

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ocrevus 300 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 300 mg okrelizumabi 10 ml-s kontsentratsiooniga 30 mg/ml. Lõplik ravimi kontsentratsioon pärast lahendamist on ligikaudu 1,2 mg/ml.

Okrelizumab on rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja rakkudes toodetud humaniseeritud monoklonaalne antikeha.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat

Selge kuni kergelt opalestseeruv ja värvitu kuni kahvatupruun lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ocrevus on näidustatud *sclerosis multiplex*'i ägenemistega kulgevate vormide raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on kliiniliselt või piltidiagnostika abil määratletud aktiivne haigus (vt lõik 5.1).

Ocrevus on näidustatud haiguse kestuse ja puude astme järgi varajases staadiumis primaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex*'i raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad piltidiagnostiliselt põletikulisele aktiivsusele iseloomulikud tunnused (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima neuroloogiliste haiguste diagnoosimis- ja ravikogemusega eriala arst, kellel on juurdepääs vajalikele vahenditele raskete reaktsioonide, näiteks tõsiste infusiooniga seotud reaktsioonide (*infusion-related reactions*, IRR-id) raviks.

Premedikatsioon infusiooniga seotud reaktsioonide vältimiseks

Järgmist kahte ravimit tuleb manustada premedikatsiooniks enne igat okrelizumabi infusiooni, et vähendada IRR-ide esinemissagedust ja raskust (täiendavad meetmed IRR-ide vähendamiseks vt lõik 4.4):

- 100 mg intravenooset metüülprednisolooni (või ekvivalenti) ligikaudu 30 minutit enne igat infusiooni;
- antihistamiini ligikaudu 30...60 minutit enne igat infusiooni.

Lisaks võib kaaluda ka antipüreetikumi (nt paratsetamooli) manustamist premedikatsiooniks ligikaudu 30...60 minutit enne igat infusiooni.

Annustamine

Algannus

600 mg algannus manustatakse kahe eraldi intravenoosse infusioonina; esimene 300 mg infusioonina, millele 2 nädalat hiljem järgneb teine 300 mg infusioon (vt tabel 1).

Järgnevad annused

Okrelizumabi järgnevad annused manustatakse ühe 600 mg intravenoosse infusioonina iga 6 kuu järel (vt tabel 1). Esimene järgnev 600 mg annus tuleb manustada kuus kuud pärast algannuse esimest infusiooni.

Okrelizumabi annuste manustamise vaheline intervall peab olema vähemalt 5 kuud.

Infusiooni kohandamine IRR-ide korral

Eluohtlikud IRR-id

Kui infusiooni ajal tekivad eluohtliku või invaliidistava IRR-i ilmingud, näiteks äge ülitundlikkus või äge respiratoorne distress-sündroom, tuleb infusioon otsekohe lõpetada ja patsient peab saama sobivat ravi. Nendel patsientidel tuleb infusioon alaliselt lõpetada (vt lõik 4.3).

Rasked IRR-id

Kui patsiendil tekib raske IRR (näiteks hingeldus) või õhetuse, palaviku ja kurguvalu sümptomite koosinemine, tuleb infusioon otsekohe katkestada ja patsient peab saama sümptomaatilist ravi. Infusiooni tohib uuesti alustada alles pärast kõigi sümptomite taandumist. Uuesti alustamisel peab esialgne infusioonikiirus olema poole väiksem reaktsiooni ilmnemise ajal kasutatud infusioonikiirusest. Järgnevate uute infusioonide puhul ei ole vaja infusiooni kohandada, välja arvatud juhul, kui patsiendil tekib IRR.

Kerged kuni mõõdukad IRR-id

Kui patsiendil tekib kerge kuni mõõdukas IRR (nt peavalu), tuleb infusioonikiirust vähendada poole võrra reaktsiooni ilmnemise ajal kasutatust. Väiksemat kiirust tuleb kasutada vähemalt 30 minutit. Kui see on talutav, võib infusioonikiirust uuesti suurendada vastavalt patsiendi esialgsele infusioonikiirusele. Järgnevate uute infusioonide puhul ei ole vaja infusiooni kohandada, välja arvatud juhul, kui patsiendil tekib IRR.

Annuse muutmise ravi ajal

Ülaltoodud infusiooni katkestamise ja infusioonikiiruse aeglustamise näidete (kergete/mõõdukate ja raskete IRR-ide) puhul muutub infusioonikiirus ja pikeneb infusiooni kogukestus, kuid koguannus ei muutu. Annuse vähendamine ei ole soovitatav.

Hilinenud või vahelejäänud annused

Kui infusioon jääb vahele, tuleb see manustada niipea kui võimalik; ärge oodake järgmise ettenähtud annuseni. Annuste manustamise vaheline intervall peab olema 6 kuud (minimaalselt 5 kuud) (vt tabel 1).

Patsientide erirühmad

Üle 55-aastased täiskasvanud ja eakad

Olemasolevate piiratud andmete põhjal (vt lõik 5.1 ja lõik 5.2) ei ole üle 55-aastastel patsientidel vaja annust muuta. Käimasolevatesse kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsiendid saavad pärast 55-aastaseks saamist endiselt 600 mg okrelizumabi iga kuue kuu järel.

Neerukahjustus

Okrelizumabi ohutust ja efektiivsust neerukahjustusega patsientidel ei ole nõuetekohaselt uuritud. Kliinilistesse uuringutesse kaasati kerge neerukahjustusega patsiendid. Puudub ravimi kasutamise kogemus mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel. Okrelizumab on monoklonaalne antikeha, mis eritub katabolismi (st peptiidideks ja aminohapeteks lagunemise) teel ning neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Okrelizumabi ohutust ja efektiivsust maksakahjustusega patsientidel ei ole nõuetekohaselt uuritud. Kliinilistesse uuringutesse kaasati kerge maksakahjustusega patsiendid. Puudub ravimi kasutamise kogemus mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel. Okrelizumab on monoklonaalne antikeha, mis eritub katabolismi (mitte maksas toimuva metabolismi) teel ning maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Okrelizumabi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 0...18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Pärast lahjendamist manustatakse ravimit intravenoosse infusiooni teel selleks loodud veenitee kaudu. Infusioonilahust ei tohi manustada intravenoosse süsti või boolusena.

Kui patsiendil ei tekkinud ühegi eelneva okrelizumabi infusiooni puhul tõsist infusiooniga seotud reaktsiooni (*infusion-related reaction*, IRR), võib järgnevate annuste manustamisel kasutada lühemat (2-tunnist) infusiooni kestust (tabel 1, variant 2).

Tabel 1: Annus ja manustamisskeem

		Manustatav okrelizumabi kogus	Infusiooniga seotud juhised
Algannus (600 mg) jaotatuna 2 infusiooniks	Infusioon 1	300 mg 250 ml-s	<ul style="list-style-type: none"> Alustada infusiooni kiirusega 30 ml/tunnis 30 minuti jooksul. Infusioonikiirust võib suurendada iga 30 minuti järel 30 ml/tunnis kuni maksimaalse kiiruseni 180 ml/tunnis. Iga infusiooni kestus on ligikaudu 2,5 tundi.
	Infusioon 2 (2 nädalat hiljem)	300 mg 250 ml-s	
Järgnevad annused (600 mg) üks infusioon üks kord iga 6 kuu järel	Variant 1 Ligikaudu 3,5 tundi kestev infusioon	600 mg 500 ml-s	<ul style="list-style-type: none"> Alustada infusiooni kiirusega 40 ml/tunnis 30 minuti jooksul. Infusioonikiirust võib suurendada iga 30 minuti järel 40 ml/tunnis kuni maksimaalse kiiruseni 200 ml/tunnis. Iga infusiooni kestus on ligikaudu 3,5 tundi.
	VÕI		
	Variant 2 Ligikaudu 2 tundi kestev infusioon	600 mg 500 ml-s	<ul style="list-style-type: none"> Alustada infusiooni kiirusega 100 ml/tunnis esimese 15 minuti jooksul. Suurendada infusioonikiirust järgmiseks 15 minutiks kiiruseni 200 ml/tunnis. Suurendada infusioonikiirust järgmiseks 30 minutiks kiiruseni

	Manustatav okrelizumabi kogus	Infusiooniga seotud juhised
		250 ml/tunnis. • Suurendada infusioonikiirust ülejäänud 60 minutiks kiiruseni 300 ml/tunnis. • Iga infusioon tuleb manustada ligikaudu 2 tunni jooksul.

Intravenoosse infusioonilahuse valmistamiseks lahjendatakse kontsentratsiooniga infusioonikotti, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, okrelizumabi lõpliku kontsentratsioonini ligikaudu 1,2 mg/ml.

