

# WINDS OF COVID-19, VACCINES, & MS CHANGE THE ISRAELI EXPERIENCE

*From theory to Practice*

▼ Produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Szczegółowe informacje jak zgłaszać działania niepożądane znajdują się na końcu materiału.

**Prof. dr hab. med. Alina Kułakowska**

Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

## COVID-19, szczepienia przeciwko SARS-CoV-2 i stwardnienie rozsiane – doświadczenia Izraela

W dniu 05.04.2021 r. odbył się webinar „Winds of change. From theory to practice” poświęcony doświadczeniom izraelskim dotyczącym przebiegu infekcji SARS-CoV-2 i szczepień przeciwko temu patogenowi u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (SM).

Głównym prelegentem szkolenia był prof. Dimitrios Karussis - prezes Izraelskiego Towarzystwa Neuroimmunologicznego i dyrektor Hadassah MS Center w Jerozolimie (Izrael). Po prezentacji prof. Karussisa, do dyskusji dołączył prof. Amit Bar-Or z University of Pennsylvania (USA).

Na początku spotkania prof. Karussis przedstawił, nurtujące zarówno neurologów jak i chorych na SM, pytania związane z pandemią SARS-CoV-2, dotyczące częstości występowania i przebiegu klinicznego infekcji SARS-CoV-2 u pacjentów z SM, bezpieczeństwa szczepień przeciwko SARS-CoV-2 w tej grupie chorych oraz wpływu terapii modyfikujących przebieg SM (disease modifying therapy; DMT) na skuteczność szczepień. Zaprezentował różne możliwe mechanizmy działania szczepionek, poczynając od wirusowych (wirusy osłabione lub inaktywowane), wektorowych (wektory replikujące się lub niereplikujące się), poprzez szczepionki zawierające kwasy nukleinowe (DNA lub mRNA) i białka.

W Izraelu i w USA stosowana jest przede wszystkim szczepionka mRNA Pfizer - BioNTech, ponadto w USA podaje się również szczepionkę wektorową firmy Johnson & Johnson. W obu krajach nie jest stosowana wektorowa szczepionka Oxford - Astra Zeneca. Aktualnie na świecie ponad 50 szczepionek, o różnych mechanizmach działania, przeciwko SARS-CoV-2 jest w fazie badań klinicznych, a ponad 160 w fazie badań przedklinicznych.



**Dimitrios Karussis, MD, PhD**

President of the Israeli Neuroimmunological society, Director of the Hadassah MS Center, Jerusalem, Israel



**Amit Bar-Or, MD, FRCP**  
University of Pennsylvania, USA

## Mechanizm działania szczepionki mRNA

Podanie szczepionki mRNA skutkuje wytwarzaniem przeciwciał wiążących antygen, z których część posiadająca działanie neutralizujące i zapobiega wnikaniu wirusa do komórki.

- Poziom immunoglobuliny G (IgG) po podaniu **1. dawki szczepionki** wzrasta stopniowo, osiągając szczyt po ok. 4 tygodniach od podania i następnie zaczyna dość szybko się obniżać.
- Podanie **2. dawki** szczepionki prowadzi natomiast do ponownego szybkiego wzrostu poziomu IgG, w krótkim czasie (<7 dni), którego obniżanie się jest już znacznie wolniejsze.
- Wydaje się, że w przypadku ozdrowieńców wystarczające dla zapewnienia odporności jest podanie jednej, przypominającej dawki szczepionki.

Szczepienia, oprócz aktywowania mechanizmów odporności humoralnej (przede wszystkim wspomniane przeciwciała neutralizujące, ale też eliminacja zainfekowanych komórek na drodze cytotoksyczności zależnej od przeciwciał, zależnej od przeciwciał aktywacji dopełniacza i zależnej od przeciwciał fagocytozy), prowadzą też do aktywacji mechanizmów odporności komórkowej. Limfocyty T, niszcząc zainfekowane komórki i ograniczając replikację wirusa, kontrolują i „wygaszają” toczącą się infekcję.

