

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ocrevus 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 300 mg okrelitsumabia 10 ml:ssa pitoisuutena 30 mg/ml. Laimennetun lääkkeen lopullinen pitoisuus on noin 1,2 mg/ml.

Okrelitsumabi on kiinanhamsterin munasarjasoluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettu rekombinantti humanisoitu monoklonaalinen anti-CD20-vasta-aine.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, ja väritön tai vaaleanruskehtava liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ocrevus on tarkoitettu aaltomaisen MS-taudin (RMS) hoitoon aikuispotilaille, joilla on kliinisten piirteiden tai kuvantamislöydösten perusteella määriteltyä MS-taudin aktiivisuutta (ks. kohta 5.1).

Ocrevus on tarkoitettu varhaisvaiheen primaaristi etenevän MS-taudin (PPMS) hoitoon aikuispotilaille määriteltynä taudin keston ja toimintakyvyn sekä tulehdusaktiivisuudelle tyypillisten kuvantamislöydösten perusteella (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Ocrevus-hoito aloitetaan ja toteutetaan neurologisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa yksikössä, jossa on tarvittavat valmiudet vaikeiden haittavaikutusten, kuten vakavien infuusioreaktioiden, hoitamiseen.

Esilääkitys infuusioon liittyvien reaktioiden varalta

Potilaalle on annettava seuraavat kaksi esilääkitystä ennen jokaista Ocrevus-infuusiota vähentämään infuusioreaktioiden esiintyvyyttä ja vaikeusastetta (ks. lisätoimenpiteet infuusioreaktioiden vähentämiseksi kohdassa 4.4 Infuusioreaktiot):

- 100 mg metyyliiprednisolonia (tai vastaavaa) laskimoon noin 30 minuuttia ennen jokaista Ocrevus-infuusiota
- antihistamiinia noin 30–60 minuuttia ennen jokaista Ocrevus-infuusiota.

Esilääkitykseksi voidaan lisäksi harkita jotakin kuumetta alentavaa lääkettä (esim. parasetamolia) noin 30–60 minuuttia ennen jokaista Ocrevus-infuusiota.

Annostus:

Aloituseros

Aloituseros 600 mg laskimoon annetaan kahteen erilliseen infuusion jaettuna: ensin 300 mg:n infuusio ja tästä kaksi viikkoa myöhemmin toinen 300 mg:n infuusio (taulukko 1).

Seuraavat annokset

Seuraavat Ocrevus-annokset annetaan 600 mg:n kerta-annoksina infuusiona laskimoon kuuden kuukauden välein (taulukko 1). Ensimmäinen 600 mg:n kerta-annos pitäisi antaa kuusi kuukautta aloituseroksen ensimmäisen infuusion jälkeen. Ocrevus-annosten välisen ajan pitää olla aina vähintään viisi kuukautta.

Infuusioihin tehtävät muutokset infuusion liittyvien reaktioiden vuoksi

Jos potilaalle ilmaantuu minkä tahansa infuusion yhteydessä infuusioreaktio, katso jäljempänä infuusioihin tehtävät muutokset. Lisätietoja infuusioreaktioista on kohdassa 4.4.

Hengenvaaralliset infuusion liittyvät reaktiot

Jos infuusion aikana ilmenee merkkejä hengenvaarallisesta tai invalidisoivasta infuusioreaktiosta, kuten akuutti yliherkkyys tai akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, on infuusion anto lopetettava heti ja potilaalle on annettava tarkoituksenmukaista hoitoa. Potilaan Ocrevus-hoito on tällöin lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.3).

Vaikea-asteiset infuusioreaktiot

Jos potilaalle ilmaantuu vaikea-asteinen infuusioreaktio (esim. hengenahdistus) tai kaulan ja kasvojen punoituksesta, kuumeesta ja kurkkukivusta koostuva oireisto, infuusion antaminen on keskeytettävä heti ja potilaalle pitää antaa oireenmukaista hoitoa. Infuusiota saa jatkaa vasta, kun kaikki oireet ovat hävinneet. Hoitoa jatkettaessa infuusio aloitetaan puolella siitä antonopeudesta, jota käytettiin reaktion ilmaantuessa. Seuraavien uusien infuusioiden yhteydessä ei tarvitse tehdä muutoksia infuusion antoon, mikäli potilaalle ei ilmaannu infuusioreaktiota.

Lievät tai keskivaikeat infuusioreaktiot

Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea infuusioreaktio (esim. päänsärky), infuusionopeus pitää hidastaa puoleen siitä, joka oli käytössä tapahtuman ilmaantuessa. Hidastettua antonopeutta pitää jatkaa vähintään 30 minuutin ajan. Infuusionopeus voidaan tämän jälkeen palauttaa alkuperäiseksi, jos potilas sietää sen. Seuraavien uusien infuusioiden yhteydessä ei tarvitse tehdä muutoksia, jos potilaalle ei ilmaannu infuusioreaktiota.

Annosmuutokset hoidon aikana

Edellä esitetyissä esimerkeissä annoksen keskeyttämisestä ja hidastamisesta (lievät tai keskivaikeat ja vaikea-asteiset infuusioreaktiot) infuusionopeus muuttuu ja infuusion kokonaiskesto aika pitenee, mutta kokonaisannos ei muutu. Ocrevus-annoksen pienentämistä ei suositella.

Annosten viivästyminen tai antamatta jääminen

Jos Ocrevus-infuusio jää antamatta, se on annettava mahdollisimman pian. Älä odota seuraavaa suunniteltua antoajankohtaa. Ocrevus-annosten välisen ajan tulisi olla kuusi kuukautta, kuitenkin vähintään viisi kuukautta (ks. taulukko 1).

Erityispotilasryhmät

Yli 55-vuotiaat aikuiset sekä iäkkäät potilaat

Saatavissa olevien rajallisten tietojen perusteella (ks. kohdat 5.1 ja 5.2) yli 55-vuotiaiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Käynnissä oleviin kliinisiin tutkimuksiin mukaan otetut potilaat jatkavat 55 vuotta täytettyään okrelitsumabihoitoa 600 mg:n annoksin kuuden kuukauden välein.

Munuaisten vajaatoiminta

Ocrevus-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole virallisesti tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Kliinisissä tutkimuksissa oli mukana lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole kokemusta. Ocrevus on monoklonaalinen vasta-aine, ja se poistuu elimistöstä kataboloitumalla (eli hajoamalla peptideiksi ja aminohapoiksi), joten annosmuutos ei oletettavasti ole munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille tarpeen (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Ocrevus-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole virallisesti tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Kliinisissä tutkimuksissa oli mukana lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole kokemusta. Ocrevus on monoklonaalinen vasta-aine, ja se poistuu elimistöstä kataboloitumalla (ei niinkään maksan kautta metaboloitumalla), joten annosmuutos ei oletettavasti ole maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille tarpeen (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Ocrevus-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ocrevus annetaan laimentamisen jälkeen infuusiona laskimoon erillisen infuusiolinjan kautta. Ocrevus-infuusiota ei saa antaa laskimoon paineella eikä boluksena.

Taulukko 1. Ocrevus-annos ja -hoitoaikataulu

		Annettava Ocrevus-määrä	Infuusio-ohjeet
Aloitusannos (600 mg) 2 infuusioon jaettuna	1. infuusio	300 mg 250 ml:ssa	<ul style="list-style-type: none"> • Aloita infuusio nopeudella 30 ml/tunti 30 minuutin ajan • Nopeutta voidaan lisätä 30 ml/tunti lisäyksinä 30 minuutin välein enimmäisnopeuteen 180 ml/tunti saakka. • Jokainen infuusio tulisi antaa noin 2,5 tunnin kestoisena.
	2. infuusio (2 viikkoa myöhemmin)	300 mg 250 ml:ssa	
Seuraavat annokset (600 mg) 6 kuukauden välein	Kertainfuusio	600 mg 500 ml:ssa	<ul style="list-style-type: none"> • Aloita infuusio nopeudella 40 ml/tunti 30 minuutin ajan • Nopeutta voidaan lisätä 40 ml/tunti lisäyksinä 30 minuutin välein enimmäisnopeuteen 200 ml/tunti saakka. • Jokainen infuusio tulisi antaa noin 3,5 tunnin kestoisena.

Laskimoon infuusiona annettava Ocrevus-liuos valmistetaan laimentamalla lääkevalmiste infuusiopussiin, joka sisältää 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta, lopulliseen pitoisuuteen noin 1,2 mg/ml. Ks. ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa kohdasta 6.6.

Potilasta pitää tarkkailla infuusion aikana sekä vähintään tunnin ajan infuusion päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

- Parhaillaan sairastettava aktiivinen infektio (ks. kohta 4.4).
- Potilaalla oleva vaikea-asteinen immuunipuutostila (ks. kohta 4.4).
- Tiedossa oleva aktiivinen syöpä (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi annetun lääkevalmisteen nimi ja eränumero pitää kirjata selkeästi.

Infuusioreaktiot

Ocrevus-hoitoon liittyy infuusioreaktioita, jotka saattavat olla yhteydessä sytokiinien vapautumiseen ja/tai muihin kemiallisiin välittäjäaineisiin.

Infuusioreaktioiden oireita saattaa esiintyä minkä tahansa infuusion aikana, mutta niitä on raportoitu yleisemmin ensimmäisen infuusion aikana. Infuusioreaktioita voi esiintyä 24 tunnin ajan infuusion jälkeen. Reaktiot saattavat ilmetä kutinana, ihottumana, urtikariana, eryteemana, kurkun ärsytyksenä, suunielun kipuna, hengenahdistuksena, nielun tai kurkunpään turvotuksena, kaulan ja kasvojen punoituksena, hypotensiona, kuumeena, uupumuksena, päänsärkynä, heitehuimauksena, pahoinvointina ja takykardiana (ks. kohta 4.8).

Ennen infuusiota:

- Vaikea-asteisten reaktioiden hoito: Tarkoituksenmukaiset resurssit vaikea-asteisten reaktioiden, kuten vakavien infuusioreaktioiden, yliherkkyyksireaktioiden ja/tai anafylaktisten reaktioiden, hoitoon pitää olla saatavilla.
- Hypotensio: Ocrevus-infusioiden aikana saattaa esiintyä hypotensiota infuusioreaktiona. Siksi on harkittava verenpainelääkityksen keskeyttämistä 12 tunniksi ennen kutakin Ocrevus-infuusiota sekä infuusion annon ajaksi. Potilaita, joilla on aiemmin ollut kongestiivista sydämen vajaatoimintaa (New York Heart Association III & IV; NYHA III-IV), ei tutkittu.
- Esilääkitys: Potilaille on annettava esilääkitys infuusioon liittyvien reaktioiden ja niiden vaikeusasteen vähentämiseksi (ks. kohta 4.2).

Infuusion aikana:

- Jos potilaalla on vaikea-asteisia keuhko-oireita, kuten bronkospasmeja tai astman pahenemista, on ryhdyttävä seuraaviin toimenpiteisiin:
 - infuusion anto on keskeytettävä heti pysyvästi
 - oireenmukaista hoitoa on annettava
 - potilasta on seurattava, kunnes keuhko-oireet ovat hävinneet, koska kliiniset oireet voivat pahentua alkuvaiheen paranemisen jälkeen.
- Yliherkkyyksireaktioita saattaa olla vaikea erottaa infuusioreaktioista niiden oireiden perusteella. Jos infuusion aikana epäillään yliherkkyyksireaktiota, infuusion anto on lopetettava heti pysyvästi (ks. jäljempänä Yliherkkyyksireaktiot).

Infuusion jälkeen

- Ocrevus-hoitoa saanutta potilasta pitää tarkkailla infuusioreaktioiden havaitsemiseksi vähintään tunnin ajan infuusion päättymisen jälkeen.
- Lääkäriin pitää kertoa potilaalle, että 24 tunnin sisällä infuusiosta voi ilmaantua jokin infuusioon liittyvä reaktio.

Annostusohjeet potilaille, joille on ilmaantunut infuusioon liittyvän reaktion oireita, ks. kohta 4.2.

Yliherkkyyksireaktiot

Yliherkkyyksireaktioita (akuutti allerginen reaktio lääkevalmisteelle) voi myös ilmetä. Tyypin 1 (IgE-välitteiset) akuutit yliherkkyyksireaktiot eivät välttämättä ole kliinisesti erotettavissa infuusioreaktioista.

Yliherkkyyksireaktio voi ilmaantua minkä tahansa infuusion yhteydessä, mutta tyypillisesti niitä ei esiinny ensimmäisen infuusion aikana. Seuraavien infusioiden yhteydessä aiempaa

vaikeampiasteisten tai uudenlaisten vaikeiden oireiden ilmaantuessa on syytä huomioida yliherkkyyksireaktion mahdollisuus. Potilasta, jolla tiedetään olevan IgE-välitteinen yliherkkyysoireilsumabilille ei pidä hoitaa (ks. kohta 4.3).

Infektiot

Jos potilaalla on aktiivinen infektio, Ocrevus-hoidon antamista pitää siirtää myöhemmäksi, kunnes infektio on parantunut.