Ravimpreparaadi manustamise lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

Patsiente peab jälgima infusiooni ajal ja vähemalt üks tund pärast infusiooni lõppu (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Olemasolev aktiivne infektsioon (vt lõik 4.4).
- Tugevalt nõrgenenud immuunsusega patsiendid (vt lõik 4.4).
- Teadaolevad aktiivsed pahaloomulised kasvaja (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infusiooniga seotud reaktsioonid (IRR-id)

Okrelizumabiga seostatakse IRR-ide teket, mis võib olla seotud tsütokiinide ja/või teiste keemiliste mediaatorite vabanemisega.

IRR-ide sümptomid võivad ilmneda okrelizumabi iga infusiooni ajal, kuid neid on sagedamini kirjeldatud esimese infusiooni ajal. IRR-id võivad tekkida 24 tunni jooksul pärast infusiooni (vt lõik 4.8). Need reaktsioonid võivad avalduda sügeluse, lööbe, urtikaaria, punetuse, kurguärrituse, suuneelu valu, hingelduse, neelu- või kõriturse, õhetuse, hüpotensiooni, palaviku, väsimuse, peavalu, pearingluse, iivelduse, tahhükardia ja anafülaksiana.

Enne infusiooni

Rasketes reaktsioonide ravi

Käepärast peavad olema sobivad vahendid rasketes reaktsioonide, näiteks tõsise IRR-i, ülitundlikkusreaktsioonide ja/või anafülaktiliste reaktsioonide raviks.

Hüpotensioon

Infusioonide ajal võib tekkida hüpotensioon kui IRR-i sümptom. Seetõttu tuleks kaaluda antihüpertensiivse ravi mitte manustamist 12 tundi enne igat infusiooni ja selle ajal. Uuritud ei ole

patsiente, kellel on anamneesis südame paispuudulikkus (New Yorgi Südameassotsiatsiooni [NYHA] III ja IV klass).

Premedikatsioon

IRR-ide esinemissageduse ja raskuse vähendamiseks peavad patsiendid saama premedikatsiooni (vt lõik 4.2).

Infusiooni ajal

Patsientide puhul, kellel tekivad rasked kopsusümptomid nagu bronhospasm või astma ägenemine, tuleb rakendada järgmisi meetmeid:

- infusioon tuleb otsekohe ja alaliselt katkestada;
- manustada tuleb sümptomaatilist ravi;
- patsienti tuleb jälgida kuni kopsusümptomite taandumiseni, sest kliiniliste sümptomite esialgsele paranemisele võib järgneda uus halvenemine.

Sümptomite põhjal võib olla raske eristada ülitundlikkust IRR-ist. Kui infusiooni ajal kahtlustatakse ülitundlikkusreaktsiooni, tuleb infusioon otsekohe ja alaliselt lõpetada (vt „Ülitundlikkusreaktsioonid“ allpool).

Pärast infusiooni

Patsiente tuleb jälgida vähemalt tund aega pärast infusiooni lõppu IRR-i võimalike sümptomite suhtes. Arstid peavad patsiente hoiatama, et IRR võib tekkida 24 tunni jooksul pärast infusiooni.

Infusiooni kohandamisega seotud juhised IRR-i korral vt lõik 4.2.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Tekkida võib ka ülitundlikkusreaktsioon (äge allergiline reaktsioon ravimpreparaadi suhtes). I tüüpi ägedad ülitundlikkusreaktsioonid (IgE-vahendatud) ei pruugi olla kliiniliselt eristatavad IRR-i sümptomitest.

Ülitundlikkusreaktsioon võib avalduda iga infusiooni ajal, kuigi tüüpiliselt ei teki see esimese infusiooni ajal. Kui järgnevate infusioonide puhul tekivad varem esinenud sümptomitest raskemad sümptomid või uued rasked sümptomid, tuleb koheselt arvestada ülitundlikkusreaktsiooni võimalusega. Ravida ei tohi patsiente, kellel esineb teadaolev IgE-vahendatud ülitundlikkus okrelizumabi suhtes (vt lõik 4.3).

Infektsioon

Ägeda infektsiooniga patsientidel tuleb okrelizumabi manustamine edasi lükata kuni infektsiooni taandumiseni.

Enne ravi on soovitatav kindlaks teha patsiendi immuunstaatus, sest tugevalt nõrgenenud immuunsusega patsiente (nt kellel esineb lümfopenia, neutropeenia, hüpopogammaglobulineemia) ei tohi ravida (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Raske infektsiooniga patsientide üldine osakaal oli sarnane võrdlusravimite puhul täheldatuga (vt lõik 4.8). 4. raskusastme (eluohtlike) ja 5. raskusastme (surmaga lõppevate) infektsioonide esinemissagedus oli väike kõikides ravirühmades, kuid primaarselt progresseeruva *sclerosi multiplex*'iga (SM) patsientidel oli eluohtlike (1,6% vs. 0,4%) ja surmaga lõppevate (0,6% vs. 0%) infektsioonide esinemissagedus suurem okrelizumabi kui platseebo puhul. Kõik eluohtlikud infektsioonid taandusid ilma okrelizumabiga ravi lõpetamata.

Primaarselt progresseeruva SM-iga patsientidel, kellel esinevad neelamisraskused, on suurem risk aspiratsioonipneumoonia tekkeks. Ravi okrelizumabiga võib nendel patsientidel veelgi suurendada raske pneumoonia tekkeriski. Pneumooniaga patsientide puhul peavad arstid koheselt tegutsema.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

PML-i põhjustavat John Cunninghami viiruse (JCV) infektsiooni on CD20-vastaste antikehade (sh okrelizumab) puhul täheldatud väga harva ning enamasti seoses riskifaktoritega (patsiendipopulatsioon, nt lümfopeenia, suurem vanus, polüteraapia immunosuppressantidega).

Arstid peavad olema tähelepanelikud PML-i varajaste nähtude ja sümptomite suhtes, milleks võivad olla igasugused uued või süvenevad neuroloogilised nähud või sümptomid, sest need võivad sarnaneda SM-iga.

PML-i kahtluse korral tuleb okrelizumabi manustamine katkestada. Kaaluda tuleb järgmiste uuringute tegemist: magnetresonantstomograafia (MRT), eelistatavalt kontrastainega (võrreldes ravieelse MRT-ga), kinnitav JCV desoksüribonukleiinhappe (DNA) määramine tserebrospinaalvedelikus ja korduvad neuroloogilised hindamised. Kui PML leiab kinnitust, tuleb ravi alaliselt lõpetada.

B-hepatiidi reaktiveerumine

CD20-vastaste antikehadega ravitud patsientidel on kirjeldatud B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktiveerumist, mis mõningatel juhtudel viib fulminantse hepatiidi, maksapuudulikkuse ja surma tekkeni.

Enne ravi alustamist tuleb kõikidele patsientidele teha HBV skriining vastavalt kohalikele juhistele. Aktiivse HBV-infektsiooniga patsiente (st aktiivset infektsiooni kinnitavad HBsAg ja anti-HB testi positiivsed tulemused) ei tohi okrelizumabiga ravida (vt lõik 4.3). Positiivse seroloogiaga patsiendid (st negatiivne HBsAg leid ja positiivne B-hepatiidi viiruse tuuma antigeeni vastaste antikehade leid [HBcAb+]); HBV kandjad (positiivne B-hepatiidi viiruse pinnaantigeeni leid, HBsAg+) peavad enne ravi alustamist nõu pidama maksahaiguste ravi spetsialistidega ning neid tuleb jälgida ja ravida vastavalt kohalikele ravijuhenditele, et vältida B-hepatiidi reaktiveerumist.

Hilist tüüpi neutropeenia

Teatatud on hilist tüüpi neutropeenia juhtudest vähemalt 4 nädalat pärast okrelizumabi viimast infusiooni (vt lõik 4.8). Kuigi mõnede juhtude puhul oli tegemist 3. või 4. astmega, olid enamik 1. või 2. astme juhud. Infektsiooni nähtude ja sümptomitega patsientidel on soovitatav määrata neutrofiilide arvu veres.

Pahaloomulised kasvaja

Kliinilistes uuringutes on okrelizumabiga ravitud patsientidel täheldatud pahaloomuliste kasvaja (sealhulgas rinnavähkide) suuremat arvu võrreldes kontrollrühmadega. Esinemissagedus jäi SM-i populatsioonis oodatava tavasageduse piiridesse. Teadaoleva aktiivse pahaloomulise kasvajaga patsiente ei tohi okrelizumabiga ravida (vt lõik 4.3). Patsientide puhul, kellel esinevad pahaloomuliste kasvaja teadaolevad riskitegurid, samuti patsientide puhul, keda jälgitakse aktiivselt pahaloomulise kasvaja retsidiiveerumise suhtes, tuleb kaaluda individuaalset kasu ja riski suhet. Patsiendid peavad läbima standardse rinnavähi sõeluuringu vastavalt kohalikele juhistele.

