WA21093 i WA25046) bili su testirani u više navrata (na početku i svakih 6 meseci nakon terapije tokom trajanja ispitivanja) na antitela na lek (ADAs). Od 1311 pacijenata lečenih okrelizumabom, 12 (oko 1%) bilo je pozitivno na ADA koja se javljaju zbog terapije, a dvoje od njih je bilo pozitivno na neutrališuća antitela. Uticaj ADA koja se javljaju zbog terapije na bezbednost i efikasnost ne može se proceniti s obzirom na nisku incidencu ADA koja se povezuju sa okrelizumabom.

Imunizacija

U randomizovanoj studiji otvorenog tipa, pacijenti sa RMS-om (N=102), procenat pacijenata sa pozitivnim odgovorom na tetanusnu vakcinu 8 nedelja nakon vakcinacije bio je 23,9% u grupi

pacijenata lečenih okrelizumabom u poređenju sa 54,5% u kontrolnoj grupi (bez terapije koja modifikuje tok bolesti izuzev interferona beta). Geometrijske srednje vrednosti titra specifičnih antitela anti-tetanusnog toksoida 8 nedelja nakon vakcinacije bile su 3,73 i 9,81 i.j./mL, redom. Pozitivan odgovor na ≥5 serotipova kod 23-PPV četvrte nedelje nakon vakcinacije bio je 71,6% u grupi okrelizumaba i 100% u kontrolnoj grupi. Kod pacijenata lečenih okrelizumabom, buster vakcina (13-PCV) data 4 nedelje nakon 23-PPV nije značajno pojačala odgovor na 12 serotipova u poređenju sa 23-PPV. Procenat pacijenata sa seroprotektivnim titrima protiv pet sojeva gripa varirao je od 20,0-60,0% i 16,7-43,8% pre vakcinacije a 4 nedelje nakon vakcinacije varirao je 55,6-80,0% kod pacijenata lečenih okrelizumabom i 75,0-97,0% u kontrolnoj grupi. Videti odeljke 4.4 i 4.5.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja okrelizumaba u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u terapiji multiple skleroze. Videti odeljak 4.2 radi informacija o pedijatrijskoj primeni.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika okrelizumaba u MS studijama opisana je dvokompartmanskim modelom sa klirensom zavisnim od vremena, i sa farmakokinetičkim parametrima svojstvenim IgG1 monoklonskom antitelu. Ukupna izloženost (površina ispod krive tokom intervala doziranja od 24 nedelje) bila je identična u studijama PPMS sa 2 x 300 mg i RMS sa 1 x 600 mg, kao što je i očekivano, jer je primenjena identična doza. Površine ispod krive (PIKτ) nakon 4. doze 600 mg okrelizumaba bila je 3510 mikrograma/mL•dnevno, a srednja maksimalna koncentracija (C_{max}) bila je 212 mikorgrama/mL kod RMS (infuzija od 600 mg) i 141 mikrograma/mL kod PPMS (infuzije od 300 mg).

Resorpcija
Okrelizumab se daje kao intravenska infuzija.

Distribucija
Farmakokinetička procena populacije u pogledu centralne zapremine distribucije bila je 2,78 L. Periferna zapremina i klirens u okviru kompartmana procenjeni su na 2,68 L i 0,294 L na dan.

Biotransformacija
Metabolizam okrelizumaba nije direktno proučen, jer se antitela izlučuju uglavnom putem katabolizma (tj. razgradnjom na peptide i aminokiseline).

Eliminacija
Konstantan klirens procenjen je na 0,17 L na dan, a početni vremenski zavisni klirens na 0,0489 L na dan, koji je opadao uz poluvreme eliminacije od 33 nedelje. Terminalno poluvreme eliminacije okrelizumaba iznosilo je 26 dana.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija
Nisu sprovođene studije kojima bi se ispitala farmakokinetika okrelizumaba kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Starije osobe
Ne postoje posebne farmakokinetske studije okrelizumaba kod pacijenata ≥ 55 godina zbog ograničenog kliničkog iskustva (videti odeljak 4.2).

Oštećena funkcija bubrega
Nije obavljena nijedna zvanična farmakokinetička studija. Pacijenti sa blago oštećenom funkcijom bubrega uključivani su u klinička ispitivanja i nije zabeležena nikakva promena u farmakokinetici

okrelizumaba kod tih pacijenata. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za pacijente sa umereno do teško oštećenom funkcijom bubrega.