Potilaan immunitetin tila suositellaan varmistamaan ennen infuusion antoa potilaalle, koska valmistetta ei tule antaa potilaille, joilla on vaikea-asteinen immuunipuutostila (esim. lymfopenia, neutropenia, hypogammaglobulinemia) (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Niiden potilaiden kokonaisosuus, joilla oli jokin vakava infektio, oli samankaltainen kuin verrokeilla (ks. kohta 4.8). Hengenvaarallisten (4. asteen) ja kuolemaan johtavien (5. asteen) infektioiden esiintyvyys oli kaikissa hoitoryhmissä pieni, mutta primaaristi etenevää MS-tautia sairastavilla potilailla hengenvaaralliset ja kuolemaan johtaneet infektiot olivat yleisempiä Ocrevus-hoitoa saaneilla kuin lumehoitoa saaneilla potilailla (hengenvaaralliset: 1,6 % [Ocrevus-hoito] vs 0,4 % [lumehoito], ja kuolemaan johtaneet: 0,6 % [Ocrevus-hoito] vs 0 % [lumehoito]). Kaikki hengenvaaralliset infektiot paranivat ilman okrelitsumabihoidon lopettamista.

Primaaristi etenevää MS-tautia sairastavilla potilailla, joilla on nielemisvaikeuksia, on tavanomaista suurempi aspiraatiopneumonian riski. Näillä potilailla Ocrevus-hoito saattaa entisestään lisätä vaikeasteisen pneumonian riskiä. Lääkärin pitää ryhtyä nopeasti toimenpiteisiin, jos potilaalla on pneumonia.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

Progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian riskiä ei voi sulkea pois, koska sitä aiheuttavaa John Cunningham (JC) -virusinfektiota ja siitä seurannutta PML-tautia on havaittu anti-CD20-vastaaineilla ja muilla MS-lääkkeillä hoidetuilla potilailla. Infektioon on tällöin liittynyt riskitekijöitä (esim. potilasryhmä, usean immunosuppressiivisen lääkkeen käyttö).

Lääkärin pitää tarkkailla PML:n varhaisvaiheen oireita ja löydöksiä, joita voivat olla uudenlaisten neurologisten oireiden ilmaantuminen tai aiempien löydösten ilmaantuminen tai paheneminen, sillä ne voivat olla samankaltaisia kuin MS-taudissa.

Jos PML:a epäillään, Ocrevus-hoito pitää keskeyttää. Tutkimuksia, kuten magneettikuvaus (MK) mieluiten varjoainetehosteisena (vertailu ennen hoitoa tehtyyn MK:n), JCV-DNA-määritys aivoselkäydinnesteestä sekä toistuvat neurologiset tutkimukset, on harkittava. Jos PML varmistuu, hoito on lopetettava pysyvästi.

B-hepatiitin uudelleen aktivoituminen

Muilla anti-CD20-vastaaineilla hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleen aktivoitumista, mikä on johtanut joissain tapauksissa fulminantin hepatiitin kehittymiseen, maksan vajaatoimintaan ja kuolemaan.

Kaikille potilaille pitää ennen Ocrevus-hoidon aloittamista tehdä HBV-seulonta paikallisten ohjeistojen mukaisesti. Aktiivista HBV-infektiota (eli aktiivinen infektio varmistunut positiivisilla HBsAg- ja anti-HB-testituloksilla) sairastaville potilaille ei pitäisi antaa Ocrevus-hoitoa. Jos potilaan serologinen testituloks on positiivinen ([eli negatiivinen HBsAg ja positiivinen HB-c-antigeeni (HBcAB +); HBV:n kantaja [pinta-antigeenipositiivinen, HBsAg+]), maksatautien erikoislääkärää pitää konsultoida ennen hoidon aloittamista, ja potilasta pitää seurata ja hoitaa paikallisten hoitokäytäntöjen mukaisesti B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisen estämiseksi.

Syövät

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu syöpien (mukaan lukien rintasyöpien) määrän lisääntymistä okrelitsumabihoitoa saaneilla potilailla vertailuryhmään verrattuna. Esiintyvyys oli kuitenkin MS-potilaiden oletetun taustaesiintyvyyden mukainen. Jos potilaalla tiedetään olevan syöpien riskitekijöitä tai potilaan sairastaman syövän uusiutumista seurataan aktiivisesti, potilaan hoidon yksilölliset hyödyt ja riskit pitää arvioida. Jos potilaalla tiedetään olevan aktiivinen syöpä, Ocrevus-hoitoa ei saa antaa (ks. kohta 4.3). Potilaan pitää noudattaa tavanomaisia paikallisia suosituksia rintasyöpäseulonnoista. Ks. kohdasta 4.2 potilasjoukot, joita ei tutkittu.

Kliinisten tutkimusten kontrolloidun aikajakson aikana ei-melanooma-tyyppisten ihosyöpien ilmaantuvuus oli matala eikä hoitoryhmien välillä ollut epätasapainoa. Tyvisolusyövän ilmaantuvuuden havaittiin lisääntyvän 3. ja 4. hoitovuoden välillä, mutta tällaista ei havaittu enää myöhemmin vuosina. Esiintyvyys pysyy kuitenkin MS-potilaiden oletetun taustaesiintyvyyden mukaisena.

Vaikea-asteisesti immuunipuutteisten potilaiden hoito

Vaikea-asteisesti immuunipuutteisia potilaita ei saa hoitaa ennen kuin immuunipuutostila korjautuu (ks. kohta 4.3).

Ocrevus-valmisteen käyttö muiden autoimmuunisairauksien yhteydessä samanaikaisesti käytettävien immunosuppressiivisten lääkkeiden (esim. pitkäaikaisesti käytettävien kortikosteroidien, ei-biologisten ja biologisten taudinkulkua muuntavien reumalääkkeiden [DMARD], mykofenolaattimofetiilin, syklofosamidin, atsatiopriinin) kanssa lisäsi vakavia infektioita, mukaan lukien opportunisti-infektioita. Infektioita olivat epätyypillinen keuhkokuume ja *pneumocystis jirovecin* aiheuttama keuhkokuume, vesirokkoviruksen aiheuttama keuhkokuume, tuberkuloosi ja histoplasmoosi näihin kuitenkin rajoittumatta. Jotkut näistä infektioista johtivat harvinaisissa tapauksissa potilaan kuolemaan. Lisäanalyyseissa todettiin seuraavien tekijöiden liittyvän vakavien infektioiden riskiin: MS-taudin hoitoon suositeltua suuremmat Ocrevus-annokset, muut samanaikaiset sairaudet ja immunosuppressiivisten lääkkeiden/kortikosteroidien pitkäaikaiskäyttö.

Muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä Ocrevus-valmisteen kanssa ei suositella, lukuun ottamatta pahenemisvaiheiden oireenmukaiseen hoitoon käytettäviä kortikosteroideja. Tiedot siitä, liittyykö kliinisessä hoidossa pahenemisvaiheiden samanaikaiseen oireenmukaiseen steroidihoitoon lisääntynyt infektoriski, ovat suppeita. Okrelitsumabilla tehdyissä MS-tautia koskevissa pivotaalitutkimuksissa pahenemisvaiheiden kortikosteroidihoitoon ei liittynyt vakavien infektioiden riskin lisääntymistä.

Kun Ocrevus-hoito aloitetaan immunosuppressiivisen hoidon jälkeen tai kun immunosuppressiivista hoitoa aloitetaan Ocrevus-hoidon jälkeen, on otettava huomioon päällekkäisten farmakodynaamisten vaikutusten mahdollisuus (ks. kohta 5.1 Farmakodynamiikka). Ocrevus-valmisteen määräämisessä on oltava varovainen ja huomioitava muiden taudinkulkua muuntavien MS-lääkkeiden farmakodynamiikka.

Rokotukset

Eläviä tai heikennettyjä eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla annettujen rokotusten turvallisuutta Ocrevus-hoidon jälkeen ei ole tutkittu, joten rokotuksia eläviä tai heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla ei suositella hoidon aikana eikä ennen kuin B-solut ovat palautuneet (kliinisissä tutkimuksissa ajan mediaani B-solujen palautumiseen oli 72 viikkoa). Ks. kohta 5.1.

Rokotusten vaikutuksista Ocrevus-hoitoa saavilla potilailla ei ole saatavissa tietoja. Lääkäriin pitää tarkistaa potilaan rokotustilanne, kun potilaalle harkitaan Ocrevus-hoitoa. Jos potilas tarvitsee rokotuksia, ne pitää antaa viimeistään 6 viikkoa ennen Ocrevus-hoidon aloittamista.

Lisätietoja rokotuksista, ks. kohta 4.5.

Sikiöaikainen altistuminen okrelitsumabille ja imeväisikäisten rokottaminen eläviä ja heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla

Ocrevus-valmisteelle raskauden aikana altistuneen äidin imeväisikäisellä lapsella saattaa olla B-solupuutos, joten imeväisikäisiä lapsia pitää tarkkailla B-solupuutoksen havaitsemiseksi. Rokotuksia eläviä ja heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla on siirrettävä myöhemmäksi, kunnes imeväisen B-solumäärä on korjautunut normaaliksi. Rokotuksen turvallisuudesta ja ajoituksesta pitää keskustella lasta hoitavan lääkärin kanssa (ks. kohta 4.6).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, koska yhteisvaikutuksia sytokromi P450 -entsyymien, muiden metaboloivien entsyymien tai kuljettajaproteiinien kanssa ei oletettavasti esiinny.

Rokotukset

Eläviä tai heikennettyjä eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla annettujen rokotusten turvallisuutta Ocrevus-hoidon jälkeen ei ole tutkittu.

Rokotusten vaikutuksista Ocrevus-hoitoa saavilla potilailla ei ole tietoja saatavissa. Ks. kohta 4.4.

Kahden vuoden Ocrevus-hoidon jälkeen niiden potilaiden osuus, joiden vasta-ainetiitteri *S. pneumoniae* -bakteeria, sikotautia, vihurikokkoa ja vesirokkoa vastaan oli positiivinen, oli yleisesti samankaltainen kuin lähtötilanteessa.

Immunosuppressiiviset lääkkeet

Muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttöä samanaikaisesti Ocrevus-hoidon kanssa ei suositella, lukuun ottamatta pahenemisvaiheiden oireenmukaiseen hoitoon käytettäviä kortikosteroideja.

Ks. tietoja immunosuppressiivisten lääkkeiden käytöstä ennen Ocrevus-hoitoa sekä sen aikana ja jälkeen kohdasta 4.4 Vaikea-asteisesti immuunipuutteisten potilaiden hoito.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä ehkäisyä Ocrevus-hoidon aikana ja 12 kuukauden ajan viimeisen Ocrevus-infuusion jälkeen (ks. jäljempänä ja kohdat 5.1 ja 5.2).

Raskaus

Ocrevus on humanisoitu, monoklonaalinen immunoglobuliini G1 -alatyypin vasta-aine, ja immunoglobuliinien tiedetään läpäisevän istukan.

Ocrevus-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Okrelitsumabille altistuneista imeväisikäisistä ei ole kerätty B-solumäärää koskevia tietoja, joten imeväisen B-solupuutoksen mahdollista kestoaikaa ei tiedetä (ks. kohta 4.4).

Muilla anti-CD20-vasta-aineille raskauden aikana altistuneille äideille syntyneillä lapsilla on raportoitu ohimenevää perifeeristä B-solupuutosta ja lymfopeniaa.

Eläinkokeet (alkio- ja sikiötoksisuus) eivät osoittaneet teratogeenisiä vaikutuksia. *In utero* B-solupuutosta havaittiin. Pre- ja postnataalista kehitystä koskevissa tutkimuksissa havaittiin lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Ocrevus-valmisteen käyttöä tulee välttää raskauden aikana elleivät mahdolliset hyödyt äidille ole sikiölle mahdollisesti aiheutuvia riskejä suuremmat.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö okrelitsumabi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Käytettävissä olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot eläinkokeista ovat osoittaneet, että okrelitsumabi erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imetys suositellaan lopettamaan Ocrevus-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Cynomolgus-apinauroksilla ja -naaraila tehtyjen hedelmällisyyttä koskevien prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen haittaan ihmisille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ocrevus-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tärkeimmät ja yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat infuusioreaktiot ja infektiot. Ks. lisätietoja kohdasta 4.4 ja kohdasta 4.8 (alakohta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus).

Haittavaikutustaulukko

Ocrevus-valmisteen kokonaisturvallisuusprofiili MS-taudissa perustuu MS-tautia (aaltomaista MS-tautia ja primaaristi etenevää MS-tautia) koskeneissa kliinisissä pivotaalitutkimuksissa mukana olleiden potilaiden tietoihin.