Kliiniliste uuringute kontrolliga perioodi jooksul oli mittemelanoomsete nahavähkide esinemissagedus madal ning puudus lahknevus ravirühmade vahel. Esinemissageduse suurenemist täheldati kolmanda ja neljanda ravivähe vahel basaalkrak-kartsinoomi tõttu, mida ei täheldatud järgnevatel aastatel. Esinemissagedus jäi SM-i populatsioonis oodatava tavasageduse piiridesse.

Tugevalt nõrgenenud immuunsusega patsientide ravi

Tugevalt nõrgenenud immuunsusega patsiente ei tohi ravida kuni selle seisundi taandumiseni (vt lõik 4.3).

Teiste autoimmuunhaiguste korral viis okrelizumabi samaaegne kasutamine koos immunosupressantidega (nt pikaajaline ravi kortikosteroididega, mittebioloogilised ja bioloogilised haigust modifitseerivad antireumaatilised ravimid [HMR-id], mükofenolaatmofetiil, tsüklofosfamiid, asatiopriin) tõsiste infektsioonide, kaasa arvatud oportunistlike infektsioonide sagenemiseni. Infektsioonideks olid (kuid mitte ainult) atüüpiline pneumoonia ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia, *Varicella* pneumoonia, tuberkuloos, histoplasmoos. Harvadel juhtudel lõppesid mõned neist infektsioonidest surmaga. Uuriv analüüs tuvastas järgmised tegurid, mis on seotud tõsiste infektsioonide tekkeriskiga: soovitatust suuremate okrelizumabi annuste kasutamine SM-i korral, muud kaasuvad haigused ja immunosupressantide/kortikosteroidide pikaajaline kasutamine.

Teiste immunosupressantide kasutamine koos okrelizumabiga ei ole soovitatav, välja arvatud kortikosteroidide kasutamine ägenemiste sümptomaatiliseks raviks. Selle kohta, kas steroidide samaaegne kasutamine ägenemiste sümptomaatiliseks raviks on kliinilises praktikas seotud suurenenud infektsioonihuga, on teadmisi vähe. Okrelizumabi olulistest SM-i uuringutes ei olnud kortikosteroidide manustamine ägenemise raviks seotud tõsise infektsiooni suurema tekkeriskiga.

Kui okrelizumabi manustamist alustatakse pärast immunosupressiivset ravi või immunosupressiivset ravi alustatakse pärast okrelizumabi, tuleb arvesse võtta osaliselt kattuvate farmakodünaamiliste toimete võimalust (vt lõik 5.1). Okrelizumabi määramisel peab olema ettevaatlik, võttes arvesse teiste haigust modifitseerivate SM-i ravimite farmakodünaamikat.

Vaktsineerimine

Ravijärgse elus- või elus nõrgestatud vaktsiinidega vaktsineerimise ohutust ei ole uuritud ning vaktsineerimine elus nõrgestatud või elusvaktsiinidega ei ole soovitatav ravi ajal ja mitte enne B-rakkude arvu taastumist. Kliinilistes uuringutes oli B-rakkude arvu taastumise mediaanne aeg 72 nädalat (vt lõik 5.1).

Randomiseeritud avatud uuringus saavutasid *sclerosis multiplex*'i ägenemistega kulgevate vormidega patsiendid humoraalse immuunvastuse (kuigi nõrgema) teetanuse toksoidile, 23-valentsele pneumokokivastasele polüsahhariidvaktsiinile (nii revaktsineerimisega kui ka ilma), meriteo hemotsüaniini neoantigeenile ja hooajalise gripi vaktsiinidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Okrelizumabiga ravitud patsiente on soovitatav hooajalise gripi vastu vaktsineerida inaktiveeritud vaktsiinidega.

Arstid peavad üle vaatama immuniseerimise staatuse patsientidel, kellel kaalutakse ravi okrelizumabiga. Vaktsineerimist vajavad patsiendid peavad laskma ennast vaktsineerida vähemalt 6 nädalat enne ravi alustamist.

Kokkupuude okrelizumabiga in utero ning vastündinute ja imikute vaktsineerimine elus- ja nõrgestatud elusvaktsiinidega

Raseduse ajal okrelizumabi saanud emade laste võimaliku B-rakkude vähenemise tõttu on soovitatav elus- või nõrgestatud elusvaktsiinidega vaktsineerimisega oodata, kuni B-rakkude arv on taastunud; seepärast on vastündinutel ja imikutel soovitatav enne vaktsineerimist määrata CD19-positiivsete B-rakkude arv.

On soovitatav, et kõik muud vaktsiinid peale elus- või nõrgestatud elusvaktsiinide manustatakse kohaliku immuniseerimiskava järgi. Kuna vaktsineerimise efektiivsus võib olla vähenenud, tuleb kaaluda tiitri järgi vaktsiinindutseeritud immuunvastuse hindamist, et kontrollida, kas inimesel on tekkinud kaitsev immuunvastus.

Vaktsineerimise ohutusest ja ajast tuleb rääkida lapse arstiga (vt lõik 4.6).

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud, sest ei ole oodata koostoimed tsütokroom P450 ensüümide, teiste metaboliseerivate ensüümide või transporterite vahendusel.

Vaktsineerimine

Ravile okrelizumabiga järgnenud elus- või nõrgestatud elusvaktsiinidega immuniseerimise ohutust ei ole uuritud.

Olemas on andmed teetanuse toksoidi, 23-valentse pneumokokivastase polüsahhariidvaktsiini, meriteo hemotsüaniini neoantigeeni ja hooajalise gripi vaktsiini toime kohta okrelizumabi saavatel patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Ravijärgse kahe aasta jooksul oli patsientide protsent, kellel oli positiivne antikehade tiiter *S. pneumoniae*, mumps, punetiste ja tuulerõugete vastu, üldiselt sarnane ravieelse patsientide protsendiga.

Immunosupressandid

Muu immunosupressiivse ravi kasutamine koos okrelizumabiga ei ole soovitatav, välja arvatud kortikosteroidide kasutamine ägenemiste sümptomaatiliseks raviks (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama rasestumisvastaseid vahendeid okrelizumabi saamise ajal ja 12 kuu jooksul pärast okrelizumabi viimast infusiooni.

Rasedus

Okrelizumabi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Okrelizumab on immunoglobuliin G (IgG). IgG läbib teadaolevalt platsentaarbarjääri. Kaaluda tuleb nende vastsündinute ja imikute elus- või nõrgestatud elusvaktsiinidega vaktsineerimise edasilükkamist, kes on ema kaudu olnud *in utero* eksponeeritud okrelizumabile. Okrelizumabiga kokku puutunud vastsündinutel ega imikutel ei ole kogutud andmeid B-rakkude arvu kohta ning B-rakkude arvu vähenemise võimalik kestus vastsündinutel ja imikutel on teadmata (vt lõik 4.4).

Raseduse ajal teisi CD20-vastaseid antikehi saanud emade lastel on kirjeldatud mööduvat B-rakkude arvu vähenemist perifeerses veres ja lümfotsütopeeniat.

Loomkatsed (embrüo/loote toksilisuse uuringud) ei näita teratogeenseid toimeid. Siiski tuvastati B-rakkude arvu vähenemine *in utero*. Pre- ja postnataalse arengu uuringutes täheldati reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Raseduse ajal tuleb okrelizumabi kasutamist vältida, välja arvatud juhul, kui potentsiaalne kasu emale ületab võimaliku ohu lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas okrelizumab/metaboliidid erituvad inimeste piima. Loomadelt saadud olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed on näidanud okrelizumabi eritumist piima (vt lõik 5.3). Riski vastündinutele/imikutele ei saa välistada. Naistel on soovitatav ravi ajaks rinnaga toitmine lõpetada.

Fertiilsus

Makaakidega läbi viidud isas- ja emasloomade fertiilsusuuringutest saadud mittekliinilised andmed ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ocrevus ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige tähtsamad ja sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed olid IRR-id (34,3%, 40,1% vastavalt ägenemistega kulgeva ja primaarselt progresseeruva SM-i korral) ja infektsioonid (58,5%, 72,2% vastavalt ägenemistega kulgeva ja primaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex*'i korral) (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 2 allpool on loetletud kliinilistes uuringutes teatatud ja spontaansete teatiste põhjal saadud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooriate alusel. Esinemissagedused on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud esinemissageduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2: Kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon, nasofarüingiit, gripp	Sinusiit, bronhiit, suu herpes, gastroenteriit, hingamisteede infektsioon, viirusinfektsioon, herpes zoster, konjunktiviit, tselluliit	
Vere ja lümfisüsteemi häired		Neutropeenia	Hilist tüüpi neutropeenia ²
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha, katarr	
Uuringud	Immunoglobuliin M sisalduse vähenemine veres	Immunoglobuliin G sisalduse vähenemine veres	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Infusiooniga seotud reaktsioonid ¹		

¹ Vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

² Täheleanduv turuletulekujärgselt – esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Ägenemistega kulgeva ja primaarselt progresseeruva SM-i uuringutes olid IRR-idega seotud sümptomid järgmised (kuid mitte ainult): sügelus, lööve, urtikaaria, punetus, õhetus, hüpotensioon, palavik, väsimus, peavalu, pearinglus, kurguärritus, suuneelu valu, hingeldus, neelu- või kõriturse, iiveldus, tahhükardia. Kontrollitud uuringutes surmaga lõppenud IRR-e ei esinenud.