Odpowiedź organizmu na szczepienie jest zależna od wielu czynników, jednym z nich jest wiek pacjenta. Starzenie się układu immunologicznego (ang. immunosenescence) spowodowane m.in. inwolucją grasicy, spadkiem liczby limfocytów B i T oraz komórek prezentujących antygen, sprawia że osoby starsze są bardziej podatne na infekcje (w tym na infekcje SARS-CoV-2), a jednocześnie słabiej odpowiadają na szczepienia ochronne.

Wykazano, że skuteczność szczepień przeciwko grypie w grupie pacjentów powyżej 60 roku życia wynosi 42%, podczas gdy u osób młodszych waha się od 70% do 90%. Na skutek powszechnie stosowanej, coraz skuteczniejszej DMT długość życia chorych na SM wydłuża się, co zaczyna nabierać znaczenia zarówno w kontekście skuteczności DMT stosowanej u coraz starszych chorych jak też ryzyka infekcji oraz odpowiedzi na szczepienia ochronne w tej grupie pacjentów.

## Wnioski z przeprowadzonych szczepień przeciwko SARs-CoV-2 w Izraelu

Izrael jest krajem, który zdołał do tej pory zaszczepić przeciwko SARs-CoV-2 największy odsetek populacji – do 25 marca 2021 roku było w pełni zaszczepionych 54,2 % obywateli. Wysoki odsetek zaszczepionych przekłada się na zmniejszenie liczby potwierdzonych infekcji SARS-CoV-2 i liczby ciężkich zachorowań na COVID-19.

Szczepienia są generalnie dobrze tolerowane, a najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym ze strony układu nerwowego są parestezje:

**180**

przypadków na **2 768 200**  
pacjentów, którzy otrzymali  
1. dawkę szczepionki

**69**

przypadków na **1 377 827**  
pacjentów po 2. dawce

Po 1. dawce szczepienia zgłoszono też 30 przypadków (30/2 768 200) porażenia nerwu twarzowego typu Bella oraz 29 przypadków (29/2 768 200) innych (niespecyficznych) zaburzeń neurologicznych.

Izraelskie dane RWE (ang. real world evidence) dotyczące skuteczności szczepionki mRNA PfizerBioNTech (BNT162b2) zostały ostatnio opublikowane [1]. Doniesienia są bardzo optymistyczne i wskazują na wysoką skuteczność tej szczepionki (porównywalną do uzyskanej w rejestracyjnym badaniu klinicznym), zarówno w zapobieganiu samej infekcji SARS-CoV-2 (92% skuteczność po podaniu 2. dawki) jak też ciężkiemu przebiegowi klinicznemu COVID-19 (92% skuteczność po podaniu 2. dawki) i hospitalizacji z tego powodu (87% skuteczność po podaniu 2. dawki).

## **Zalecenia Izraelskiego Towarzystwa Neuroimmunologicznego dotyczące szczepienia chorych na SM przeciwko SARs-CoV-2**

Następnie prof. Karussis skoncentrował się na izraelskiej populacji pacjentów z SM. Krótco przedstawił zalecenia Izraelskiego Towarzystwa Neuroimmunologicznego dotyczące szczepienia chorych na SM przeciwko SARs-CoV-2:

- Zalecenia te są generalnie zbieżne z zaleceniami Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego [2], ale odnoszą się tylko do szczepionek mRNA.
- Rekomendują szczepienia przeciwko SARS-CoV-2 w grupie chorych na SM, wskazując jednak na potencjalny wpływ stosowanej DMT na ich skuteczność i w przypadku niektórych DMT zalecając dostosowanie momentu szczepienia do czasu podania leku.
- Zaznaczono jednak, że zachowanie zalecanych odstępów czasowych pomiędzy szczepieniem, a podaniem DMT nie zawsze jest możliwe i w takich sytuacjach przyjęcie szczepienia przeciwko SARS-CoV-2 w momencie gdy jest ono dostępne może być ważniejsze niż jego dostosowanie czasowe do podania DMT - należy jednak liczyć się z ograniczeniem skuteczności takiego szczepienia.