Taulukossa 2 esitetään yhteenveto haittavaikutuksista, joita raportoitiin MS-tautia koskeneiden kliinisten tutkimusten kontrolloitujen hoitajaksojen aikana 1 311 potilaan (3 054 potilasvuotta) Ocrevus-hoidossa.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutuksen yleisyyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2. Ocrevus-valmisteen käytössä (RMS tai PPMS) raportoidut haittavaikutukset

MedDRA Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset	Yleiset
Infektiot	Ylähengitysteiden infektio, nasofaryngiitti, influenssa	Sinuiitti, bronkiitti, huuliherpes, gastroenteriitti, hengitystie-infektio, virusinfektio, <i>herpes zoster</i> -infektio, konjunktiviitti, selluliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä, katarri
Tutkimukset	Veren pienentynyt immunoglobuliini M -pitoisuus	Veren pienentynyt immunoglobuliini G -pitoisuus
Veri ja imukudos		Neutropenia
Vammat ja myrkytykset	Infuusioon liittyvät reaktiot ¹	

¹ Infuusioon liittyvinä reaktioina 24 tunnin kuluessa infuusiosta raportoidut oireet kuvataan jäljempänä kohdassa Infuusioreaktiot.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infuusioreaktiot

Aaltomaista MS-tautia ja primaaristi etenevää MS-tautia koskeneissa tutkimuksissa infuusioreaktioiden oireita olivat, näihin kuitenkin rajoittumatta: kutina, ihottuma, urtikaria, eryteema, kasvojen ja kaulan punoitus, hypotensio, kuume, uupumus, päänsärky, heitehuimaus, kurkun ärsytys, suunielun kipu, hengenahdistus, nielun tai kurkunpään turvotus, pahoinvointi, takykardia. Kontrolloiduissa tutkimuksissa ei esiintynyt kuolemaan johtaneita infuusioon liittyneitä reaktioita.

Aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (aaltomainen MS-tauti) infuusioreaktio oli Ocrevus-hoitoa saaneilla potilailla yleisin haittavaikutus. Sen kokonaisilmaantuvuus oli 34,3 %, kun ilmaantuvuus interferonibeeta-1a:ta saaneessa hoitoryhmässä (lumeinfusio) oli 9,9 %. Infuusioreaktioiden ilmaantuvuus oli suurin 1. annoksen 1. infuusion aikana (27,5 %) ja väheni ajan mittaan alle 10 %:iin 4. annoksen yhteydessä. Valtaosa infuusioreaktioista oli kummassakin hoitoryhmässä lieviä tai keskivaikeita. Ocrevus-hoitoa saaneiden potilaiden infuusioreaktioista 21,7 % oli lieviä ja 10,1 % keskivaikeita; 2,4 % infuusioreaktioista oli vaikeasteisia ja 0,1 % hengenvaarallisia. Ks. kohta 4.4.

Lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (primaaristi etenevä MS-tauti) infuusioreaktio oli Ocrevus-hoitoa saaneilla potilailla yleisin haittavaikutus. Sen kokonaisilmaantuvuus oli 40,1 %, kun ilmaantuvuus lumeryhmässä oli 25,5 %. Infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus oli suurin 1. annoksen 1. infuusion aikana (27,4 %) ja väheni seuraavien annosten yhteydessä alle 10 %:iin 4. annoksen yhteydessä. Kummassakin ryhmässä suuremmalla osalla potilaista esiintyi infuusioreaktio kummankin annoksen ensimmäisen infuusion yhteydessä verrattuna saman annoksen toiseen infuusioon. Valtaosa infuusioreaktioista oli lieviä tai keskivaikeita. Ocrevus-hoitoa saaneiden potilaiden infuusioon liittyvistä reaktioista 26,7 % oli lieviä ja 11,9 % keskivaikeita; 1,4 % infuusioon

liittyvistä reaktioista oli vaikea-asteisia. Hengenvaarallisia infuusioreaktioita ei esiintynyt. Ks. kohta 4.4.

Infektio

Aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloiduissa aaltomaista MS-tautia koskeneissa tutkimuksissa infektioita esiintyi 58,5 %:lla Ocrevus-hoitoa saaneista potilaista ja 52,5 %:lla interferonibeeta-1a:ta saaneista potilaista. Vakavia infektioita esiintyi 1,3 %:lla Ocrevus-hoitoa saaneista potilaista ja 2,9 %:lla interferonibeeta-1a:ta saaneista potilaista. Primaaristi etenevää MS-tautia koskeneessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa infektioita esiintyi 72,2 %:lla Ocrevus-hoitoa saaneista potilaista ja 69,9 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista. Vakavia infektioita esiintyi 6,2 %:lla Ocrevus-hoitoa saaneista potilaista ja 6,7 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista. Vakavien infektioiden määrän havaittiin lisääntyneen aaltomaista MS-tautia sairastavilla potilailla 2. ja 3. hoitovuoden välillä, mutta ei sen jälkeisinä vuosina. Primaaristi etenevää MS-tautia sairastavilla potilailla ei havaittu tällaista lisääntymistä.

Hengitystieinfektiot

Hengitystieinfektioiden osuus oli suurempi Ocrevus-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna interferonibeeta-1a- ja lumehoitoa saaneisiin potilaisiin.

Aaltomaista MS-tautia koskeneissa tutkimuksissa ylähengitystieinfektioita esiintyi 39,9 %:lla Ocrevus-hoitoa saaneista potilaista ja 33,2 %:lla interferonibeeta-1a:ta saaneista potilaista, ja alahengitystieinfektioita esiintyi 7,5 %:lla Ocrevus-hoitoa saaneista potilaista ja 5,2 %:lla interferonibeeta-1a:ta saaneista potilaista.

Primaaristi etenevää MS-tautia koskeneessa tutkimuksessa ylähengitystieinfektioita esiintyi 48,8 %:lla Ocrevus-hoitoa saaneista potilaista ja 42,7 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista, ja alahengitystieinfektioita esiintyi 9,9 %:lla Ocrevus-hoitoa saaneista potilaista ja 9,2 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista.

Ocrevus-hoitoa saaneilla potilailla raportoidut hengitystieinfektiot olivat pääasiassa lieviä tai keskivaikeita (80–90 %).

Herpes

Aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloiduissa (aaltomainen MS-tauti) kliinisissä tutkimuksissa herpesinfektioita raportoitiin yleisemmin Ocrevus-hoitoa saaneilla potilailla kuin interferonibeeta-1a:ta saaneilla potilailla, mukaan lukien *herpes zoster* (2,1 % vs 1,0 %), *herpes simplex* (0,7 % vs 0,1 %), huuliherpes (3,0 % vs 2,2 %), sukupuolielinherpes (0,1 % vs 0 %) ja herpesvirusinfektio (0,1 % vs 0 %). Infektiot olivat pääasiassa lieviä tai keskivaikeita, ja potilaat paranivat normaalin hoitokäytännön mukaisella hoidolla.

Lumekontrolloidussa (primaaristi etenevä MS-tauti) kliinisessä tutkimuksessa suurempi osa huuliherpesinfektioista (2,7 % vs 0,8 %) todettiin Ocrevus-hoitoryhmässä.

Laboratorioarvojen poikkeavuudet

Immunoglobuliinit

Ocrevus-hoito pienensi tutkimusten kontrolloitujen jaksojen aikana immunoglobuliinien kokonaispitoisuutta siten, että IgM-pitoisuus pieneni voimakkaimmin. IgG:n, IgM:n tai IgA:n pitoisuuksien pitkäkestoisen pienenemisen ja vakavien infektioiden välillä saattaa olla yhteys, mutta vähäisen altistuksen ja potilaiden pienen lukumäärän vuoksi ei voida tehdä varmoja päätelmiä.

Aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloiduissa (aaltomainen MS-tauti) tutkimuksissa niiden potilaiden osuus, joilla IgG-, IgA- ja IgM-pitoisuuksien raportoitiin lähtötilanteessa olevan viitevälin alarajan (lower limit of normal, LLN) alapuolella, oli Ocrevus-hoitoryhmässä 0,5 % (IgG), 1,5 % (IgA) ja 0,1 % (IgM). Hoidon jälkeen niiden Ocrevus-hoitoa saaneiden potilaiden osuus, joilla IgG-,

IgA- ja IgM-pitoisuuksien raportoitiin viikolla 96 olevan viitevälin alarajan alapuolella, oli 1,5 % (IgG), 2,4 % (IgA) ja 16,5 % (IgM).

Lumekontrolloidussa (primaaristi etenevä MS-tauti) tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, joilla IgG-, IgA- ja IgM-pitoisuuksien raportoitiin lähtötilanteessa olevan viitevälin alarajan (lower limit of normal, LLN) alapuolella, oli Ocrevus-hoitoryhmässä 0,0 % (IgG), 0,2 % (IgA) ja 0,2 % (IgM). Hoidon jälkeen niiden Ocrevus-hoitoa saaneiden potilaiden osuus, joilla IgG-, IgA- ja IgM-pitoisuuksien raportoitiin viikolla 120 olevan normaaliarvojen alarajan alapuolella, oli 1,1 % (IgG), 0,5 % (IgA) ja 15,5 % (IgM).

Lymfosyytit

Aaltomaisen MS-taudin yhteydessä lymfosyyttien vähenemistä viitevälin alarajan alapuolelle (< LLN) havaittiin 20,7 %:lla Ocrevus-hoitoa saaneista potilaista ja 32,6 %:lla interferonibeeta-1a:ta saaneista potilaista. Primaaristi etenevän MS-taudin yhteydessä lymfosyyttien vähenemistä viitevälin alarajan alapuolelle (< LLN) havaittiin 26,3 %:lla Ocrevus-hoitoa saaneista potilaista ja 11,7 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista.

Valtaosa raportoidusta lymfosyyttien vähenemisestä Ocrevus-hoitoa saaneilla potilailla oli vaikeusasteeltaan 1 (< LLN – 800 solua/mm³) ja 2 (500–800 solua/mm³). Ocrevus-ryhmässä noin 1 %:lla potilaista oli lymfopenia (200–500 solua/mm³). Yhdelläkään potilaalla ei raportoitu 4. asteen lymfopeniaa (< 200 solua/mm³).

Okrelitsumabihoitoa saaneilla potilailla havaittiin vakavien infektioiden lisääntymistä sellaisten jaksojen aikana, jolloin lymfosyyttien kokonaismäärän väheneminen varmistui. Vakavia infektiota oli liian vähän, jotta siitä voitaisiin tehdä varmoja päätelmiä.

Neutrofiilit

Aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidulla (aaltomainen MS-tauti) hoitajaksoilla neutrofiilien vähenemistä normaaliarvojen alarajan alapuolelle (< LLN) havaittiin 14,7 %:lla Ocrevus-hoitoa saaneista potilaista ja 40,9 %:lla interferonibeeta-1a:ta saaneista potilaista. Lumekontrolloidussa (primaaristi etenevä MS-tauti) kliinisessä tutkimuksessa niiden Ocrevus-potilaiden osuus, joiden neutrofiilimäärä väheni, oli suurempi (12,9 %) kuin lumehoitoa saaneilla potilailla (10,0 %). Toisen tai vaikeampiasteisen neutropenian osuus oli suurempi Ocrevus-ryhmässä (4,3 %) kuin lumeryhmässä (1,3 %). Neljännen asteen neutropeniaa oli Ocrevus-ryhmässä noin 1 %:lla potilaista ja 0 %:lla lumeryhmässä.

Valtaosa neutrofiilimäärän vähenemisistä oli ohimenevää (havaittiin tietyllä Ocrevus-hoitoa saavalla potilaalla vain kerran) ja vaikeusasteeltaan 1 (< 1500 solua/mm³) tai 2 (1000- 1500 solua/mm³). Yksi potilas, jolla oli 3. asteen neutropenia (500- 1000 solua/mm³) ja yksi potilas, jolla oli 4. asteen neutropenia (< 500 solua/mm³), tarvitsivat spesifistä hoitoa granulosityttejä stimuloivilla kasvutekijöillä, minkä jälkeen potilaat jatkoivat okrelitsumabihoitoa.

Muuta

Yksi 2000 mg:n Ocrevus-annoksen saanut potilas kuoli tuntemattomasta syystä kehittyneen tulehdusreaktio-oireyhtymän (SIRS) seurauksena 12 viikkoa viimeisestä infuusiosta tehdyn magneettikuvauksen jälkeen. Tulehdusreaktio-oireyhtymän kehittymiseen saattoi vaikuttaa anafylaktinen reaktio magneettikuvauksessa käytetylle gadoliniumia sisältäneelle varjoaineelle.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Hyväksytyä laskimoon annettavaa Ocrevus-annosta suuremmista annoksista on vain vähän kliinistä kokemusta. Tähän mennessä suurin tutkittu annos MS-potilailla on 2000 mg annosteltuna kahtena 1000 mg:n infuusiona laskimoon kahden viikon välein (aaltomaista MS-tautia sairastavilla potilailla tehty vaiheen II annoshakututkimus). Haittavaikutukset sopivat kliinisissä pivotaalitutkimuksissa Ocrevus-valmisteella todettuun turvallisuusprofiiliin.

Ks. kohdasta 4.8 tietoja 2000 mg Ocrevus-hoitoa saaneella potilaalla esiintyneestä tulehdusreaktio-oireyhtymästä (SIRS).