Turuletulekujärgselt esines IRR-i sümptomite hulgas ka anafülaksia.

Aktiivse võrdlusravimi kontrolliga (ägenemistega kulgeva SM-i) kliinilistes uuringutes oli IRR kõige sagedam kõrvaltoime okrelizumabi ravirühmas üldise esinemissagedusega 34,3% võrreldes esinemissagedusega 9,9% beeta-1a-interferooni ravirühmas (platseebo infusioon). IRR-ide esinemissagedus oli suurim esimese annuse esimese infusiooni ajal (27,5%) ja vähenes aja jooksul alla 10% neljanda annuse manustamise ajaks. Enamik IRR-e mõlemas ravirühmas olid kerged kuni mõõdukad. Kergeid ja mõõdukaid IRR-e esines vastavalt 21,7%-l ja 10,1%-l okrelizumabiga ravitud patsientidest, 2,4%-l tekkisid rasked ja 0,1%-l eluohtlikud IRR-id.

Platseebokontrolliga (primaarselt progresseeruva SM-i) kliinilises uuringus oli IRR kõige sagedam kõrvaltoime okrelizumabi ravirühmas üldise esinemissagedusega 40,1% võrreldes esinemissagedusega 25,5% platseeborühmas. IRR-ide esinemissagedus oli suurim esimese annuse esimese infusiooni ajal (27,4%) ja vähenes järgnevate annuste puhul alla 10% neljanda annuse manustamise ajaks. IRR-id tekkisid kummaski rühmas suuremal protsendil patsientidest iga annuse esimese infusiooni ajal vastava annuse teise infusiooniga võrreldes. Enamik IRR-e olid kerged kuni mõõdukad. Kergeid ja mõõdukaid IRR-e esines vastavalt 26,7%-l ja 11,9%-l okrelizumabiga ravitud patsientidest, 1,4%-l tekkisid rasked IRR-id. Eluohtlikke IRR-e ei esinenud. Vt lõik 4.4.

Järgnevate annuste alternatiivne lühema kestusega infusioon

Uuringus (MA30143 lühema infusiooni alamuuring), mille eesmärk oli iseloomustada lühema kestusega (2-tunniste) okrelizumabi infusioonide ohutusprofiili ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*’iga patsientidel, olid IRR-ide esinemissagedus, raskus ja sümptomite tüübid sarnased 3,5 tunni jooksul manustatud infusioonide puhul täheleanduvatele (vt lõik 5.1). Vajalike sekkumiste üldarv oli mõlemas infusioonigrupis väike, kuid IRR-ide haldamiseks oli lühema kestusega (2-tunnise) infusioonigrupis vaja rohkem sekkumisi (aeglustamist või ajutisi katkestamisi), võrreldes 3,5-tunnise infusioonigrupiga (vastavalt 8,7% vs 4,8%).

Infektsioon

Aktiivse võrdlusravimi kontrolliga uuringutes ägenemistega kulgeva SM-i korral tekkisid infektsioonid 58,5%-l okrelizumabi ja 52,5%-l beeta-1a-interferooni saanud patsientidest. Tõsised infektsioonid tekkisid 1,3%-l okrelizumabi ja 2,9%-l beeta-1a-interferooni saanud patsientidest. Platseebokontrolliga uuringus primaarselt progresseeruva SM-i korral tekkisid infektsioonid 72,2%-l okrelizumabi ja 69,9%-l platseebot saanud patsientidest. Tõsised infektsioonid tekkisid 6,2%-l okrelizumabi ja 6,7%-l platseebot saanud patsientidest. Nii ägenemistega kulgeva SM-i kui ka primaarselt progresseeruva SM-i uuringute avatud faasis viidi kõik patsiendid üle okrelizumabile. Ägenemistega kulgeva SM-i korral täheldati tõsiste infektsioonide esinemissageduse suurenemist teise ja kolmanda aasta vahel, kuid mitte järgnevatel aastatel. Primaarselt progresseeruva SM-i korral esinemissageduse suurenemist ei täheldatud.

Hingamisteede infektsioonid

Hingamisteede infektsioonide esinemissagedus oli suurem okrelizumabiga ravitud patsientidel kui beeta-1a-interferooni ja platseebot saanutel.

Ägenemistega kulgeva SM-i kliinilistes uuringutes tekkis ülemiste hingamisteede infektsioon 39,9%-l okrelizumabiga ravitud ja 33,2%-l beeta-1a-interferooniga ravitud patsientidest ning alumiste hingamisteede infektsioon 7,5%-l okrelizumabiga ravitud ja 5,2%-l beeta-1a-interferooniga ravitud patsientidest.

Primaarselt progresseeruva SM-i kliinilises uuringus tekkis ülemiste hingamisteede infektsioon 48,8%-l okrelizumabiga ravitud ja 42,7%-l platseebot saanud patsientidest ning alumiste hingamisteede infektsioon 9,9%-l okrelizumabiga ravitud ja 9,2%-l platseebot saanud patsientidest. Okrelizumabiga ravitud patsientidel kirjeldatud hingamisteede infektsioonid olid enamasti kerged kuni mõõdukad (80...90%).

Herpes

Aktiivse võrdlusravimi kontrolliga (ägenemistega kulgeva SM-i) kliinilistes uuringutes kirjeldati herpesinfektsioone sagedamini okrelizumabiga ravitud kui beeta-1a-interferooniga ravitud patsientidel, sh *herpes zoster* (2,1% vs. 1,0%), *herpes simplex* (0,7% vs. 0,1%), suu herpes (3,0% vs. 2,2%), genitaalherpes (0,1% vs. 0%) ja herpesviirusinfektsioon (0,1% vs. 0%). Kõik infektsioonid olid kerge kuni mõõduka raskusega, välja arvatud üks 3. astme juht, ja patsiendid paranesisid tavaraviga.

Platseebokontrolliga (primaarselt progresseeruva SM-i) kliinilises uuringus täheldati okrelizumabi ravirühmas suuremal protsendil patsientidest suu herpest (2,7% vs. 0,8%).

Laboratoorsed kõrvalekalded

Immunoglobuliinid

Ravi okrelizumabiga viis immunoglobuliinide sisalduse üldise vähenemiseni uuringute kontrolliga perioodi jooksul, mis oli tingitud peamiselt IgM-i langusest. Kliinilistest uuringutest saadud andmed on näidanud seost IgG (ja vähemal määral IgM või IgA) sisalduse vähenemise ja tõsiste infektsioonide vahel.

Lümfotsüüdid

Ägenemistega kulgeva SM-i puhul täheldati lümfotsüütide hulga vähenemist < LLN 20,7%-l okrelizumabiga ravitud ja 32,6%-l beeta-1a-interferooniga ravitud patsientidest. Primaarselt progresseeruva SM-i puhul täheldati lümfotsüütide hulga vähenemist < LLN 26,3%-l okrelizumabiga ravitud ja 11,7%-l platseebot saanud patsientidest.

Enamiku okrelizumabiga ravitud patsientidel täheldatud juhtude raskusaste oli 1 (< LLN...800 rakku/mm³) või 2 (500...800 rakku/mm³). Ligikaudu 1%-l okrelizumabi rühma patsientidest esines 3. raskusastme lümfopenia (200...500 rakku/mm³). Ühelgi patsiendil ei teatatud 4. raskusastme lümfopeniast (< 200 rakku/mm³).

Okrelizumabiga ravitud patsientidel ilmnenud kinnitatud lümfotsüütide üldarvu vähenemise episoodide ajal täheldati tõsiste infektsioonide suuremat esinemissagedust. Tõsiste infektsioonide arv oli liiga väike lõplike järeluste tegemiseks.