Oštećena funkcija jetre
Nije obavljena nijedna zvanična farmakokinetička studija. Pacijenti sa blago oštećenom funkcijom jetre uključivani su u klinička ispitivanja i nije zabeležena nikakva promena u farmakokinetici kod tih pacijenata. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za pacijente sa umereno do teško oštećenom funkcijom jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i embrio-fetalnog razvoja. Sa okrelizumabom nisu sprovođene ni studije karcinogenosti, ni studije mutagenosti.

U dve studije prenatalnog i postnatalnog razvoja kod cinomolgus majmuna, primena okrelizumaba od 20. dana gestacije pa najmanje do porođaja povezuje se sa glomerulopatijom, formiranjem limfoidnog folikula u koštanoj srži, limfoplazmacitnim zapaljenjem bubrega i smanjenjem mase testisa kod potomaka. Maternalne doze primenjene u ovim studijama dovele su do maksimalnih srednjih koncentracija u serumu (C_{max}) koje su bile 4,5 do 21 put iznad onih očekivanih u kliničkom okruženju.

Zabeleženo je pet slučajeva neonatalne smrti, jedan pripisan slabosti zbog prevremenog rođenja praćenog oportunističkom bakterijskom infekcijom, jedan zbog infektivnog meningoencefalitisa koji je zahvatio cerebelum novorođenčeta zbog toga što je majka imala aktivnu bakterijsku infekciju (mastitis) i tri sa dokazima žutice i oštećenja jetre, sa sumnjom na virusnu etiologiju, moguće poliomavirus. Na tok ovih pet potvrđenih ili suspektnih infekcija mogla je potencijalno da utiče deplecija B-ćelija. Porod ženki izloženih okrelizumabu imao je depletirane B-ćelije tokom postnatalne faze.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-acetat, trihidrat (E 262)
Sirćetna kiselina, glacijalna
Trehaloza, dihidrat
Polisorbat 20 (E 432)
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim onih koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Neotvorena bočica
2 godine.

Razblažen rastvor za intravensku infuziju
Dokazana je hemijska i fizička stabilnost tokom 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C i nakon toga tokom 8 sati na sobnoj temperaturi.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, pripremljeni rastvor za infuziju treba odmah upotrebiti. Ukoliko se ne upotrebi odmah, rok upotrebe i uslovi čuvanja su odgovornost korisnika i ne bi trebalo da budu duži od

24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C i nakon toga 8 sati na sobnoj temperaturi, osim ukoliko je razblaženje izvršeno u kontrolisanim i potvrđenim aseptičnim uslovima.

U slučaju da se intravenska infuzija ne može završiti istog dana, preostali rastvor treba baciti.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).
Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u spoljašnjem pakovanju (kartonska kutija) radi zaštite od svetlosti.
Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica (bezbojno staklo tip I) koja sadrži 10 mL koncentrata za rastvor za infuziju.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Uputstva za razblaživanje
Lek treba da pripremi zdravstveni radnik primenom aseptične tehnike. Ne mućkati bočicu. Za pripremu razblaženog rastvora za infuziju treba koristiti sterilnu iglu i špric.

Lek je namenjen isključivo za jednokratnu upotrebu.

Ne koristite koncentrat ukoliko je obezbojen ili ukoliko sadrži strane čestice (videti odeljak 3).

Lek se mora razblažiti pre primene. Rastvori za intravensku primenu pripremaju se razblaživanjem koncentrata u kesi za infuziju koja sadrži rastvor izotoničnog natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) za infuziju (300 mg/250 mL ili 600 mg/500 mL), do konačne koncentracije okrelizumaba od približno 1,2 mg/mL.

Nisu zabeležene inkompatibilnosti između ovog leka i kesa od polivinil hlorida (PVC) ili poliolefina (PO) i setova za intravensku primenu.

Razblažen rastvor za infuziju mora se dati putem seta za infuziju koji ima ugrađen linijski (engl. *in-line*) filter sa porama veličine od 0,2 ili 0,22 mikrona.

Pre početka intravenske infuzije sadržaj kese treba da bude na sobnoj temperaturi.

Uklanjanje
Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb
Vršac

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000457819 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 18.01.2019.
Datum obnove dozvole: 18.01.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2026.