Yliannokseen ei ole spesifistä vasta-ainetta. Infuusio on keskeytettävä heti, ja potilasta on tarkkailtava infuusion liittyvien reaktioiden havaitsemiseksi (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA36.

Vaikutusmekanismi

Okrelitsumabi on yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettu humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, jonka vaikutus kohdistuu selektiivisesti CD20:ta ilmentäviin B-soluihin.

CD20 pinta-antigeenia esiintyy pre-B-solujen, kypsien ja B-muistisolujen pinnalla, mutta ei lymfoidisissa kantasoluissa tai plasmasoluissa.

Tarkkaa mekanismia, johon okrelitsumabin kliininen hoitovaikutus MS-taudissa perustuu, ei täysin tunneta, mutta sen oletetaan liittyvän CD20:ta ilmentävien B-solujen määrän ja toiminnan vähenemisestä aiheutuvaan immunomodulaatioon. Solun pintaan sitoutunut okrelitsumabi hävittää CD20:ta ilmentäviä B-soluja selektiivisesti vasta-aineriippuvaisen solujen fagosytoosin (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP), vasta-aineriippuvaisen soluvälitteisen solutuhon (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), komplementtivälitteisen solutuhon (complement-dependent cytotoxicity, CDC) ja ohjelmoitun solukuoleman välityksellä. B-solujen elpymiskyky ja aiempi humoraalinen immuunivaste säilyvät. Myöskään luonnollinen immuniteetti ja T-solujen kokonaismäärä eivät muutu.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ocrevus-hoito aiheuttaa oletettuna farmakologisena vaikutuksena veressä nopean CD19-positiivisten B-solujen vähenemisen 14. hoidon jälkeiseen päivään mennessä (ensimmäinen arviointiajankohta). Tämä säilyi koko hoitajakson ajan. B-solumäärän laskentaan käytetään CD19-positiivisia B-soluja, sillä Ocrevus häiritsee määrittämisessä CD20-positiivisten B-solujen tunnistamista.

Vaiheen III tutkimuksissa enintään 5 %:lla potilaista todettiin Ocrevus-annosten välillä vähintään yhden kerran B-solujen palautumista yli viitevälin alarajan [LLN] tai lähtötilanteen. B-solujen vähenemisen laajuus ja kesto oli ensisijaisesti etenevää MS-tautia ja MS-tautia koskeneissa tutkimuksissa yhdenmukainen.

Pisin seuranta-aika viimeisen Ocrevus-infuusion jälkeen (vaiheen II tutkimus WA21493, N = 51) osoittaa, että mediaaniaika B-solujen palautumiseen (takaisin lähtötilanteelle tai viitevälin alarajalle sen mukaan, kumpi näistä tapahtui ensin) oli 72 viikkoa (vaihteluväli 27–175 viikkoa). B-solut olivat palautuneet viitevälin alarajalle tai lähtötilanteeseen 90 %:lla kaikista potilaista noin kahden ja puolen vuoden kuluessa viimeisen infuusion jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aaltomainen MS-tauti (RMS)

Ocrevus-valmisteen tehoa ja turvallisuutta selvitettiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa (double-blind, double-dummy), aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (WA21092 ja WA21093), joiden tutkimusasetelma oli identtinen ja joissa mukana olleet potilaat sairastivat aaltomaista MS-tautityyppiä (McDonaldin vuoden 2010 kriteerien mukaisesti) ja heillä oli näyttöä taudin aktiivisuudesta kliinisten piirteiden tai kuvantamislöydösten perusteella viimeisen kahden vuoden aikana. Tiivistelmä tutkimusasetelmasta ja tutkimuksen potilasjoukon lähtötilanteen ominaisuuksista on esitetty taulukossa 3.

Demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaisuudet olivat tasapainossa kahden hoitoryhmän välillä. Ocrevus-hoitoa saaville potilaille (ryhmä A) annettiin 600 mg kuuden kuukauden välein (ensimmäinen annos kahtena 300 mg:n infuusiona laskimoon kahden viikon välein, jonka jälkeen seuraavat annokset 600 mg:n kertainfuusiona laskimoon). Ryhmän B potilaat saivat 44 mikrog interferonibeeta-1a:ta (Rebif) injektiona ihon alle kolme kertaa viikossa.

Taulukko 3. Tutkimusasetelma sekä demografiset ja lähtötilanteen tiedot

	Tutkimus 1		Tutkimus 2	
Tutkimuksen nimi	WA21092 (OPERA I) (n = 821)		WA21093 (OPERA II) (n = 835)	
Tutkimusasetelma				
Tutkimuksen potilasjoukko	Aaltomaista (RMS) MS-tautia sairastavat potilaat			
Sairaushistoria seulonnassa	Vähintään kaksi pahenemisvaihetta edellisten kahden vuoden aikana tai yksi pahenemisvaihe edellisen vuoden aikana; EDSS* 0–5,5, raja-arvot mukaan lukien			
Tutkimuksen kesto	2 vuotta			
Hoitoryhmät	Ryhmä A: Ocrevus 600 mg Ryhmä B: 44 mikrog interferonibeeta-1a s.c. (IFN)			
Lähtötilanteen ominaisuudet	Ocrevus 600 mg (n = 410)	IFN 44 mikrog (n = 411)	Ocrevus 600 mg (n = 417)	IFN 44 mikrog (n = 418)
Keskimääräinen ikä (vuotta)	37,1	36,9	37,2	37,4
Iän vaihteluväli (vuotta) tutkimuksen sisäänottovaiheessa	18–56	18–55	18–55	18–55
Sukupuolijakauma (% miehiä/% naisia)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Sairauden kestoajan keskiarvo/mediaani diagnoosin jälkeen (vuotta)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Taudin kulkua muuntavilla lääkkeillä aiemmin hoitamattomia potilaita (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Keskimääräinen pahenemisvaiheiden määrä kuluneena vuonna	1,31	1,33	1,32	1,34
Niiden potilaiden osuus, joilla gadoliniumilla tehostuvia T1- muutoksia	42,5	38,1	39,0	41,4
Keskimääräiset EDSS-pisteet*	2,82	2,71	2,73	2,79

* Liikunta- ja toimintakyvyn heikentymistä osoittava pisteitys, Expanded Disability Status Scale

** Potilaat, jotka eivät olleet käyttäneet mitään MS-lääkehoitoa 2 vuoden aikana ennen satunnaistamista.

Keskeiset kliiniset ja magneettikuvauksella todetut tehotulokset esitetään taulukossa 4 ja kuvassa 1.

Näiden tutkimusten tulokset osoittavat, että Ocrevus vähentää merkittävästi pahenemisvaiheita, magneettikuvauksella mitattavaa subkliinistä tautiaktiivisuutta ja taudin etenemistä verrattuna ihon alle annettuun 44 mikrog:n interferonibeeta-1a -hoitoon.

Taulukko 4. Tutkimusten WA21092 ja WA21093 keskeiset kliiniset ja magneettikuvaukseen liittyvät päätetapahtumat (aaltomainen MS-tauti)

Päätetapahtumat	Tutkimus 1: WA21092 (OPERA I)		Tutkimus 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrevus 600 mg (n = 410)	IFN 44 mikrog (n = 411)	Ocrevus 600 mg (n = 417)	IFN 44 mikrog (n = 418)
Kliiniset päätetapahtumat				
Vuosittainen pahenemisvaiheiden määrä (ARR, ensisijainen päätetapahtuma)	0,156	0,292	0,155	0,290
Suhteellinen vähenemä	46 % (p < 0,0001)		47 % (p < 0,0001)	
Niiden potilaiden osuus, joilla oli 12 viikon vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen ³	9,8 % Ocrevus vs 15,2 % IFN			
Riskin alenema (yhdistetty analyysi ¹)	40 % (p = 0,0006) ⁷			
Riskin alenema (yksittäiset tutkimukset ²)	43 % (p = 0,0139) ⁷		37 % (p = 0,0169) ⁷	
Niiden potilaiden osuus, joilla oli 24 viikon vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen	7,6 % Ocrevus vs 12,0 % IFN			
Riskin alenema (yhdistetty analyysi ¹)	40 % (p = 0,0025) ⁷			
Riskin alenema (yksittäiset tutkimukset ²)	43 % (p = 0,0278) ⁷		37 % (p = 0,0370) ⁷	
Niiden potilaiden osuus, joilla oli vähintään 12 viikon vahvistettu toimintakyvyn parannus ⁴	20,7 % Ocrevus vs 15,6 % IFN			
Suhteellinen lisäys (yhdistetty analyysi ¹)	33 % (p = 0,0194)			
Suhteellinen lisäys (yksittäiset tutkimukset ²)	61 % (p = 0,0106)		14 % (p = 0,4019)	
Niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut pahenemisvaihetta hoitoviikkoon 96 mennessä ²	80,4 %	66,7 %	78,9 %	64,3 %
	(p < 0,0001)		(p < 0,0001)	
Niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut näyttöä taudin aktiivisuudesta (NEDA) ⁵	48 %	29 %	48 %	25 %
Suhteellinen lisäys ²	64 % (p < 0,0001)		89 % (p < 0,0001)	
Magneettikuvauksen (MKn) päätetapahtumat				
Gadoliniumilla tehostuvien T1-muutosten määrä (keskiarvo) magneettikuvauksetta kohden	0,016	0,286	0,021	0,416
Suhteellinen vähenemä	94 % (p < 0,0001)		95 % (p < 0,0001)	
Uusien ja/tai suurentuneiden T2-hyperintensiivisten muutosten määrä (keskiarvo) magneettikuvauksetta kohden	0,323	1,413	0,325	1,904
Suhteellinen vähenemä	77 % (p < 0,0001)		83 % (p < 0,0001)	

Päätetapahtumat	Tutkimus 1: WA21092 (OPERA I)		Tutkimus 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrevus 600 mg (n = 410)	IFN 44 mikrog (n = 411)	Ocrevus 600 mg (n = 417)	IFN 44 mikrog (n = 418)
Aivojen tilavuuden prosentuaalinen muutos viikosta 24 viikkoon 96	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Aivojen tilavuuden menetyksen suhteellinen vähenemä	22,8 % (p = 0,0042) ⁶		14,9 % (p = 0,0900)	

¹ Tutkimusten 1 ja 2 prospektiivisesti yhdistetyt tiedot

² Ei-konfirmatorinen p-arvoanalyysi; ei osa ennalta määriteltyä testaushierarkiaa

³ Määritelty EDSS-pisteiden (Expanded Disability Status Scale) $\geq 1,0$ pisteen suurenemiseksi lähtötilanteen pisteistä, jos potilaan lähtötilanteen pisteet ovat 5,5 tai vähemmän, tai $\geq 0,5$ pisteen suurenemiseksi, kun lähtötilanteen pisteet ovat $> 5,5$; Kaplan–Meierin estimaatit viikolla 96

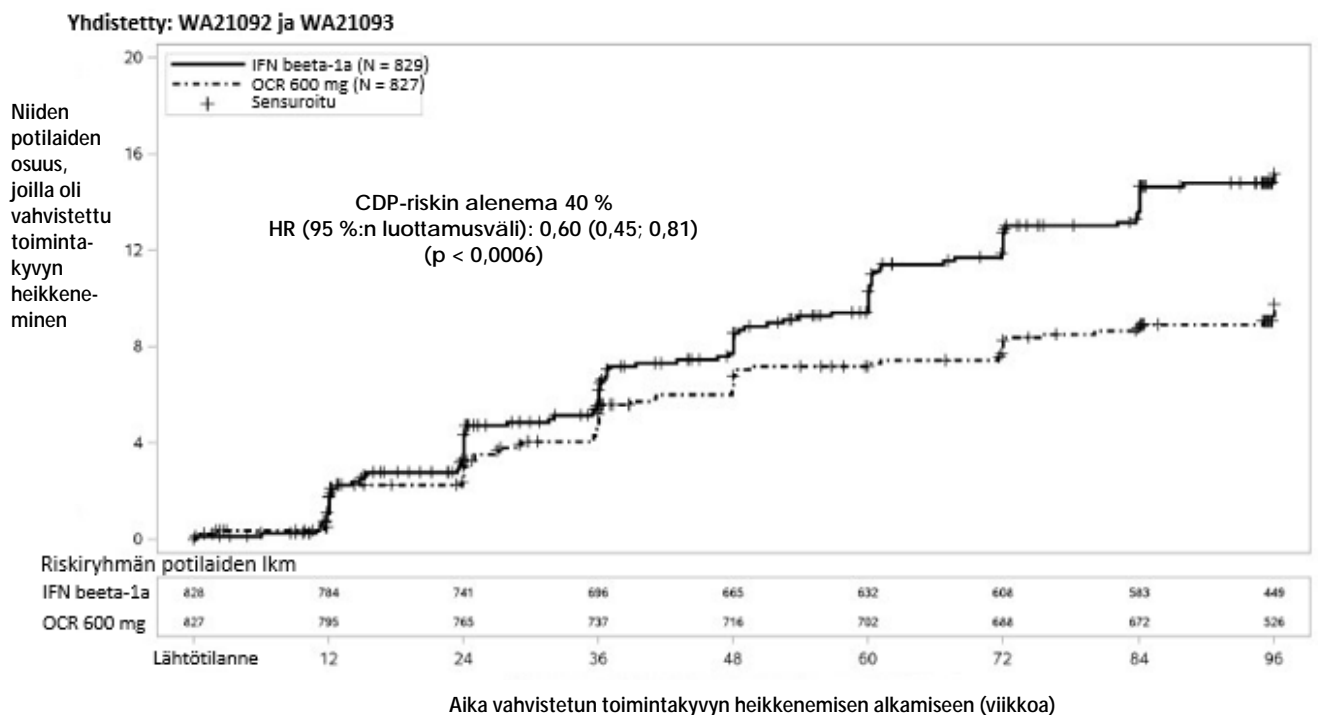
⁴ Määritelty EDSS-pisteiden $\geq 1,0$ pisteen vähenemiseksi lähtötilanteesta, jos potilaan lähtötilanteen EDSS-pisteet ≥ 2 ja $\leq 5,5$, tai $\geq 0,5$ pisteen vähenemiseksi, kun lähtötilanteen pisteet ovat $> 5,5$. Potilaita, joiden lähtötilanteen pisteet olivat < 2 , ei otettu mukaan analyysiin.