Profesor krótko omówił mechanizmy działania różnych DMT, dzieląc stosowane terapie ze względu na czas trwania i odwracalność ich oddziaływania na układ odpornościowy. Szczególną uwagę zwrócił na terapie deplecyjne, o długotrwałym (miesiące-lata) oddziaływaniu, do których zalicza się: alemtuzumab, kladrybinę okrelizumab i inne leki z grupy anty-CD20 oraz mitoksantron.

## **Doświadczenia jerozolimskiego Hadassah MS Center ze szczepieniem przeciwko SARS-CoV-2 chorych na SM**

Bezpośrednie doświadczenia zlokalizowanego w Jerozolimie Hadassah MS Center dotyczą grupy 450 chorych na SM, 70% z nich zostało już zaszczepionych przeciwko SARS-CoV-2, pozostali oczekują na optymalny czas szczepienia.

- Po szczepieniu nie odnotowano istotnych działań niepożądanych, u niektórych chorych wystąpiły parestezje lub przejściowe pogorszenie objawów choroby zasadniczej.
- Po szczepieniu odnotowano 3 rzuty choroby, w 2 przypadkach wystąpiła demielinizacja w obrębie rdzenia kręgowego prawdopodobnie związana ze szczepieniem.
- W ciągu 2 tygodni po szczepieniu 3 chorych rozwinęło objawy łagodnego COVID-19.
- Nie odnotowano ciężkich przypadków COVID-19 w grupie zaszczepionych pacjentów.

## **Dane od zaszczepionych przeciwko SARS-CoV-2 pacjentów z SM z innych izraelskich ośrodków**

Zgromadzono też dane od zaszczepionych przeciwko SARS-CoV-2 pacjentów z SM z różnych izraelskich ośrodków (po 1. dawce n=311; po 2. dawce n=215) w ramach badania *MS Israel*.

- Najczęstszym działaniem niepożądanym, zgłaszanym przez ponad połowę respondentów, był ból w miejscu podania szczepionki.
- Często zgłaszano także występowanie zmęczenia i bólów głowy.
- Rzuty choroby wystąpiły u 0,8-3,2% zaszczepionych, generalnie były najczęstsze po 2. dawce szczepienia i u młodszych chorych ( $\leq 55$  roku życia).
- Niezależnie od rzutów, obserwowano także przejściowe, ustępujące samoistnie, pogorszenie już występujących objawów SM, które zgłosiło 3,5-7,6 % zaszczepionych.

Respondenci byli głównie leczeni: fumaranem dimetylu (16,1%), okrelizumabem (13,2%) i natalizumabem (12,9%), a 18% respondentów nie otrzymywało żadnej DMT.

Nieco inny rozkład stosowanych DMT stwierdzono w badaniu pacjentów chorujących na SM przeprowadzonym za pomocą aplikacji telefonicznej Belong.Life, w którym wzięło udział 1050 respondentów z całego świata (39% było zaszczepionych), w tym 59 z Izraela (80% było zaszczepionych). Większość uczestników badania otrzymywało okrelizumab: 22% całej grupy i 34% respondentów z Izraela.

- Pacjenci dobrze tolerowali szczepienia przeciwko Sars-CoV-2
- U większości objawy niepożądane nie występowały lub miały łagodne nasilenie.
- Szczepienie skutecznie chroniło też przed zachorowaniem na COVID-19
- W całej grupie (n=1050) infekcję stwierdzono tylko u 0,38% zaszczepionych, w grupie zaszczepionych respondentów z Izraela u 1,79% (byli to głównie chorzy tylko po 1. dawce szczepionki).
- Pacjenci leczeni okrelizumabem również dobrze tolerowali szczepienia, a po szczepieniu infekcja SARS-CoV-2 wystąpiła u 2% z nich.