Neutrofiilid

Aktiivse võrdlusravimi kontrolliga (ägenemistega kulgeva SM-i) raviperioodil täheldati neutrofiilide hulga vähenemist < LLN 14,7%-l okrelizumabiga ravitud ja 40,9%-l beeta-1a-interferooniga ravitud patsientidest. Platseebokontrolliga (primaarselt progresseeruva SM-i) kliinilises uuringus oli neutrofiilide hulga vähenemise esinemissagedus okrelizumabi rühma patsientidel suurem (12,9%) kui platseeborühma patsientidel (10,0%); nende seas tekkis 2. või suurema raskusastme neutropeenia suuremal protsendil patsientidest (4,3%) okrelizumabi rühmas võrreldes 1,3%-ga platseeborühmas; ligikaudu 1%-l okrelizumabi rühma patsientidest esines 4. raskusastme neutropeenia võrreldes 0%-ga platseeborühmas.

Enamasti oli neutrofiilide hulga vähenemine mööduv (vastavatel okrelizumabiga ravitud patsientidel täheldati seda ühekordselt) ning tegemist oli 1. (< LLN...1500 rakku/mm³) ja 2. raskusastme (1000...1500 rakku/mm³) juhtudega. Üldiselt tekkis 3. või 4. astme neutropeenia ligikaudu 1%-l okrelizumabi rühma patsientidest. Üks 3. raskusastme (500...1000 rakku/mm³) ja üks 4. raskusastme (< 500 rakku/mm³) neutropeeniaga patsient vajasis spetsiifilist ravi granulotsüütide kolooniati stimuleeriva faktoriga ning pärast seda episoodi jätkasid ravi okrelizumabiga. Neutropeenia võib tekkida mitmeid kuid pärast okrelizumabi manustamist (vt lõik 4.4).

Muu

Üks patsient, kes sai 2000 mg okrelizumabi, suri ebaselge etioloogiaga süsteemse põletikulise reaktsiooni sündroomi (*systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) tõttu, mis tekkis 12 nädalat pärast viimast infusiooni tehtud magnetresonantstomograafia (MRT) uuringu järgselt; SIRS-i teket võis soodustada MRT gadoliiniumi sisaldava kontrastaine suhtes tekkinud anafülaktoidne reaktsioon.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Okrelizumabi heaks kiidetud intravenoosset annusest suuremate annuste kliinilistes uuringutes kasutamise kogemus on vähene. Seni suurim SM-iga patsientidel uuritud annus on 2000 mg, mis manustati kahe 1000 mg intravenoosse infusioonina 2-nädalase vahega (II faasi annuse leidmise uuring primaarselt progresseeruva SM-i korral). Kõrvaltoimed ühtisid olulistes kliinilistes uuringutes täheldatud okrelizumabi ohutusprofiiliga.

Üleannustamise korral spetsiifiline antidoot puudub; infusioon tuleb otsekohe katkestada ja jälgida patsienti IRR-ide tekke suhtes (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA36.

Toimemehhanism

Okrelizumab on rekombinantne humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mille toime on suunatud selektiivselt CD20 esitlevatele B-rakkudele.

CD20 on rakupinna antigeen, mida leidub pre-B-lümfotsüütidel, küpsetel B-lümfotsüütidel ja mälu-B-rakkudel, kuid ei leidu lümfoïdsetel tüvirakkudel ja plasmarakkudel.

Okrelizumabi terapeutilise kliinilise toime täpne mehhanism SM-i korral ei ole täielikult välja selgitatud, kuid arvatakse, et see hõlmab immunomodulatsiooni läbi CD20 esitlevate B-rakkude arvu ja funktsiooni vähendamise. Pärast seondumist raku pinnale vähendab okrelizumab selektiivselt CD20 esitlevate B-rakkude arvu antikehast sõltuva rakulise fagotsütoosi (*antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP), antikehast sõltuva rakulise tsütotoksilisuse (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), komplemendist sõltuva tsütotoksilisuse (CDC) ja apoptoosi teel. Säilib B-rakkude taastumisvõime ja olemasolev humoraalne immuunsus. Lisaks puudub mõju kaasasündinud immuunsusele ja T-rakkude üldarvule.

Farmakodünaamilised toimed

Ravi okrelizumabiga viib oodatava farmakoloogilise toimena CD19+ B-rakkude arvu kiire vähenemiseni veres 14. ravijärgseks päevaks (esimene hindamise ajamoment). See jäi püsima kogu raviperioodi vältel. B-rakkude arvu määramiseks kasutatakse CD19, sest okrelizumabi olemasolu takistab CD20 määramist analüüsi teel.

III faasi uuringutes ilmses okrelizumabi annuste manustamise vahepeal kuni 5%-l patsientidest B-rakkude arvu suurenemine (> normivahemiku alampiiri (LLN) või ravieelse väärtuse) vähemalt ühel hindamise ajamomendil. B-rakkude arvu vähenemise ulatus ja kestus olid ühesugused primaarselt progresseeruva ja ägenemistega kulgeva SM-i uuringutes.

Pikim järelkontrolli aeg pärast viimast infusiooni (II faasi uuring WA21493, N=51) näitab, et mediaanaeg B-rakkude arvu taastumiseni (ravieelse tasemeni/LLN-ni, ükskõik kumb saabus varem) oli 72 nädalat (vahemik 27...175 nädalat). 90%-l kõikidest patsientidest taastus B-rakkude arv LLN-ni või ravieelse tasemeni ligikaudu kaks ja pool aastat pärast viimast infusiooni.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Sclerosis multiplex'i ägenemistega kulgevad vormid

Okrelizumabi efektiivsust ja ohutust hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas topeltimiteeritud aktiivse võrdlusravimi kontrolliga kliinilises uuringus (WA21092 ja WA21093), millel oli identne ülesehitus ja kus osalesid SM-i ägenemistega kulgevate vormidega (vastavalt 2010. a McDonaldi kriteeriumidele) patsiendid, kellel olid eelneva kahe aasta jooksul esinenud (kliiniliselt või pildiagnostika abil määratletud) haiguse aktiivsuse ilmingud. Tabelis 3 on toodud kokkuvõtte uuringu ülesehitusest ja uuringupopulatsiooni ravieelsetest näitajatest.

Demograafilised ja ravieelsed näitajad olid kahe ravirühma vahel hästi tasakaalus. Okrelizumabi saavatele patsientidele (rühm A) manustati 600 mg iga 6 kuu järel (esimene annus 2 x 300 mg intravenoosse infusioonina 2-nädalase vahega ning järgnevad annused ühe 600 mg intravenoosse infusioonina). Rühm B kuuluvatele patsientidele manustati beeta-1a-interferooni 44 µg subkutaanse süstena 3 korda nädalas.

Tabel 3: Uuringu ülesehitus, demograafilised ja ravieelsed näitajad

	Uuring 1		Uuring 2	
Uuringu nimetus	WA21092 (OPERA I) (n=821)		WA21093 (OPERA II) (n=835)	
Uuringu ülesehitus				
Uuringu populatsioon	SM-i ägenemistega kulgevate vormidega patsiendid			
Haiguse anamnees skriiningu ajal	Vähemalt kaks ägenemist eelneva kahe aasta jooksul või üks ägenemine eelneva aasta jooksul; EDSS* 0...5,5 (kaasa arvatud)			
Uuringu kestus	2 aastat			
Ravirühmad	Rühm A: okrelizumab 600 mg Rühm B: beeta-1a-interferoon 44 µg s.c. (IFN)			
Ravieelsed näitajad	Okrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 µg (n=411)	Okrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 µg (n=418)
Keskmine vanus (aastates)	37,1	36,9	37,2	37,4
Vanusevahemik (aastates) uuringusse kaasamisel	18...56	18...55	18...55	18...55
Sooline jaotus (meeste %/naiste %)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Haiguse keskmine/ mediaankestus alates diagnoosimisest (aastates)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Varem haigust modifitseerivat ravi mittesaanud patsiendid (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Keskmine ägenemiste arv viimase aasta jooksul	1,31	1,33	1,32	1,34
Gd-kontrasteerivate T1 kolletega patsientide protsent	42,5	38,1	39,0	41,4
Keskmine EDSS*	2,82	2,71	2,73	2,79

* Laiendatud puudestaatuse skaala

** Patsiendid, kes ei olnud randomiseerimisele eelneva 2 aasta jooksul saanud haigust modifitseerivat ravi (HMR).

Põhilised kliinilised ja MRT efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 4 ja joonisel 1.

Nende uuringute tulemused näitavad, et okrelizumab vähendas oluliselt ägenemisi, MRT põhjal mõõdetavat subkliinilist haiguse aktiivsust ja haiguse progresseerumist võrreldes subkutaanselt manustatava 44 µg beeta-1a-interferooniga.