⁵ Tilanteeksi, jossa ei näy taudin aktiivisuudesta (NEDA), on määritelty tutkimussuunnitelmassa määriteltyjen pahenemisvaiheiden puuttuminen, ei merkkiä 12 viikon vahvistetusta toimintakyvyn heikkenemisestä (Confirmed Disability Progression, CDP) eikä mitään MK:ssa todettua aktiivisuutta (joko gadoliniumilla tehostuvia T1-muutoksia tai uusia tai laajenevia T2-muutoksia) koko 96 viikon hoidon aikana. Koko hoitoaikkeen mukaiseen (ITT) potilasjoukkoon perustuvat eksploraatiiviset tulokset.

⁶ Ei-konfirmatorinen p-arvo; hierarkkinen testaus lopetettu ennen päätetapahtuman saavuttamista.

⁷ Log-rank-testi

Kuva 1. Kaplan–Meier-kuvaaja ajankohtaan, jolloin todetaan toimintakyvyn heikkeneminen vähintään 12 viikon ajaksi ja jossa ensimmäinen havainto neurologisesta heikkenemisestä tehtiin kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana (tutkimusten WA21092 ja WA21093 yhdistetty hoitoaikkeen mukainen potilasjoukko)*



*Tutkimusten WA21092 ja WA21093 ennalta määritelty yhdistetty analyysi

Ennalta määritettyjen yhdistettyjen analyysien tulokset ajankohtaan, jolloin todetaan vähintään 12 viikkoa kestänyt vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen (riskin alenema Ocrevus-hoidossa 40 % verrattuna interferonibeeta-1a -hoitoon [$p = 0,0006$]) olivat erittäin yhdenmukaiset vähintään 24 viikon ajan kestäneen toimintakyvyn heikkenemisen tulosten kanssa (riskin alenema Ocrevus-hoidossa 40 % verrattuna interferonibeeta-1a -hoitoon, $p = 0,0025$).

Tutkimuksiin otettiin mukaan potilaita, joilla oli aktiivinen tauti. Potilaat eivät olleet aiemmin saaneet aktiivista hoitoa tai hoidon vaste oli ollut riittämätön kliinisten piirteiden tai kuvantamislöydösten perusteella. Analyysi potilasjoukoista, joissa taudin aktiivisuudessa oli lähtötilanteessa eroja, mukaan lukien aktiivinen tai erittäin aktiivinen tauti, osoitti Ocrevus-hoidon tehon vuosittaiseen pahenemisvaiheiden määrään ja 12 viikon vahvistettuun toimintakyvyn heikkenemiseen olevan yhdenmukainen koko potilasjoukossa.

Primaaristi etenevä MS-tauti

Ocrevus-valmisteen tehoa ja turvallisuutta selvitettiin myös satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa potilailla, jotka sairastavat primaaristi etenevää MS-tautia (tutkimus WA25046), joka oli tärkeimpien sisäänottokriteerien perusteella varhaisvaiheessa, eli potilaan ikä oli 18–55 vuotta, EDSS-pisteet olivat seulonnassa 3,0–6,5 pistettä, taudin kesto MS-oireiden alusta oli alle 10 vuotta, jos potilaan EDSS-pisteet olivat seulonnassa $\leq 5,0$, tai alle 15 vuotta, jos potilaan EDSS-pisteet olivat seulonnassa $> 5,0$. Myös etenevässä MS-taudissa taudin aktiivisuudelle tyypillinen tulehdusaktiivisuus voi olla todettavissa kuvantamisella (eli Gd-tehosteiset T_1 -muutokset ja/tai aktiiviset [uudet tai laajenevat] T_2 -muutokset]). Tulehdusaktiivisuus pitäisi varmistaa kaikilla potilailla magneettikuvauksella. Yli 55-vuotiaita potilaita ei tutkittu. Tutkimusasetelma ja tutkimuksen potilasjoukon lähtötilanteen ominaisuudet esitetään taulukossa 5.

Demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaisuudet olivat hyvin tasapainossa näiden kahden hoitoryhmän välillä. Pään magneettikuvauksessa todettiin joko Gd-tehosteisten T_1 -muutosten tai T_2 -muutosten perusteella tulehdusaktiivisuudelle tyypillisiä piirteitä.

Primaaristi etenevää MS-tautia koskeneessa vaiheen 3 tutkimuksessa potilaat saivat 600 mg:n Ocrevus-annoksen kuuden kuukauden välein kahtena kahden viikon välein annettuna 300 mg:n infuusiona koko hoitajakson ajan. Aaltomaista MS-tautia sairastaville potilaille annettujen 600 mg:n infuusioiden ja ensisijaisesti etenevää MS-tautia sairastaville potilaille kahtena 300 mg:n infuusiona annetun hoidon farmakokineettiset/farmakodynaamiset profiilit olivat yhdenmukaiset. Infuusioreaktiot olivat infuusiota kohden myös samankaltaiset riippumatta siitä, annettiinkö 600 mg:n annos yhtenä 600 mg:n infuusiona vai kahtena 300 mg:n infuusiona kahden viikon välein (ks. kohdat 4.8 ja 5.2). Koska kahden 300 mg:n infuusion hoito-ohjelmassa annettiin kokonaisuudessaan enemmän infuusioita, infuusioreaktioiden kokonaismäärä oli kuitenkin suurempi. Näin ollen suositellaan, että 1. annoksen jälkeen Ocrevus annetaan 600 mg:n kertainfuusiona (ks. kohta 4.2) infuusioiden kokonaismäärän (sekä samanaikaisen altistuksen estohoitona annetulle metyyliiprednisolonille ja antihistamiinille) sekä niihin liittyvien infuusioreaktioiden vähentämiseksi.

Taulukko 5. Tutkimuksen WA25046 tutkimusasetelma sekä demografiset ja lähtötilanteen tiedot

Tutkimuksen nimi	Tutkimus WA25046 ORATORIO (n = 732)	
Tutkimusasetelma		
Tutkimuksen potilasjoukko	Primaaristi etenevää MS-tautia sairastavat potilaat	
Tutkimuksen kesto	Tapahtumaperusteinen (vähintään 120 viikkoa ja 253 vahvistettua toimintakyvyn heikkenemiseen liittyvää tapahtumaa) (Seuranta-ajan mediaani: Ocrevus 3,0 vuotta, lumehoito 2,8 vuotta)	
Sairaushistoria seulonnassa	Ikä 18–55 vuotta, EDSS-pisteet 3,0–6,5	
Hoitoryhmät	Ryhmä A: Ocrevus 600 mg Ryhmä B: Lumehoito, satunnaistettu suhteessa 2:1	
Lähtötilanteen tiedot	Ocrevus 600 mg (n = 488)	Lumehoito (n = 244)
Keskimääräinen ikä (vuotta)	44,7	44,4
Iän vaihteluväli (vuotta) tutkimuksen sisäänottovaiheessa	20–56	18–56
Sukupuolijakauma (% miehiä/% naisia)	51,4/48,6	49,2/50,8
Sairauden kestoajan keskiarvo/mediaani primaaristi etenevän MS-taudin diagnoosin jälkeen (vuotta)	2,9/1,6	2,8/1,3
Keskimääräiset EDSS-pisteet	4,7	4,7

Keskeiset kliiniset ja magneettikuvauksella todetut tehon tulokset esitetään taulukossa 6 ja kuvassa 2.

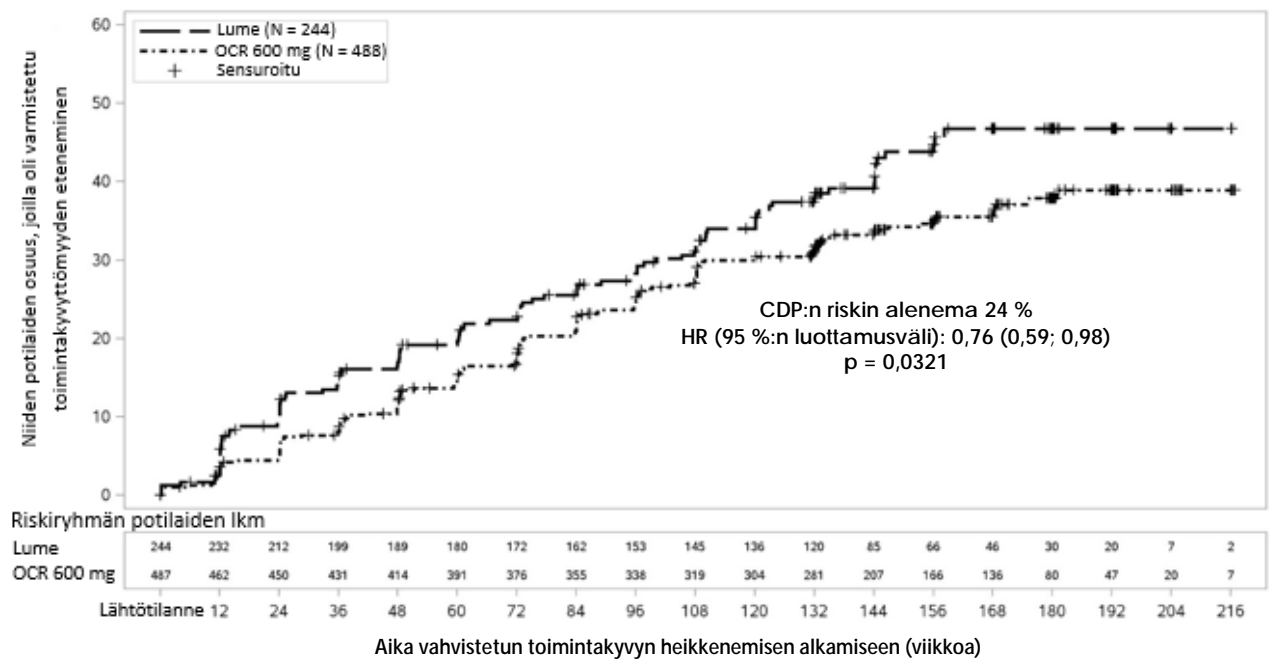
Tämän tutkimuksen tulokset osoittavat, että Ocrevus hidastaa taudin etenemistä ja vähentää kävelynopeuden hidastumista merkitsevästi lumehoitoon verrattuna.

Taulukko 6. Tutkimuksen WA25046 (ensisijaisesti etenevä MS-tauti) keskeiset kliiniset ja magneettikuvauksen päätetapahtumat

Päätetapahtumat	Tutkimus 3	
	WA25046 (Oratorio)	
	Ocrevus 600 mg (n = 488)	Lumehoito (n = 244)
Kliiniset päätetapahtumat		
Ensisijainen tehon päätetapahtuma Niiden potilaiden osuus, joilla oli 12 viikon vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen (ensisijainen päätetapahtuma)	30,2 %	34,0 %
Riskin alenema	24 % (p = 0,0321)	
Niiden potilaiden osuus, joilla oli 24 viikon vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen ¹	28,3 %	32,7 %
Riskin alenema	25 % (p = 0,0365)	
Kävelynopeustestin (Timed 25-Foot Walk) prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 120	38,9	55,1
Kävelynopeuden hidastumisen suhteellinen vähenemä	29,4 % (p = 0,0404)	
Magneettikuvauksen päätetapahtumat		
T2-hyperintensiivisten muutosten tilavuuden prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 120	-3,4	7,4
	(p < 0,0001)	
Aivojen tilavuuden prosentuaalinen muutos viikosta 24 viikkoon 120	-0,902	-1,093
Aivojen tilavuuden menetyksen suhteellinen vähenemä	17,5 % (p = 0,0206)	

¹ Määritelty EDSS-pisteiden (Expanded Disability Status Scale) $\geq 1,0$ pisteen suurenemiseksi potilailla, joilla lähtötilanteen pisteet $\leq 5,5$ tai $\geq 0,5$ pisteen suurenemiseksi, kun lähtötilanteen pisteet ovat $> 5,5$; Kaplan–Meierin estimaatit viikolla 120

Kuva 2. Kaplan–Meier-kuvaaja* ajankohtaan, jolloin todetaan toimintakyvyn heikkeneminen vähintään 12 viikon ajaksi ja jossa ensimmäinen havainto neurologisesta heikkenemisestä tehtiin kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana (tutkimuksen WA25046 hoitoaikteen mukainen potilasjoukko)*



* Kaikkien tässä analyysissä mukana olevien potilaiden seuranta-aika oli vähintään 120 viikkoa. Ensisijainen analyysi perustuu kaikkiin kertyneisiin tapahtumiin.