### **Wieloośrodkowe badanie mające na celu ocenę wytwarzania po szczepieniu przeciwciał skierowanych przeciwko białku kolca wirusa SARS-coV-2 u chorych na SM leczonych różnymi DMT**

Kierowany przez prof. Karussisa Hadassah MS Center uczestniczy w wieloośrodkowym badaniu mającym na celu ocenę wytwarzania po szczepieniu przeciwciał skierowanych przeciwko białku kolca (ang. anti-spike antibodies) wirusa SARS-coV-2 u chorych na SM leczonych różnymi DMT. Wyniki badania są spodziewane wkrótce.

Dotychczas przeprowadzone w ośrodku oznaczenia wskazują, że wytworzyło po szczepieniu przeciwciała: 9 z 17 chorych leczonych okrelizumabem (średnie miano: 521), 4 z 4 chorych leczonych kładrybiną (średnie miano: 8220) i 2 z 3 leczonych fingolimodem (średnie miano: 4351).

Te bardzo wstępne wyniki zdają się pozostawać w zgodzie z wynikami badania III fazy VELOCE study [3], które miało na celu ocenę odpowiedzi na wybrane szczepienia u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM (RRSM) leczonych okrelizumabem:

- Badanie wykazało, że odpowiedź humoralna na szczepienie, wykonane po upływie 12 tygodni od pierwszego podania okrelizumabu, jest obniżona w porównaniu do chorych z RRSM nie leczonych DMT lub leczonych interferonem beta, ale mimo to wydaje się zapewniać efektywną odporność.
- Badanie potwierdziło też uprzednie obserwacje z badania rejestracyjnego leku, że pacjenci leczeni okrelizumabem zachowują odporność humoralną przeciwko antygenom wirusowym i bakteryjnym, nabytą na drodze szczepienia przed rozpoczęciem terapii.



Po zakończeniu prezentacji prof. Karussisa rozpoczęła się dyskusja, w trakcie której prof. Dimitrios Karussis i prof. Amit Bar-Or odpowiadali na pytania uczestników. Prelegenci przyznali, że na wiele pytań ciągle nie znamy odpowiedzi, np. jaki odstęp czasu powinien minąć pomiędzy zachorowaniem na COVID-19, a szczepieniem przeciwko SARS-CoV-2 i jak długo utrzymuje się odporność poszczepienna zarówno w populacji generalnej i u chorych na SM leczonych różnymi DMT. Dyskutowano też na temat optymalnego schematu szczepienia u chorych leczonych deplecyjnymi DMT. Prof. Bar-Or, który aktywnie uczestniczył w badaniu VELOCE [3], odniósł się do odpowiedzi poszczepiennej u chorych leczonych okrelizumabem. Stwierdził, że istnieją doniesienia o wytworzeniu przeciwciał poszczepiennych u pacjentów, którzy otrzymali szczepienie bezpośrednio po podaniu leku. Zwrócił uwagę, że mimo deplecji limfocytów B we krwi obwodowej po podaniu okrelizumabu, limfocyty mogą pozostać w innych tkankach i zapewnić poszczepienną odpowiedź humoralną. Generalnie eksperci stwierdzili, że pacjenci z SM:

- Nie są bardziej narażeni na ciężki przebieg infekcji SARS-CoV-2 niż populacja generalna, a nawet stwierdza się w ich przypadku nieco łżejszy przebieg tej infekcji.
- Odpowiadają też dobrze na szczepienie przeciwko wirusowi SARS-CoV-2, aczkolwiek w przypadku niektórych DMT dobrze jest zachować odpowiednie odstępy pomiędzy podaniem leku a szczepieniem, co może zwiększyć skuteczność szczepienia.
- Dobrze tolerują szczepienia przeciwko SARS-CoV-2, po szczepieniu bardzo rzadko odnotowuje się rzuty choroby i przejściowe, nie wymagające leczenia, pogorszenie objawów neurologicznych SM.