Tabel 4: Põhilised kliinilised ja MRT tulemusnäitajad uuringutest WA21092 ja WA21093 (ägenemistega kulgev SM)

Tulemusnäitajad	Uuring 1: WA21092 (OPERA I)		Uuring 2: WA21093 (OPERA II)	
	Okrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 µg (n=411)	Okrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 µg (n=418)
Kliinilised tulemusnäitajad				
Aastapõhine ägenemiste määr (ARR, esmane tulemusnäitaja) ⁸	0,156	0,292	0,155	0,290
Suhteline vähenemine	46% (p<0,0001)		47% (p<0,0001)	
Patsientide protsent, kellel esines 12 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemine (<i>Confirmed Disability Progression</i> , CDP) ³	9,8% okrelizumab vs. 15,2% IFN			
Riski vähenemine (liitanalüüs ¹)	40% (p=0,0006) ⁷			
Riski vähenemine (eraldi uuringud ²)	43% (p=0,0139) ⁷		37% (p=0,0169) ⁷	
Patsientide protsent, kellel esines 24 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemine ³	7,6% okrelizumab vs. 12,0% IFN			
Riski vähenemine (liitanalüüs ¹)	40% (p=0,0025) ⁷			
Riski vähenemine (eraldi uuringud ²)	43% (p=0,0278) ⁷		37% (p=0,0370) ⁷	
Patsientide protsent, kellel esines vähemalt 12 nädala jooksul kinnitatud puude vähenemine ⁴	20,7% okrelizumab vs. 15,6% IFN			
Suhteline suurenemine (liitanalüüs ¹)	33% (p=0,0194)			
Suhteline suurenemine (eraldi uuringud ²)	61% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
Ägenemiste vabade patsientide protsent 96. nädalal ²	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
	(p<0,0001)		(p<0,0001)	
Patsientide protsent, kellel puudusid haiguse aktiivsuse ilmingud (NEDA) ⁵	48%	29%	48%	25%
Suhteline suurenemine ²	64% (p<0,0001)		89% (p<0,0001)	
MRT tulemusnäitajad				
T1 Gd-kontrasteerivate kollete keskmine arv MRT uuringu kohta	0,016	0,286	0,021	0,416
Suhteline vähenemine	94% (p<0,0001)		95% (p<0,0001)	
Uute ja/või suurenevate T2-hüperintensiivsete kollete keskmine arv MRT uuringu kohta	0,323	1,413	0,325	1,904
Suhteline vähenemine	77% (p<0,0001)		83% (p<0,0001)	
Ajumahu protsentuaalne muutus 24. nädalast kuni 96. nädalani	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Ajumahu kaotuse suhteline vähenemine	22,8% (p=0,0042) ⁶		14,9% (p=0,0900)	

¹ Uuringutest 1 ja 2 saadud prospektiivselt liidetud andmed.

² Mittekinnitav p-väärtuse analüüs; ei kuulu eelnevalt kindlaksmääratud analüüside hulka.

³ CDP-d määratletakse kui ravieelse puudestaatuse skaala (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) skoori suurenemist $\geq 1,0$ punkti võrra patsientidel, kelle ravieelne skoor on 5,5 või madalam, või $\geq 0,5$ punkti võrra, kui ravieelne skoor on $> 5,5$; Kaplan-Meieri hinnangväärtused 96. nädalal.

⁴ Määratletakse kui ravieelse EDSS skoori vähenemist $\geq 1,0$ punkti võrra patsientidel, kelle ravieelne EDSS skoor on ≥ 2 ja $\leq 5,5$, või $\geq 0,5$ punkti võrra, kui ravieelne skoor on $> 5,5$. Ravieelse skooriga < 2 patsiente uuringusse ei kaasatud.

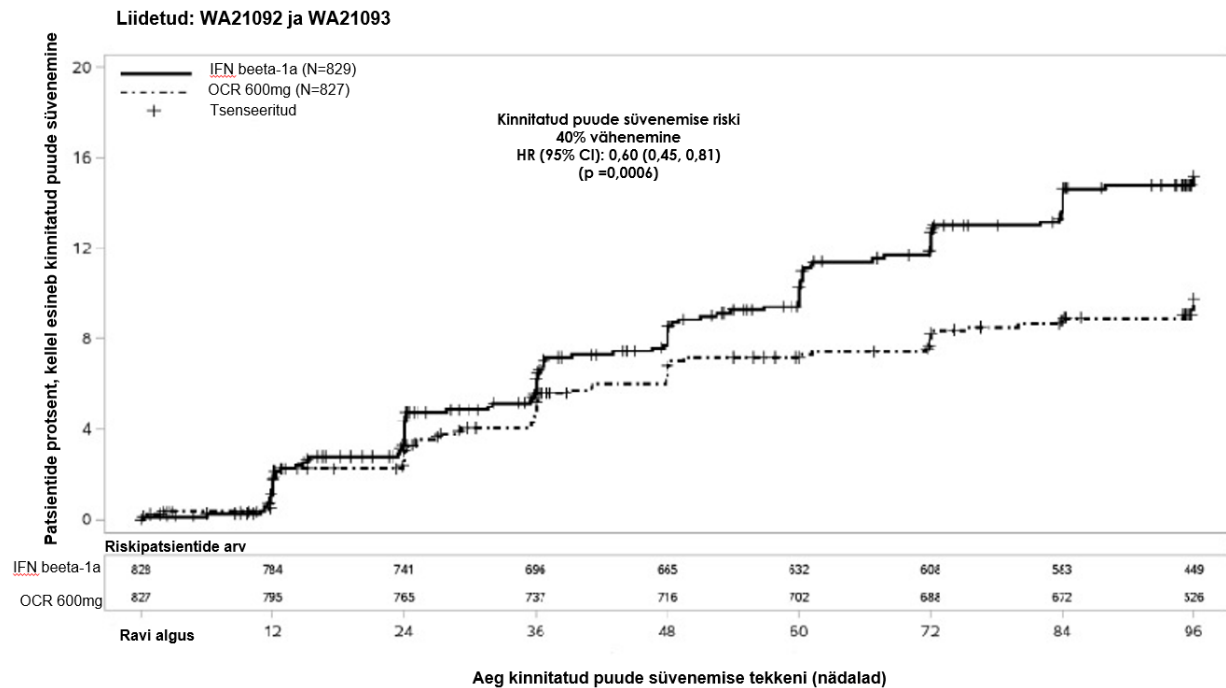
⁵ NEDA (*No Evidence of Disease Activity*): määratletakse kui uuringuplaanis määratletud ägenemiste, 12 nädala jooksul esinenud CDP ja igasuguse MRT aktiivsuse (Gd-kontrasteerivate T1 kollete või uute või suurenevate T2 kollete) puudumist kogu 96-nädalase ravi jooksul. Uuriv tulemus põhines täielikul ITT populatsioonil.

⁶ Mittekinnitav p-väärtus; hierarhiline testimise protseduur lõpetati enne tulemusnäitaja saavutamist.

⁷ Logaritmiline astaktest

⁸ Kinnitatud ägenemised (millega kaasneb kliiniliselt oluline EDSS skoori muutus).

Joonis 1: Vähemalt 12 nädalat püsinud kinnitatud puude süvenemise tekkeni kulunud aja Kaplan-Meier graafik, kui neuroloogilise seisundi halvenemise esialgne ilming tekkis topeltpimedada raviperioodi jooksul (liidetud WA21092 ja WA21093 ITT populatsioon)*



*WA21092 ja WA21093 eelnevalt kindlaksmääratud liitanalüüs.

Vähemalt 12 nädalat püsinud kinnitatud puude süvenemise tekkeni kulunud aja eelnevalt kindlaksmääratud liitanalüüside tulemused (40% riski vähenemine okrelizumabi puhul võrreldes beeta-1a-interferooniga, $p=0,0006$) olid täpselt kooskõlas vähemalt 24 nädalat püsinud tulemustega (40% riski vähenemine okrelizumabi puhul võrreldes beeta-1a-interferooniga, $p=0,0025$).

Uuringutesse kaasati aktiivse haigusega patsiendid. Nende hulka kuulusid nii aktiivset ravi mittesaanud kui eelnevalt ravitud ja ebapiisava ravivastuse saavutanud patsiendid, määratletuna kliiniliselt või pildidiagnostika abil. Erineva ravigeelse haiguse aktiivsusega, sh aktiivse ja väga aktiivse haigusega patsientide analüüs näitas, et okrelizumabi efektiivsus aastapõhisele ägenemiste määrale ja 12 nädala jooksul esinenud kinnitatud puude süvenemisele oli ühesugune kogu populatsioonis.