Ennalta määritellyn, mutta tilastolliselta voimaltaan riittämättömän ensisijaisen päätetapahtuman alaryhmäanalyysi viittaa siihen, että nuoremmat potilaat tai potilaat, joilla oli lähtötilanteessa Gd-tehosteisia T₁-muutoksia, saavat hoidosta suuremman hyödyn kuin iäkkäämmät potilaat tai potilaat, joilla ei ole Gd-tehosteisia T₁-muutoksia (≤ 45 vuoden iässä: HR 0,64 [0,45, 0,92], > 45 vuoden iässä: HR 0,88 [0,62, 1,26]), joilla on Gd-tehosteisia T₁-muutoksia lähtötilanteessa (HR 0,65 [0,40–1,06]) tai joilla ei ole Gd-tehosteisia T₁-muutoksia lähtötilanteessa (HR 0,84 [0,62–1,13]).

Post-hoc-analyysit viittasivat lisäksi siihen, että hoidon teho on parempi nuoremmilla potilailla, joilla on lähtötilanteessa Gd-tehosteisia T₁-muutoksia (≤ 45 vuoden iässä: HR 0,52 [0,27–1,00], ≤ 46 vuoden iässä [iän mediaani tutkimuksessa WA25046]; HR 0,48 [0,25–0,92], < 51 vuoden iässä: HR 0,53 [0,31–0,89]).

Immunogeenisuus

MS-tutkimuksissa (WA21092, WA21093 ja WA25046) mukana olleilta potilailta testattiin useana ajankohtana (lähtötilanteessa ja kuudenkuukauden välein annetun hoidon jälkeen koko tutkimuksen keston ajan) vasta-aineet lääkevalmisteelle. Ocrevus-hoitoa saaneista 1 311 potilaasta 12 potilasta (~1 %) kehitti vasta-aineita lääkettä kohtaan, ja näistä kahdella potilaalla oli neutraloivia vasta-aineita. Hoidosta aiheuttamien lääkevasta-aineiden vaikutusta turvallisuuteen ja tehoon ei voida arvioida, koska Ocrevus-hoitoon liittyneiden vasta-aineiden ilmaantuvuus on pieni.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Ocrevus-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän MS-taudin hoidossa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Okrelitsumabin farmakokinetiikkaa MS-tutkimuksissa kuvasi kaksitilamalli, jossa puhdistuma on aikariippuvainen, ja jossa oli IgG1-monoklonaaliselle vasta-aineelle tyypilliset farmakokineettiset parametrit. Primaaristi etenevää MS-tautia koskeneen tutkimuksen kahden 300 mg:n annoksen ja aaltomaista MS-tautia koskeneen tutkimuksen yhden 600 mg:n annoksen kokonaisaltistus (AUC 24 viikon antovälin aikana) oli identtinen, mikä oli käytetyllä identtisellä annoksella oletettavissa. Käyrän alle jäävä pinta-ala (AUC τ) neljännen 600 mg:n okrelitsumabiannoksen jälkeen oli 3510 $\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{vrk}$, ja suurimman pitoisuuden (C_{max}) keskiarvo oli 212 $\mu\text{g}/\text{ml}$ aaltomaisen MS-taudin yhteydessä (600 mg:n infuusio) ja 141 $\mu\text{g}/\text{ml}$ primaaristi etenevän MS-taudin yhteydessä (300 mg:n infuusiot).

Imeytyminen

Ocrevus annetaan infuusiona laskimoon. Muita antoreittejä ei ole tutkittu.

Jakautuminen

Keskusjakautumistilavuuden populaatiofarmakokineettinen arvio oli 2,78 l. Perifeeriseksi tilavuudeksi arvioitiin 2,68 l, ja tilojen väliseksi puhdistumaksi arvioitiin 0,294 l/vrk.

Biotransformaatio

Ocrevus-valmisteen metaboliaa ei ole tutkittu suoraan, sillä vasta-aineet puhdistuvat pääasiassa katabolian kautta (eli hajoavat peptideiksi ja aminohapoiksi).

Eliminaatio

Vakiopuhdistumaksi arvioitiin 0,17 l/vrk, ja alkuvaiheen aikariippuvaiseksi puhdistumaksi arvioitiin 0,0489 l/vrk, mikä väheni 33 viikon puoliintumisajan mukaan. Okrelitsumabin terminaalisen eliminaation puoliintumisaika oli 26 vuorokautta.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Pediatriset potilaat

Okrelitsumabin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Iäkkäät

Okrelitsumabilla ei ole tehty erityisesti vähintään 55-vuotiaita potilaita koskevia farmakokineettisiä tutkimuksia, koska kliinistä kokemusta on vain vähän (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Varsinaisia farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty. Kliinisissä tutkimuksissa oli mukana lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita eikä Ocrevus-valmisteen farmakokinetiikassa havaittu tässä potilasryhmässä muutoksia. Keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja saatavissa.

Maksan vajaatoiminta

Varsinaisia farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty. Kliinisissä tutkimuksissa oli mukana lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita eikä farmakokinetiikassa havaittu tässä potilasryhmässä muutoksia. Keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja saatavissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä alkion ja sikiön kehitystä koskevien perinteisten ei-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Okrelitsumabilla ei ole tehty karsinogeenisuus- eikä mutageenisuustutkimuksia.

Cynomolgus-apinoilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa okrelitsumabin antoon raskauspäivästä 20 noin 5 viikkoon syntymän jälkeen liittyi jälkeläisillä glomerulopatiaa, lymfoidisten follikkelien muodostumista luuytimeen, lymfoplasmasyyttistä munuaistulehdusta ja kivesten painon vähenemistä. Tässä tutkimuksessa emolle annetuista annoksista aiheutuneet suurimmat keskiarvopitoisuudet (C_{max}) seerumissa olivat 4,5- ja 21-kertaisia kliinisessä käytössä oletettaviin pitoisuuksiin nähden.

Kahteen tapaukseen liittyi kuolleisuutta. Toisessa tapauksessa kyse oli keskosuuteen liittyvästä heikkoudesta, mihin liittyi opportunistinen infektio, ja toisessa tapauksessa emon aktiivisesta infektiosta (mastiitti) aiheutui vastasyntyneelle jälkeläiselle pikkuaivojen infektiivinen meningoencefaliitti. Kumpaankin vastasyntyneen jälkeläisen infektiioon on saattanut vaikuttaa B-solujen puutos. Okrelitsumabille altistuneiden emojen vastasyntyneillä jälkeläisillä havaittiin vähentyneitä B-solupopulaatioita heti syntymän jälkeen. Maidossa havaittiin imetyksen aikana mitattavia okrelitsumabipitoisuuksia (noin 0,2 % vakaan tilan pienimmistä pitoisuuksista seerumissa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaattitrihydraatti
Väkevä etikkahappo
Trehaloosidihydraatti
Polysorbaatti 20
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ocrevus-valmisteen ja polyvinyylikloridista (PVC) tai polyolefiinista (PO) valmistettujen infuusiopussien ja laskimonsisäiseen antoon tarkoitettujen antolaitteiden välillä ei ole havaittu yhteensopimattomuuksia.

Älä käytä Ocrevus-valmisteen laimentamiseen muita kuin kohdassa 6.6 mainittuja laimentimia, sillä muiden käyttöä ei ole tutkittu.

Lääkevalmistetta ei tule sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

18 kuukautta

Laimennettu laskimoon annettava infuusioliuos

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen 8 tuntia huoneenlämmössä.

Mikrobiologisesta näkökulmasta käyttövalmis infuusioliuos tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti

ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen 8 tuntia huoneenlämmössä, ellei valmistetta ole laimennettu valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Jos laskimoon annettavaa infuusiota ei voida antaa loppuun samana päivänä, käyttämättä jäävä liuos on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10 ml konsentraattia lasisessa injektiopullossa. Pakkauskoot 1 tai 2 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laimennusohjeet

Terveydenhuollon ammattilaisen pitää valmistaa Ocrevus käyttökuntoon aseptistä tekniikkaa noudattaen. Älä ravista injektiopulloa.

Valmiste on tarkoitettu yhteen käyttökertaan.

Älä käytä liuosta, jos sen väri on muuttunut tai jos liuoksessa on vierashiukkasia (ks. liuoksen kuvaus kohdasta 3).

Ocrevus on laimennettava ennen antoa. Laskimoon annettavat Ocrevus-liuokset valmistetaan laimentamalla lääkevalmiste infuusiopussiin, joka sisältää isotonista 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta (300 mg/250 ml tai 600 mg/500 ml) lopulliseen lääkeainepitoisuuteen noin 1,2 mg/ml.

Laimennettu infuusioliuos on annettava infuusiovälineistöllä, jossa on 0,2 mikronin tai 0,22 mikronin letkunsisäinen suodatin.

Infuusiopussin sisällön on oltava huoneenlämpöistä ennen laskimoon annettavan infuusion aloittamista, jotta vältetään kylmän liuoksen antamisesta aiheutuvat infuusioreaktiot.

Hävittäminen

Käyttämättä jääneiden / vanhentuneiden lääkkeiden hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1231/001

EU/1/17/1231/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8. tammikuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<{PP kuukausi VVVV}>

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
USA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Whylen
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

· **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

· **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ocrevus 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
okrelitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 300 mg okrelitsumabia 10 ml:ssa (30 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumasetaattitrihydraatti
Väkevä etikkahappo
Trehaloosidihydraatti
Polysorbaatti 20
Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.
300 mg/10 ml
1 injektiopullo
2 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Laskimoon laimentamisen jälkeen
Älä ravista injektiopulloa

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa

Ei saa jäättyä

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1231/001 1 injektiopullon pakkaus

EU/1/17/1231/002 2 injektiopullon pakkaus

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ocrevus 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
okrelitsumabi
Laimennettuna i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

300 mg/10 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Ocrevus 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten okrelitsumabi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ocrevus on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Ocrevus-valmistetta
3. Miten Ocrevus-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ocrevus-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ocrevus on ja mihin sitä käytetään

Mitä Ocrevus on

Ocrevus sisältää vaikuttavana aineena okrelitsumabia, joka on monoklonaaliseksi vasta-aineeksi kutsuttu valkuaisaine eli proteiini. Vasta-aineet vaikuttavat kiinnittymällä elimistössä tiettyihin kohdeproteiineihin.

Mihin Ocrevus-valmistetta käytetään

Ocrevus-valmistetta käytetään aikuisille

- aaltomaisen MS-taudin hoitoon
- varhaisvaiheen primaaristi etenevän MS-taudin hoitoon.

Mikä MS-tauti on

MS-tauti (multippeliskleroosi) vahingoittaa keskushermostoa, etenkin aivojen ja selkäytimen hermoja. MS-tautia sairastavan potilaan immuunijärjestelmä (elimistön puolustusjärjestelmä) toimii virheellisesti ja hyökkää hermosoluja ympäröivää suojakerrosta (myeliinituppea) vastaan aiheuttaen tulehduksen. Myeliinitupen vaurioitumisen vuoksi hermot eivät enää toimi kunnolla.

MS-taudin oireet riippuvat siitä, mikä keskushermoston osa on vaurioitunut. Oireita voivat olla kävely- ja tasapainovaikeudet, heikotus, tunnottomuus, kahtena näkeminen ja näön sumeneminen, huono koordinaatiokyky ja virtsarakon toimintahäiriöt.

- **Aaltomaista MS-tautia sairastavilla potilailla** on toistuvia oirejaksoja (pahenemisvaiheita). Oireet voivat ilmaantua äkillisesti, muutaman tunnin kuluessa, tai kehittyä hitaasti usean päivän aikana. Oireet voivat hävitä tai lieventyä pahenemisvaiheiden välillä, mutta vauriot voivat ajan myötä laajentua ja johtaa pysyvään toimintakyvyn heikkenemiseen.
- **Primaaristi etenevää MS-tautia sairastavien potilaiden** oireet pahenevat yleensä jatkuvasti sairauden alusta lähtien.

Miten Ocrevus vaikuttaa?

Ocrevus kiinnittyy tietyntyyppisten B-solujen pintaan. B-solut ovat veren valkosoluja, jotka ovat osa immuuni- eli puolustusjärjestelmää ja osallisina MS-taudissa. Ocrevus-valmisteen vaikutukset kohdistuvat vain tietyntyyppisiin B-soluihin ja se hävittää vain niitä. Tämä vähentää tulehdusta ja immuunijärjestelmän hyökkäyksiä myeliinituppea vastaan, vähentäen pahenemisvaiheiden todennäköisyyttä ja hidastaen sairauden etenemistä.