Polskie doświadczenia dotyczące przebiegu infekcji SARS-CoV-2 u chorych na SM leczonych DMT zawarto w publikacji autorstwa Czarnowska A. i wsp. zatytułowanej „The clinical course and outcome of SARS-CoV-2 infection in multiple sclerosis patients treated with disease modifying therapies: the Polish experience”, która została przyjęta do druku w Polish Journal of Neurology and Neurosurgery,

### Piśmiennictwo:

1. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, Hernán MA, Lipsitch M, Reis B, Balicer RD. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021 Feb 24;NEJMoa2101765. doi: 10.1056/NEJMoa2101765. Epub ahead of print. PMID: 33626250; PMCID: PMC7944975.
2. [https://ptneuro.pl/pl/o\\_ptn/aktualnosci/stanowisko\\_dot\\_szczepien\\_przeciwko\\_sars\\_cov\\_2\\_dostepnymi\\_w\\_polsce\\_szczepionkami\\_u\\_pacjentow\\_z\\_sm](https://ptneuro.pl/pl/o_ptn/aktualnosci/stanowisko_dot_szczepien_przeciwko_sars_cov_2_dostepnymi_w_polsce_szczepionkami_u_pacjentow_z_sm)
3. Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C, Evershed J, Fox EJ, Herman A, Manfrini M, McNamara J, Robertson DS, Stokmaier D, Wendt JK, Winthrop KL, Traboulsee A. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: The VELOCE study. *Neurology*. 2020 Oct 6;95(14):e1999–e2008. doi: 10.1212/WNL.0000000000010380. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32727835; PMCID: PMC7843152.