Primaarselt progresseeruv sclerosis multiplex

Okrelizumabi efektiivsust ja ohutust hinnati ka randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus primaarselt progresseeruva SM-iga patsientidel (uuring WA25046), kelle haigus oli varajases staadiumis vastavalt põhilistele uuringusse kaasamise kriteeriumidele, st vanus 18...55 aastat (kaasa arvatud); EDSS skriiningu ajal 3,0...6,5 punkti; haiguse kestus SM-i sümptomite algusest vähem kui 10 aastat patsientidel skriiningu aegse EDSS skooriga $\leq 5,0$ või vähem kui 15 aastat patsientidel skriiningu aegse EDSS skooriga $> 5,0$. Mis puutub haiguse aktiivsusesse, võivad põletikulisele aktiivsusele iseloomulikud tunnused, isegi progresseeruva SM-i korral, olla tuvastatavad pildidiagnostika abil (st T1 Gd-kontrasteeruvad kolded ja/või aktiivsed [uued või suurenevad] T2 kolded). Kõikidel patsientidel tuleb põletikulise aktiivsuse kinnitamiseks kasutada MRT andmeid. Üle 55-aastaseid patsiente ei uuritud. Uuringu ülesehitus ja uuringupopulatsiooni ravigeelsed näitajad on esitatud tabelis 5.

Demograafilised ja ravigeelsed näitajad olid kahe ravirühma vahel hästi tasakaalus. Kraniaalne MRT näitas põletikulisele aktiivsusele iseloomulikke tunnuseid, milleks olid T1 Gd-kontrasteeruvad kolded või T2 kolded.

III faasi primaarselt progresseeruva SM-i uuringus said patsiendid kogu raviperioodi jooksul 600 mg okrelizumabi iga 6 kuu järel kahe 2-nädalase vahega manustatud 300 mg infusioonina. 600 mg infusioonid ägenemistega kulgeva SM-i ja 2 x 300 mg infusioonid primaarselt progresseeruva SM-i korral viisid ühesuguse farmakokineetilise/farmakodünaamilise profiili saavutamiseni. IRR-i esinemus infusiooni kohta oli samuti sarnane sõltumata sellest, kas 600 mg annus manustati ühe 600 mg infusioonina või kahe 2-nädalase vahega manustatud 300 mg infusioonina (vt lõigud 4.8 ja 5.2), ent kuna 2 x 300 mg raviskeemiga kaasnes kokku rohkem infusioone, oli ka IRR-ide koguarv suurem. Seetõttu on pärast esimest annust soovitatav manustada okrelizumabi ühe 600 mg infusioonina (vt lõik 4.2), et vähendada infusioonide koguarvu (koos sellega kaasneva profülaktilise metüülprednisolooni ja antihistamiini manustamisega) ning nendega seotud infusioonireaktsioone.

Tabel 5: Uuringu ülesehitus, demograafilised ja ravieelsed näitajad uuringus WA25046

Uuringu nimetus	Uuring WA25046 ORATORIO (n=732)	
Uuringu ülesehitus		
Uuringu populatsioon	Primaarselt progresseeruva SM-iga patsiendid	
Uuringu kestus	Juhupõhine (<i>minimaalselt 120 nädalat ja 253 kinnitatud puude süvenemise juhtu</i>) (<i>Jälgimisaja mediaan: okrelizumab 3,0 aastat, platseebo 2,8 aastat</i>)	
Haiguse anamnees skriiningu ajal	Vanus 18...55 aastat, EDSS 3,0...6,5	
Ravirühmad	Rühm A: okrelizumab 600 mg Rühm B: platseebo, randomiseerimine vahekorras 2:1	
Ravieelsed näitajad	Okrelizumab 600 mg (n=488)	Platseebo (n=244)
Keskmine vanus (aastates)	44,7	44,4
Vanusevahemik (aastates) uuringusse kaasamisel	20...56	18...56
Sooline jaotus (meeste %/naiste %)	51,4/48,6	49,2/50,8
Haiguse keskmine/ mediaanne kestus alates primaarselt progresseeruva SM-i diagnoosimisest (aastates)	2,9/1,6	2,8/1,3
Keskmine EDSS	4,7	4,7

Põhilised kliinilised ja MRT efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 6 ja joonisel 2.

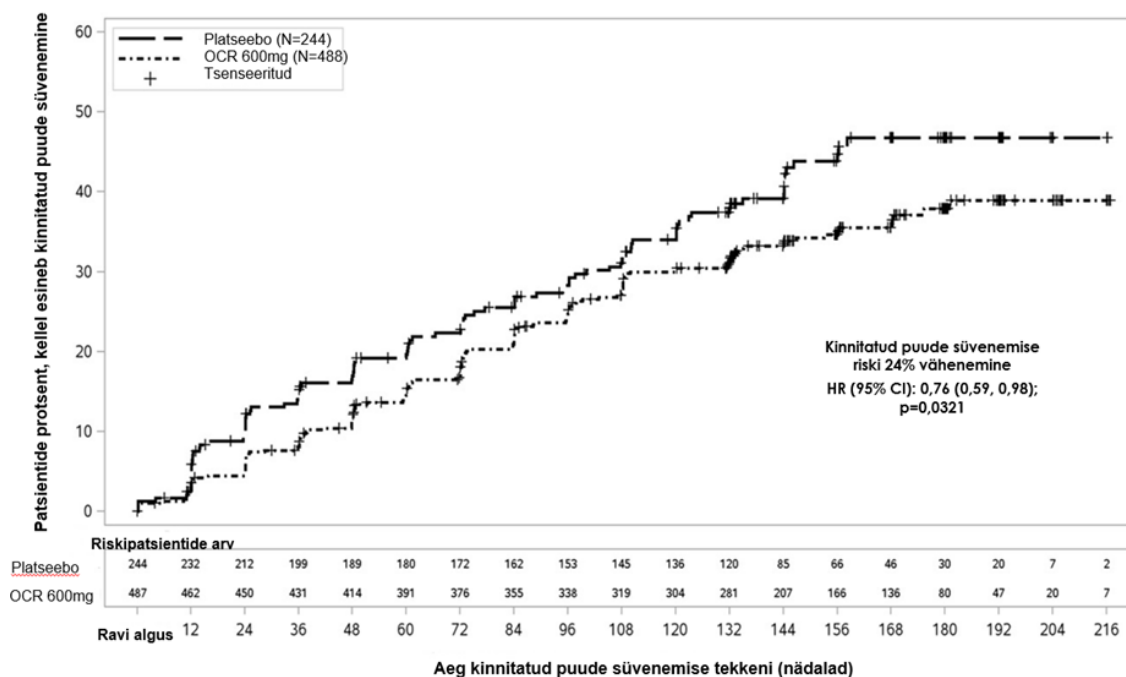
Selle uuringu tulemused näitavad, et okrelizumab lükkab oluliselt edasi haiguse progresseerumist ja vähendab kõndimiskiiruse aeglustumist võrreldes platseeboga.

Tabel 6: Põhilised kliinilised ja MRT tulemusnäitajad uuringust WA25046 (primaarselt progresseeruv SM)

Tulemusnäitajad	Uuring 3	
	WA25046 (Oratorio)	
	Okrelizumab 600 mg (n=488)	Platseebo (n=244)
Kliinilised tulemusnäitajad		
Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja Patsientide protsent, kellel esines 12 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemine ¹ (esmane tulemusnäitaja)	30,2%	34,0%
Riski vähenemine	24% (p=0,0321)	
Patsientide protsent, kellel esines 24 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemine ¹	28,3%	32,7%
Riski vähenemine	25% (p=0,0365)	
Kõndimistesti, 25 jala läbimise aja protsentuaalne muutus ravi algusest kuni 120. nädalani	38,9	55,1
Kõndimisaja pikenemise suhteline vähenemine	29,4% (p=0,0404)	
MRT tulemusnäitajad		
T2 hüperintensiivsete kollete mahu protsentuaalne muutus ravi algusest kuni 120. nädalani	-3,4	7,4
	(p<0,0001)	
Ajumahu protsentuaalne muutus 24. nädalast kuni 120. nädalani	-0,902	-1,093
Ajumahu kaotuse kiiruse suhteline vähenemine	17,5% (p=0,0206)	

¹ Määratletakse kui ravieelse EDSS skoori suurenemist $\geq 1,0$ punkti võrra patsientidel, kelle ravieelne skoor on 5,5 või madalam, või $\geq 0,5$ punkti võrra, kui ravieelne skoor on $> 5,5$; Kaplan-Meieri hinnangväärtused 120. nädalal.

Joonis 2: Vähemalt 12 nädalat püsinud kinnitatud puude süvenemise tekkeni kulunud aja Kaplan-Meier graafik, kui neuroloogilise seisundi halvenemise esialgne ilming tekkis topeltipimeda raviperioodi jooksul (WA25046 ITT populatsioon)*



* Kõigi antud analüüsi kaasatud patsientide minimaalne jälgimisaeg oli 120 nädalat. Esmane analüüs põhineb kõigil ilmnenuid juhtudel.