- **Aaltomaisessa MS-taudissa** Ocrevus vähentää merkittävästi kohtausten (pahenemisvaiheiden) lukumäärää ja hidastaa merkittävästi sairauden etenemistä. Ocrevus lisää merkittävästi myös sen todennäköisyyttä, ettei potilaalla ole todettavissa mitään taudin aktiivisuutta (ei aivomuutoksia, ei pahenemisvaiheita eikä toimintakyvyn heikkenemisen lisääntymistä).
- **Primaaristi etenevässä MS-taudissa** Ocrevus hidastaa sairauden etenemistä ja vähentää kävelynopeuden hidastumista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Ocrevus-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Ocrevus-valmistetta:

- jos olet allerginen okrelitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on parhaillaan jokin infektio
- jos sinulle on kerrottu, että sinulla on vaikea-asteinen immuunipuutostila
- jos sairastat syöpää.

Jos olet epävarma, käänny lääkärin puoleen, ennen kuin sinulle annetaan Ocrevus-hoitoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Ocrevus-valmistetta, jos jokin seuraavista koskee sinua. Lääkäri saattaa päättää siirtää Ocrevus-hoitosi myöhempään ajankohtaan tai hän saattaa katsoa, ettei sinulle voi antaa Ocrevus-hoitoa

- jos sinulla on jokin **infektio**. Lääkäri odottaa ennen Ocrevus-hoidon antamista, että infektio on parantunut.
- jos sinulla on joskus ollut **B-hepatiitti** tai jos olet hepatiitti B -viruksen kantaja, sillä Ocrevus-valmisteen kaltaiset lääkkeet voivat aiheuttaa hepatiitti B -viruksen aktivoitumisen uudelleen. Lääkäri tutkii ennen Ocrevus-hoidon aloittamista, onko sinulla hepatiitti B -infektion riski. B-hepatiittia sairastavilta potilailta tai hepatiitti B -viruksen kantajilta otetaan verikoe, ja lääkäri tarkkailee hepatiitti B -infektion oireita.
- jos sairastat **syöpää** tai jos sinulla on aiemmin ollut syöpä. Lääkäri saattaa siirtää Ocrevus-hoidon myöhempään ajankohtaan.

Vaikutukset immuunijärjestelmään:

- **Immuunijärjestelmään vaikuttavat sairaudet:** jos sinulla on jokin toinen immuunijärjestelmään vaikuttava sairaus, sinulle ei ehkä voi antaa Ocrevus-hoitoa.

- **Immuunijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet:** jos olet joskus käyttänyt, parhaillaan käytät tai aiot käyttää lääkkeitä, jotka vaikuttavat immuunijärjestelmään, kuten solunsalpaajia, immunosuppressiivisia lääkkeitä tai muita MS-taudin hoitoon käytettäviä lääkkeitä. Lääkäri saattaa siirtää Ocrevus-hoidon myöhempään ajankohtaan tai kehottaa sinua lopettamaan tällaisten lääkkeiden käytön ennen Ocrevus-hoidon aloittamista. Ks. lisätietoja jäljempänä kohdasta Muut lääkevalmisteet ja Ocrevus.

Infuusioon liittyvät reaktiot

- Infuusioon liittyvät reaktiot ovat Ocrevus-hoidon yleisin haittavaikutus.
- **Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on infuusioon liittyvä reaktio** (ks. kohdasta 4 luettelo infuusioon liittyvistä reaktioista). Infuusioon liittyviä reaktioita voi esiintyä infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa sen jälkeen.
- Lääkäri antaa sinulle ennen jokaista Ocrevus-infusiota lääkkeitä infuusioon liittyvien reaktioiden vähentämiseksi (ks. kohta 3). Vointiasi myös tarkkaillaan infuusion aikana ja vähintään tunnin ajan infuusion jälkeen.

Infektiot

- Jos epäilet, että sinulla on jokin infektio, kerro siitä lääkärille ennen kuin Ocrevus-infuusio annetaan. Lääkäri odottaa, että infektio on parantunut ennen kuin Ocrevus-infuusio annetaan.
- Saatat saada Ocrevus-hoidon aikana infektioita tavanomaista herkemmin, koska immuunisolut, joihin Ocrevus vaikuttaa, osallistuvat myös infektioiden torjumiseen.
- Ennen kuin Ocrevus-hoito aloitetaan ja ennen seuraavia infusioita lääkäri saattaa ottaa sinulta verikokeen immuunijärjestelmäsi toiminnan tutkimiseksi, koska infektiot saattavat olla yleisempiä vaikea-asteisen immuunijärjestelmän toimintahäiriön yhteydessä.
- Jos saat hoitoa primaaristi etenevään MS-tautiin ja sinulla on nielemisvaikeuksia, Ocrevus saattaa lisätä vaikea-asteisen keuhkokuumeen riskiä.
- **Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on jokin seuraavista infektion oireista Ocrevus-hoidon aikana tai sen jälkeen:**
 - kuumetta tai vilunväristyksiä
 - pitkittyvää yskää
 - herpes (esim. yskänrokko, vyöruusu tai sukupuolielinten haavaumia).
- **Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos epäilet, että MS-tautisi pahenee, tai jos huomaat uusia oireita.** Hyvin harvinainen ja hengenvaarallinen aivoinfektio, progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML), voi aiheuttaa MS-taudin oireita muistuttavia oireita. Ocrevus-valmisteen kaltaisia ja muita MS-taudin hoitoon käytettäviä lääkkeitä käyttävillä potilailla voi esiintyä progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa.
- **Kerro kumppanillesi tai sinua hoitavalle henkilölle,** että saat Ocrevus-hoitoa. He saattavat huomata progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian oireita, joita et itse huomaa, kuten muistamattomuutta, ajatteluun liittyviä vaikeuksia, kävelyvaikeuksia, näön menetystä, puhutavan muutoksia, jotka saattavat edellyttää lääkärin tekemiä tutkimuksia.

Rokotukset

- Kerro lääkärille, jos olet äskettäin saanut jonkin rokotuksen tai sinulle suunnitellaan lähiaikoina jonkin rokotuksen antamista.
- Sinulle ei saa antaa Ocrevus-hoidon aikana rokotuksia rokotteilla, jotka sisältävät eläviä tai heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia (esimerkiksi calmetterokotusta tuberkuloosia vastaan tai keltakuumerokotusta). Ei myöskään tiedetä, miten Ocrevus vaikuttaa vasteeseen muun tyyppisille rokotteille.
- Lääkäri tarkistaa ennen Ocrevus-hoidon aloittamista tarvitsetko jotakin rokotuksia. Mahdolliset rokotukset pitää antaa viimeistään 6 viikkoa ennen Ocrevus-hoidon aloittamista.

Lapset ja nuoret

Ocrevus ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska sitä ei ole vielä tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Ocrevus

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille etenkin

- jos olet joskus käyttänyt, parhaillaan käytät tai aiot käyttää **lääkkeitä, jotka vaikuttavat immuunijärjestelmään**, kuten solunsalpaajia, immunosuppressiivisia lääkkeitä tai muita MS-taudin hoitoon käytettäviä lääkkeitä. Näiden lääkkeiden ja Ocrevus-valmisteen vaikutus immuunijärjestelmään voi olla liian voimakas. Lääkäri saattaa siirtää Ocrevus-hoidon myöhempään ajankohtaan tai kehottaa sinua lopettamaan tällaisten lääkkeiden käytön ennen Ocrevus-hoidon aloittamista.
- jos käytät **verenpainelääkkeitä**, koska Ocrevus saattaa alentaa verenpainetta. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan verenpainelääkkeiden käytön 12 tuntia ennen jokaista Ocrevus-infusiota.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), kerro siitä lääkärille ennen kuin sinulle annetaan Ocrevus-hoitoa.

Raskaus

- Kerro lääkärille ennen kuin sinulle annetaan Ocrevus-valmistetta, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Ocrevus saattaa läpäistä istukan ja vaikuttaa vauvaan.
- Älä käytä Ocrevus-valmistetta, jos olet raskaana, ellet ole keskustellut siitä lääkärin kanssa. Lääkäri arvioi Ocrevus-hoidon hyödyt sinulle verrattuna lapselle aiheutuvaan riskiin.

Naisten ehkäisy

Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä ehkäisyä

- Ocrevus-hoidon aikana ja
- 12 kuukautta viimeisen Ocrevus-infusion jälkeen.

Imetys

Älä imetä Ocrevus-hoidon aikana, koska Ocrevus saattaa erittyä rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ei tiedetä, voiko Ocrevus vaikuttaa ajokykyyn tai kykyyn käyttää työkaluja tai koneita.

Lääkäri kertoo sinulle, voiko MS-tauti vaikuttaa ajokykyysi tai kykyysi käyttää työkaluja ja koneita turvallisesti.

Ocrevus sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol **natriumia** (23 mg) per annos eli sen sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Ocrevus-valmistetta annetaan

Ocrevus-infuusion antaa lääkäri tai sairaanhoitaja, jolla on kokemusta tämän hoidon antamisesta. Vointiasi tarkkaillaan tämän lääkkeen annon aikana siltä varalta, että sinulle ilmaantuu jokin haittavaikutus. Ocrevus annetaan aina tiputuksena (infuusiona laskimoon).

Ennen Ocrevus-infuusiota annettavat lääkkeet

Sinulle annetaan ennen Ocrevus-infuusiota muita lääkkeitä mahdollisten haittavaikutusten, kuten infuusioon liittyvien reaktioiden, estämiseen tai vähentämiseen (ks. kohdista 2 ja 4 tiedot infuusioon liittyvistä reaktioista).

Sinulle annetaan ennen jokaista infuusiota kortikosteroidi- ja antihistamiinivalmistetta, ja saatat saada myös kuumetta alentavia lääkkeitä.

Miten Ocrevus annetaan

- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Ocrevus-hoidon. Se annetaan infuusiona laskimoon (suonensisäisenä infuusiona eli i.v.-infuusiona).
- Vointiasi tarkkaillaan Ocrevus-infuusion annon aikana ja vähintään tunnin ajan infuusion jälkeen siltä varalta, että sinulle ilmaantuu haittavaikutuksia, kuten infuusioon liittyviä reaktioita. Jos sinulle ilmaantuu infuusioon liittyvä reaktio, infuusionopeutta voidaan hidastaa tai infuusion anto voidaan lopettaa tilapäisesti tai pysyvästi riippuen siitä, miten vakava reaktio on (ks. kohdista 2 ja 4 tietoja infuusioon liittyvistä reaktioista).

Miten paljon ja miten usein Ocrevus-valmistetta annetaan

Sinulle annetaan yhteensä 600 mg:n Ocrevus-annos 6 kuukauden välein.

- Ensimmäinen 600 mg:n Ocrevus-annos annetaan kahtena erillisenä infuusiona (kumpikin 300 mg) kahden viikon välein. Infuusio kestää noin 2,5 tuntia.
- Seuraavat 600 mg:n Ocrevus-annokset annetaan yhtenä infuusiona. Jokainen infuusio kestää noin 3,5 tuntia.

Jos Ocrevus-infuusio jää saamatta

- Jos Ocrevus-infuusio jää saamatta, ota yhteyttä lääkäriin sen antamiseksi mahdollisimman pian. Älä odota seuraavaan suunniteltuun infuusioon saakka.
- Jotta saat Ocrevus-hoidosta täyden hyödyn, on tärkeää, että saat jokaisen infuusion oikea-aikaisesti.

Jos lopetat Ocrevus-hoidon

- On tärkeää jatkaa hoitoa niin pitkään kuin olette yhdessä lääkärin kanssa sitä mieltä, että siitä on sinulle hyötyä.
- Jotkut haittavaikutukset voivat liittyä B-solujen vähyyteen. Kun lopetat Ocrevus-hoidon, haittavaikutukset voivat jatkua, kunnes B-solujen määrä palautuu normaaliksi. Veren B-solut palaavat vähitellen normaalitasolle. Tähän voi kuluu kuudesta kuukaudesta kahteen ja puoleen vuoteen tai harvinaisissa tapauksissa useitakin vuosia.
- Ennen kuin aloitat muiden lääkkeiden käytön, kerro lääkärille, milloin olet saanut viimeisen Ocrevus-infuusion.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ocrevus-hoidossa on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Infuusioon liittyvät reaktiot

- Infuusioon liittyvät reaktiot ovat Ocrevus-hoidon yleisin haittavaikutus (hyvin yleinen: saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä). Reaktiot ovat useimmiten lieviä, mutta joitakin vakavia reaktioita voi esiintyä.
- **Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on infuusioon liittyvän reaktion oireita tai löydöksiä infuusion aikana tai 24 tunnin aikana sen jälkeen.** Oireina voivat olla (näihin kuitenkaan rajoittumatta):
 - ihon kutina
 - ihottuma
 - nokkosihottuma
 - ihon punoitus
 - kurkun ärsytys tai kipu
 - hengenahdistus
 - kurkun turpoaminen
 - kasvojen ja kaulan punoitus
 - matala verenpaine
 - kuume
 - väsymyksen tunne
 - päänsärky
 - huimaus
 - pahoinvointi
 - nopea sydämen syke.
- Jos sinulla on infuusioon liittyvä reaktio, sinulle annetaan sen hoitoon lääkkeitä, ja infuusionopeutta saattaa olla tarpeen hidastaa tai infuusion anto lopettaa. Infuusiota voidaan jatkaa, kun reaktio on hävinnyt. Jos infuusioon liittyvä reaktio on hengenvaarallinen, lääkäri lopettaa Ocrevus-hoidon pysyvästi.