**Ocrevus® (okrelizumab). Skład i postać farmaceutyczna, dawka:** 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Wskazania: leczenie dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, z aktywną chorobą, definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych (RMS); leczenie dorosłych pacjentów z wczesną, pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności oraz cechach radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej (PPMS). **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkę początkową 600 mg podaje się w dwóch oddzielnych wlewach dożylnych 300 mg w odstępie 2 tygodni. Kolejne dawki podaje się jako pojedynczy wlew dożylny podawany co 6 miesięcy. Pierwszą kolejną dawkę 600 mg należy podać sześć miesięcy po pierwszym wlewie dawki początkowej. Pomiedzy kolejnymi dawkami należy zachować odstęp minimum 5 miesięcy. W przypadku pominięcia wlewu, należy go podać tak szybko, jak to możliwe. Pomiedzy dawkami należy zachować odstęp 6 miesięcy (minimum 5 miesięcy). Po rozcieńczeniu Ocrevus jest podawany we wlewie dożylnym przez oddzielną linię infuzyjną. Wlewu nie należy podawać w postaci wstrzyknięcia dożylnego lub bolusa. **Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; trwające aktualnie, czynne zakażenie; pacjenci w stanie ciężkiego obniżenia odporności; znane, aktywne nowotwory złośliwe. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** w celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa oraz numer serii podanego produktu powinny być wyraźnie zapisane w dokumentacji pacjenta. Leczenie produktem leczniczym Ocrevus powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez specjalistów mających doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu stanów neurologicznych, posiadających dostęp do odpowiednich środków medycznych niezbędnych w leczeniu ciężkich reakcji, takich jak ciężkie reakcje związane z wlewem, reakcje nadwrażliwości i (lub) reakcje anafilaktyczne. Przed każdym podaniem leku konieczne jest zastosowanie dwóch rodzajów premedykacji: 100 mg metyloprednizolonu (lub jego odpowiednika) dożylnie, około 30 minut przed każdym podaniem wlewu; lek antyhistaminowy na około 30-60 minut przed każdym podaniem wlewu. Dodatkowo można rozważyć premedykację lekiem przeciwgorączkowym (np. paracetamolem) na około 30-60 minut przed każdym podaniem wlewu. Pacjentów należy monitorować w trakcie podawania wlewu i przez co najmniej jedną godzinę po zakończeniu wlewu. Podawanie leku Ocrevus wiąże się z występowaniem reakcji związanych z wlewem, które mogą być związane z uwalnianiem cytokin i (lub) innych mediatorów reakcji chemicznych. Objawy reakcji związanych z wlewem mogą wystąpić w trakcie każdego podania wlewu, ale częściej zgłaszano je w trakcie pierwszego podania wlewu. Reakcje związane z wlewem mogą wystąpić w ciągu 24 godzin od podania. Reakcje tego typu mogą mieć postać świądu, wysypki, pokrzywki, rumienia, podrażnienia gardła, bólu jamy ustnej i gardła, duszności, obrzęku gardła lub krtani, zaczerwienienia twarzy, hipotensji, gorączki, zmęczenia, bólu głowy, zawrotów głowy, nudności, częstotkurczy i anafilaksji. Może wystąpić reakcja nadwrażliwości (ostra reakcja alergiczna na produkt leczniczy). Reakcja nadwrażliwości może rozwinąć się w trakcie każdego podania wlewu, chociaż zazwyczaj nie występuje w trakcie pierwszego podania wlewu. Jeżeli w trakcie kolejnych podań wystąpią objawy cięższe niż poprzednio lub jeśli wystąpią nowe ciężkie objawy, należy założyć podejrzenie wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Nie należy stosować leczenia u pacjentów ze znaną nadwrażliwością IgE-zależną na okrelizumab. Podawanie leku Ocrevus musi być opóźnione u pacjentów z aktywnym zakażeniem do czasu ustąpienia tego zakażenia. Zaleca się ocenę stanu układu immunologicznego pacjenta przed podaniem produktu leczniczego, ponieważ pacjenci z ciężkim obniżeniem odporności (np. z limfopenią, neutropenią, hipogammaglobulinemią) nie powinni być leczeni. Leczenie produktem leczniczym Ocrevus prowadziło do spadku całkowitego stężenia immunoglobulin wynikającego głównie ze spadku miana IgM. Dane z badań klinicznych wykazały związek pomiędzy zmniejszonym stężeniem IgG (a w mniejszym stopniu także IgM lub IgA) a ciężkimi zakażeniami. W PPMS pacjenci z trudnościami w przelicytowaniu podlegają wyższemu ryzyku aspiracyjnego zapalenia płuc. Leczenie produktem Ocrevus może dodatkowo zwiększać ryzyko ciężkiego zapalenia płuc u tych pacjentów. Lekarze powinni podjąć niezwłoczne działania w przypadku pacjentów z objawami zapalenia płuc. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), ponieważ zakażenie wirusem JC powodującym PML obserwowano u pacjentów leczonych przeciwciałami anti-CD20 i innymi lekami stosowanymi w SM i było ono związane z czynnikami ryzyka (np. populacja pacjentów, terapia wielolekowa lekami immunosupresyjnymi). Lekarze powinni zachować czujność wobec wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawów PML, do których należą wszelkie nowe objawy lub nasilenie już istniejących przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych, ponieważ mogą one przypominać stwardnienie rozsiane. W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Ocrevus oraz należy rozważyć przeprowadzenie oceny, w tym wykonanie badania MRI, najlepiej z kontrastem (wynik należy porównać z wynikiem sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC oraz powtarzane badania neurologiczne. Jeżeli rozpoznanie PML zostanie potwierdzone, leczenie należy przerwać i nie wznowiać. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ocrevus u wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe w kierunku zakażenia HBV, zgodnie z lokalnymi wytycznymi, w celu oceny ryzyka reaktywacji HBV. Pacjentów z czynnym wirusem HBV (tj. z dodatnimi wynikami HBsAg i przeciwciał anti-HB) nie należy leczyć produktem leczniczym Ocrevus. Pacjentów z ujemnym wynikiem HBsAg i dodatnim wynikiem przeciwciał HbcAg oraz pacjentów z HBsAg+ należy skonsultować przez specjalistów chorób wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz monitorować i leczyć zgodnie z lokalnymi standardami medycznymi, aby zapobiec reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B. Zgłaszano przypadki neutropenii o późnym początku. Większość przypadków była stopnia 1. lub 2. U pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami zakażenia zaleca się oznaczenie liczby granulocytów obojętnochłonnych we krwi. Należy dokonać indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych oraz u pacjentów, którzy są aktywnie monitorowani ze względu na ryzyko nawrotu nowotworu złośliwego. Pacjenci powinni poddać się standardowym badaniom przesiewowym w kierunku raka piersi, zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Nie zaleca się stosowania innych leków immunosupresyjnych w skojarzeniu z produktem leczniczym Ocrevus, poza kortykosteroidami w objawowym leczeniu rzutów. Rozpoczynając podawanie leku Ocrevus po leczeniu immunosupresyjnym lub rozpoczynając leczenie immunosupresyjne po leczeniu produktem Ocrevus należy wziąć pod uwagę prawdopodobieństwo nakładania się efektów farmakodynamicznych. Podawanie szczepionek zawierających żywe lub żywe atenuowane wirusy nie jest rekomendowane w trakcie leczenia oraz do czasu odnowy limfocytów B. Lekarze powinni sprawdzać wynik szczepień pacjentów, u których rozważają leczenie produktem leczniczym Ocrevus. Zaleca się szczepienie pacjentów leczonych produktem Ocrevus inaktywowanymi szczepionkami przeciwko grypie sezonowej. Pacjenci, którzy wymagają podania szczepionek powinni ukończyć szczepienia przynajmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem przyjmowania produktu leczniczego Ocrevus. Zaleca się, by wszystkie szczepienia inne niż szczepienia szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi były podawane zgodnie z lokalnie obowiązującym kalendarzem szczepień oraz należy rozważyć oznaczenie miana odpowiedzi na szczepienie, aby sprawdzić, czy u danej osoby wzrosła ochronna odpowiedź immunologiczna, ponieważ skuteczność szczepienia może być zmniejszona. Ze względu na potencjalną deplecję limfocytów B u niemowląt matek, które były narażone na działanie produktu leczniczego Ocrevus w okresie ciąży, zaleca się, by szczepienia szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi były opóźnione do czasu powrotu liczby limfocytów B do normy; z tego względu zaleca się pomiar liczby CD19-dodatnich limfocytów B u noworodków i niemowląt przed szczepieniem. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować antykoncepcję w trakcie leczenia produktem leczniczym Ocrevus oraz przez 12 miesięcy od ostatniego podania wlewu produktu leczniczego Ocrevus. **Działania niepożądane:** Bardzo często: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardła, grypa, zmniejszone stężenie immunoglobuliny M we krwi, reakcja związana z wlewem. Często: zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, opryszczka jamy ustnej, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu oddechowego, zakażenie wirusowe, półpasiec, zapalenie spojówek, zapalenie tkanki łącznej, kaszel, niezbyt błony śluzowej nosa, zmniejszone stężenie immunoglobuliny G we krwi, neutropenia. Częstość nieznana: neutropenia o późnym początku. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/17/1231/001-002 nadany przez Komisję Europejską. **Podmiot odpowiedzialny:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Niemcy. **Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego:** Roche Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 39B, 02-672 Warszawa. Pełna informacja o leku dostępna na życzenie. **Kategoria dostępności:** Lek wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z aktualną charakterystyką produktu leczniczego, dostępną na życzenie oraz na [www.roche.pl](http://www.roche.pl). API wersja nr 6, z dnia 11.02.2021 r.

Zgłoszenia działań niepożądanych należy przekazywać do: **Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel. +48 22 49 21 301, fax +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> lub **Roche Polska Sp. z o.o.**, ul. Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa, tel. +48 22 345 18 88, fax +48 22 345 18 74 lub za pomocą formularza zgłoszeniowego znajdującego się pod adresem internetowym [www.roche.pl/portal/pl/zgloszanie\\_dzialan\\_niepozadanych](http://www.roche.pl/portal/pl/zgloszanie_dzialan_niepozadanych).

M-PL-00001425



**Roche Polska Sp. z o.o.**  
02-672 Warszawa, ul. Domaniewska 39 B  
tel. +48 22 345 18 88, fax +48 22 345 18 74  
[www.roche.pl](http://www.roche.pl)