Infektiot

- Saatat saada Ocrevus-hoidon aikana infektioita tavanomaista herkemmin. Ocrevus-hoitoa saavilla MS-potilailla on havaittu seuraavia infektioita:
 - **Hyvin yleiset:** saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä
 - ylähengitystieinfektio
 - flunssa.
 - **Yleiset:** saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä
 - sivuontelotulehdus
 - keuhkoputkentulehdus (bronkiitti)
 - herpesinfektio (yskänrokko tai vyöruusu)
 - maha- ja suolistotulehdus (gastroenteriitti)
 - hengitystieinfektio
 - virusinfektio
 - ihotulehdus (selluliitti).

Osa näistä voi olla vakavia.

- **Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on jokin seuraavista infektion oireista:**
 - kuumetta tai vilunväristyksiä
 - pitkittyvää yskää
 - herpes (esim. yskänrokko, vyöruusu tai sukupuolielinten haavaumia).

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset: saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä

- veren tietyntyyppisten valkuaisaineiden (immunoglobuliinien) väheneminen; nämä valkuaisaineet osallistuvat infektioiden torjumiseen.

Yleiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä

- yskä
- paksun liman kertyminen nenään, kurkkuun tai keuhkoihin
- eräiden veren valkosolujen vähyys (neutropenia).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ocrevus-valmisteen säilyttäminen

Terveydenhuollon ammattilaiset säilyttävät Ocrevus-valmisteen sairaalassa tai klinikalla seuraavissa olosuhteissa:

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäättyä. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Ocrevus on laimennettava ennen kuin sitä annetaan sinulle. Sen laimentaa terveydenhuollon ammattilainen. Valmiste suositellaan käytettäväksi heti laimentamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat terveydenhuollon ammattilaisen vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen 8 tuntia huoneenlämmössä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ocrevus sisältää

- Vaikuttava aine on okrelitsumabi. Yksi injektiopullo sisältää 300 mg okrelitsumabia 10 ml:ssa pitoisuutena 30 mg/ml.
- Muut aineet ovat natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo, trehaloosidihydraatti, polysorbaatti 20 ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

- Ocrevus on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, ja väritön tai vaaleanruskehtava liuos.
- Se on infuusiokonsentraatti, liuosta varten.
- Tätä lääkettä on saatavana 1 tai 2 injektiopullon pakkauksina (injektiopullo sisältää 10 ml konsentraattia). Kaikkia pakkauskookoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

Valmistaja

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(see Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Ks. lisätietoja valmisteyhteenvedosta.

Annostus

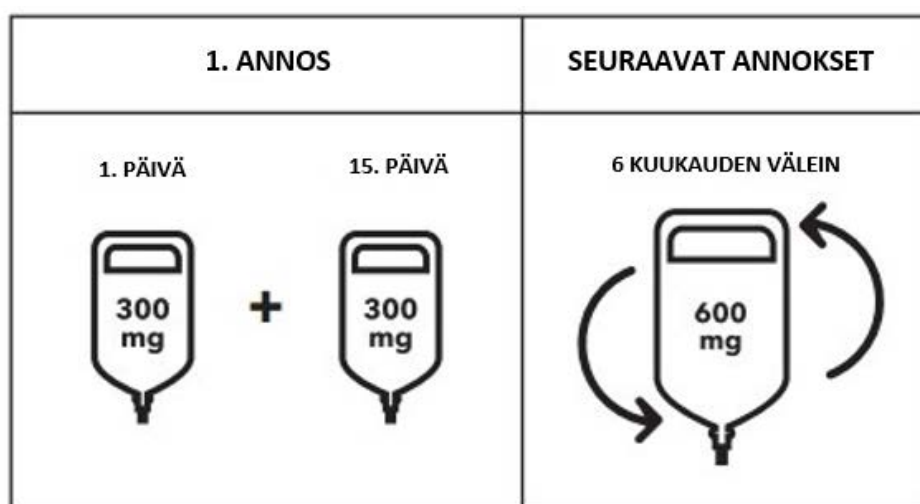
Aloituseros

Ensimmäinen 600 mg:n annos annetaan kahtena erillisenä infuusiona laskimoon: ensin 300 mg:n infuusio ja kaksi viikkoa myöhemmin toinen 300 mg:n infuusio.

Seuraavat annokset

Seuraavat Ocrevus-annokset annetaan 600 mg:n kertainfuusioina laskimoon 6 kuukauden välein (taulukko 1). Ensimmäinen 600 mg:n kerta-annos tulisi antaa kuusi kuukautta aloituseroksen ensimmäisen infuusion jälkeen. Ocrevus-annosten välisen ajan pitää olla aina vähintään viisi kuukautta.

Kuva 1. Ocrevus-annos ja -hoitoaikataulu



Infuusioreaktioiden hoito

Ennen infuusiota

- Ocrevus-hoidon aloittaa ja sitä valvoo kokenut terveydenhuollon ammattilainen, jolla on käytössä asianmukaiset välineet vaikeiden reaktioiden, kuten vakavien infuusioreaktioiden, yliherkkyysoireaktioiden ja/tai anafylaktisten reaktioiden, hoitoon.

Esilääkitys infuusion liittyvien reaktioiden varalta

Potilaalle on annettava seuraavia kahta esilääkitystä ennen jokaista Ocrevus-infusiota infuusioreaktioiden esiintyvyyden ja vaikeusasteen vähentämiseksi:

- 100 mg metyyliiprednisolonia (tai vastaavaa) laskimoon noin 30 minuuttia ennen jokaista Ocrevus-infusiota
- antihistamiinia noin 30–60 minuuttia ennen jokaista Ocrevus-infusiota.

Esilääkityksenä voidaan lisäksi harkita jotakin kuumetta alentavaa lääketta (esim. parasetamolia) noin 30–60 minuuttia ennen jokaista Ocrevus-infusiota.

- Ocrevus-infusioiden aikana saattaa esiintyä matalaa verenpainetta infuusioreaktion oireena. Siksi on harkittava verenpainelääkityksen keskeyttämistä 12 tunniksi ennen kutakin Ocrevus-infusiota sekä infuusion annon ajaksi. Potilaita, joilla on aiemmin ollut kongestiivista sydämen vajaatoimintaa (New York Heart Association (NYHA) III & IV), ei ole tutkittu.

Laimennusohjeet

- Terveydenhuollon ammattilaisen pitää saattaa Ocrevus käyttövalmiiksi aseptista tekniikkaa noudattaen. Älä ravista injektiopulloa.
- Valmiste on tarkoitettu yhteen käyttökertaan.
- Ocrevus saattaa sisältää hienojakoisia läpikuultavia ja/tai heijastavia hiukkasia, mikä lisää opaalinhoitoisuutta. Älä käytä liuosta, jos sen väri on muuttunut tai jos liuoksessa on vierashiukkasia.
- Ocrevus pitää laimentaa ennen antoa. Laskimoon annettavat Ocrevus-liuokset valmistetaan laimentamalla lääkevalmiste infuusiopussiin, joka sisältää isotonista 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta (300 mg/250 ml tai 600 mg/500 ml) lopulliseen lääkeainepitoisuuteen noin 1,2 mg/ml.
- Laimennettu infuusioliuos on annettava infuusiövälineistöllä, jossa on 0,2 mikronin tai 0,22 mikronin letkunsisäinen suodatin.
- Infuusiopussin sisällön on oltava huoneenlämpöistä ennen infuusion aloittamista, jotta vältetään kylmän liuoksen antamisesta aiheutuvat infuusioreaktiot.

Antotapa

- Ocrevus annetaan laimentamisen jälkeen infuusiona laskimoon sen antoon tarkoitetun erillisen infuusiolinjan kautta.
- Ocrevus-infuusiota ei saa antaa laskimoon paineella eikä boluksena.

Taulukko 1. Ocrevus-annos ja -hoitoaikataulu

		Annettava Ocrevus-määrä	Infuusio-ohjeet
Aloituserä (600 mg) 2 infuusiota jaettuna	1. infuusio	300 mg 250 ml:ssa	<ul style="list-style-type: none">• Aloita infuusio nopeudella 30 ml/tunti 30 minuutin ajan.• Nopeutta voidaan lisätä 30 ml/tunti lisäyksinä 30 minuutin välein enimmäisnopeuteen 180 ml/tunti saakka.• Jokainen infuusio tulisi antaa noin 2,5 tunnin kestoisena.
	2. infuusio (2 viikkoa myöhemmin)	300 mg 250 ml:ssa	
Seuraavat annokset (600 mg) 6 kuukauden välein	Kertainfuusio	600 mg 500 ml:ssa	<ul style="list-style-type: none">• Aloita infuusio nopeudella 40 ml/tunti 30 minuutin ajan.• Nopeutta voidaan lisätä 40 ml/tunti lisäyksinä 30 minuutin välein enimmäisnopeuteen 200 ml/tunti saakka.• Jokainen infuusio tulisi antaa noin 3,5 tunnin kestoisena.

Infuusioreaktioiden hoito infuusion aikana ja jälkeen

Potilaan vointia pitää seurata infuusion aikana ja vähintään tunnin ajan infuusion päättymisen jälkeen.

Infuusion aikana

- Infuusioreaktioiden vuoksi infuusioihin tehtävät muutokset
Jos potilaalle ilmaantuu minkä tahansa infuusion yhteydessä infuusioreaktio, ks. seuraavat muutokset.

Hengenvaaralliset infuusioreaktiot

Jos on viitteitä hengenvaarallisesta tai invalidisoivasta infuusioreaktiosta, kuten akuutti yliherkkyys tai akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, infuusion anto on lopetettava heti, ja potilaalle on annettava tarkoituksenmukaista hoitoa. Potilaan Ocrevus-hoito on tällöin lopetettava pysyvästi (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.3).

Vaikea-asteiset infuusioreaktiot

Jos potilaalla on vaikea-asteinen infuusioreaktio (kuten hengenahdistusta) tai kaulan ja kasvojen punoituksesta, kuumeesta ja kurkkukivusta koostuva oireisto, infuusion antaminen on keskeytettävä heti, ja potilaalle pitää antaa oireenmukaista hoitoa. Infuusiota saa jatkaa vasta, kun kaikki oireet ovat hävinneet. Hoitoa jatkettaessa infuusio aloitetaan puolella siitä antonopeudesta, jota käytettiin reaktion ilmaantuessa. Seuraavien infuusioiden yhteydessä ei tarvitse tehdä muutoksia, jos potilaalle ei ilmaannu infuusioon liittyvää reaktiota.

Lievät tai keskivaikeat infuusioreaktiot

Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea infuusioreaktio (esim. päänsärky), infuusionopeus pitää hidastaa puoleen siitä, joka oli käytössä tapahtuman ilmaantuessa. Hidastettua antonopeutta pitää jatkaa vähintään 30 minuutin ajan. Infuusionopeus voidaan tämän jälkeen palauttaa alkuperäiseen antonopeuteen, jos potilas sen sietää. Seuraavien infuusioiden yhteydessä ei tarvitse tehdä muutoksia, jos potilaalle ei ilmaannu infuusioreaktiota.

- Jos potilaalla on vaikea-asteisia keuhko-oireita, kuten bronkospasmeja tai astman pahenemista, infuusion anto on keskeytettävä heti pysyvästi. Oireenmukaisen hoidon antamisen jälkeen potilasta seurataan, kunnes keuhko-oireet ovat hävinneet, koska kliiniset oireet voivat pahentua alkuvaiheen paranemisen jälkeen.
- Yliherkkyysreaktioita saattaa olla vaikea erottaa infuusioreaktioista oireiden perusteella. Jos infuusion aikana epäillään yliherkkyysreaktiota, infuusion anto on lopetettava heti pysyvästi.

Infuusion jälkeen

- Ocrevus-hoitoa saanutta potilasta pitää tarkkailla infuusioon liittyvän reaktioiden havaitsemiseksi vähintään tunnin ajan infuusion päättymisen jälkeen.
- Lääkäriin pitää kertoa potilaalle, että 24 tunnin sisällä infuusiosta voi ilmaantua jokin infuusioreaktio.

Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

18 kuukautta

Laimennettu laskimoon annettava infuusioliuos

- Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen 8 tuntia huoneenlämmössä.
- Mikrobiologiselta kannalta käyttövalmis infuusioliuos tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen 8 tuntia huoneenlämmössä, ellei valmistetta ole laimennettu valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.
- Jos laskimoon annettavaa infuusiota ei voida antaa loppuun samana päivänä, käyttämättä jäävä liuos on hävitettävä.