Esmase tulemusnäitaja eelnevalt kindlaksmääratud võimendamata alarühma analüüs näitab, et nooremad või ravieelsete T1 Gd-kontrasteerivate kolletega patsiendid saavad ravist suuremat kasu kui vanemad või ilma T1 Gd-kontrasteerivate kolleteta patsiendid (≤ 45 aastat: HR 0,64 [0,45; 0,92], > 45 aastat: HR 0,88 [0,62; 1,26]; ravieelsete T1 Gd-kontrasteerivate kolletega: HR 0,65 [0,40...1,06], ilma ravieelsete T1 Gd-kontrasteerivate kolleteta: HR 0,84 [0,62...1,13]).

Lisaks näitasid *post-hoc* analüüsid, et ravieelsete T1 Gd-kontrasteerivate kolletega nooremad patsiendid saavutavad parema ravitoime (≤ 45 aastat: HR 0,52 [0,27...1,00]; ≤ 46 aastat [uuringu WA25046 mediaanne vanus]: HR 0,48 [0,25...0,92]; < 51 aastat: HR 0,53 [0,31...0,89]).

Post-hoc analüüsid viidi läbi kontrollitud jätkuperioodil (*Extended Controlled Period, ECP*), mis hõlmab topeltipimedat ravi ja ligikaudu 9 lisakuud kontrollitud jälgimist enne üleminekut avatud jätku-uuringusse (*Open-Label Extension, OLE*) või kuni uuringuravi lõpetamiseni. Patsientide osakaal, kellel esines 24 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemine EDSS skooriga $\geq 7,0$ (24W-CDP, EDSS skoor $\geq 7,0$, aeg ratastooli sattumiseni), oli 14,4%. 24 nädalal platseeborühmas 9,1% ja okrelizumabi rühmas 4,8%, mille tulemusena vähenes ECP jooksul ratastooli sattumise aja risk 47% võrra (HR 0,53, [0,31; 0,92]). Kuna need tulemused olid oma olemuselt eksperimentaalsed ja sisaldasid pimemenetluse lõppemise järgseid andmeid, peab tulemusi tõlgendama ettevaatusega.

Lühema infusiooni alamuuring

Lühema kestusega (2-tunnise) okrelizumabi infusiooni ohutust hinnati uuringu MA30143 (Ensemble) prospektiivses mitmekeskuselises randomiseeritud topeltipimedes kontrolliga paralleelsete rühmadega alamuuringus ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex* iga patsientidel, kes ei olnud teisi haigust modifitseerivaid ravimeid saanud. Okrelizumabi esimene annus manustati kahe 300 mg infusioonina (kokku 600 mg) 14-päevase vahega. Patsiendid randomiseeriti alates teisest annusest (annused 2...6) vahekorras 1:1 kas tavapärase infusiooni rühma, kus okrelizumabi infusioon kestis ligikaudu 3,5 tundi iga 24 nädala järel, või lühema infusiooni rühma, kus okrelizumabi infusioon

kestis ligikaudu 2 tundi iga 24 nädala järel. Randomiseerimine stratifitseeriti piirkonna ja esimese randomiseeritud annuse järgi.

Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel tekkisid IRR-id okrelizumabi esimese randomiseeritud infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast seda. Esmane analüüs viidi läbi siis, kui randomiseeritud oli 580 patsienti. Patsientide osakaal, kellel tekkisid IRR-id Ocrevus' e esimese randomiseeritud infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast seda, oli lühema infusiooni rühmas 24,6% ja tavapärase infusiooni rühmas 23,1%. Stratifitseeritud rühmade erinevus oli sarnane. Üldiselt olid kõigi randomiseeritud annuste puhul täheldatud IRR-id enamasti kerged või mõõdukad ning ainult kaks IRR-i olid rasked, üks raske IRR kummaski rühmas. Eluohtlikke, surmaga lõppenud või tõsisid IRR-e ei täheldatud.

Immunogeensus

SM-i uuringutes (WA21092, WA21093 ja WA25046) osalenud patsiente testiti korduvalt (uuringu alguses ja iga 6 kuu järel pärast ravi kogu uuringu kestel) ravimivastaste antikehade (ADA-d) suhtes. 1311-st okrelizumabiga ravitud patsiendist 12-l (~1%) oli ravist tingitud ADA-de leid positiivne ja neist 2 patsiendil oli positiivne neutraliseerivate antikehade leid. Okrelizumabiga seotud ADA madala esinemissageduse tõttu ei saa hinnata ravist tingitud ADA-de mõju ohutusele ja efektiivsusele.

Immuniseerimised

Randomiseeritud avatud uuringus *sclerosis multiplex*'i ägenemistega kulgeva vormiga patsientidel (n = 102) oli immuunvastus teetanusevaktsiinile kaheksa nädalat pärast vaktsineerimist okrelizumabi rühmas 23,9% võrreldes 54,5%-ga kontrollrühmas (ei saanud haigust modifitseerivat ravi ega beetainterferooni). Teetanuse toksoidile spetsiifiliste antikehade tiitrite geomeetriselised keskmised olid 8. nädalal vastavalt 3,74 ja 9,81 IU/ml. Neli nädalat pärast vaktsineerimist 23-PPV-ga oli positiivne immuunvastus ≥ 5 serotüübi suhtes 71,6% okrelizumabi rühmast ja 100% kontrollrühmast. Okrelizumabiga ravitud patsientide revaktsineerimine (13-PCV) neli nädalat pärast 23-PPV manustamist ei tugevdanud märkimisväärselt immuunvastust 12 23-PPV-ga ühise serotüübi suhtes. Gripiviiruse viie tüve suhtes seroprotektiivsete tiitritega patsiente oli okrelizumabi rühmas ja kontrollrühmas enne vaktsineerimist vastavalt 20,0...60,0% ja 16,7...43,8% ning neli nädalat pärast vaktsineerimist vastavalt 55,6...80,0% ja 75,0...97,0%. Vt lõigud 4.4 ja 4.5.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Ocrevus'ega läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta *sclerosis multiplex*'i näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

SM-i uuringutes kirjeldati okrelizumabi farmakokineetikat ajast sõltuva kliirensiga kahekambrilise mudeli ning IgG1 monoklonaalsele antikehale tüüpiliste farmakokineetiliste näitajate abil.

Üldine ekspositsioon (AUC 24-nädalase manustamisintervalli jooksul) oli identne 2 x 300 mg (primaarselt progresseeruv SM) ja 1 x 600 mg (ägenemistega kulgev SM) uuringutes, nagu oli oodata sama annuse manustamisel. Kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC τ) pärast okrelizumabi neljanda 600 mg annuse manustamist oli 3510 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{ööpäev}$ ning keskmine maksimaalne kontsentratsioon (C $_{\text{max}}$) oli 212 $\mu\text{g/ml}$ ägenemistega kulgeva SM-i (600 mg infusioon) ja 141 $\mu\text{g/ml}$ primaarselt progresseeruva SM-i (300 mg infusioonid) korral.

Imendumine

Okrelizumabi manustatakse intravenoosse infusioonina. Teiste manustamisviiside kohta ei ole uuringuid läbi viidud.

Jaotumine

Tsentraalse jaotusruumala populatsiooni farmakokineetiline näitaja oli 2,78 l. Perifeerne ruumala ja kambrite vaheline kliirens olid hinnanguliselt 2,68 l ja 0,294 l/ööpäevas.

Biotransformatsioon

Okrelizumabi metabolismi ei ole otseselt uuritud, sest antikehad erituvad põhiliselt katabolismi teel (st lagunedes peptiidideks ja aminohapeteks).

Eritumine

Püsiv kliirens oli hinnanguliselt 0,17 l/ööpäevas ja esialgne ajast sõltuv kliirens 0,0489 l/ööpäevas, mis vähenes 33-nädalase poolväärtusajaga. Okrelizumabi terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 26 päeva.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Okrelizumabi farmakokineetika hindamiseks lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole uuringuid läbi viidud.

Eakad

Vähese kliinilise kogemuse tõttu ei ole 55-aastastel ja vanematel patsientidel okrelizumabiga spetsiaalseid farmakokineetika uuringuid läbi viidud (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Nõuetekohast farmakokineetika uuringut ei ole läbi viidud. Kerge neerukahjustusega patsiendid osalesid kliinilistes uuringutes ja nendel patsientidel ei täheldatud okrelizumabi farmakokineetika muutust. Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientide kohta farmakokineetilised andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Nõuetekohast farmakokineetika uuringut ei ole läbi viidud. Kerge maksakahjustusega patsiendid osalesid kliinilistes uuringutes ja nendel patsientidel ei täheldatud Ocrevus' e farmakokineetika muutust. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientide kohta farmakokineetilised andmed puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja embrüo/loote arengu mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Okrelizumabiga ei ole kartsinogeensus- ega mutageensusuuringuid läbi viidud.

Kahes pre- ja postnataalse arengu uuringus makaakidel oli okrelizumabi manustamine alates 20. gestatsioonipäevast kuni vähemalt poegimiseni seotud glomerulopaatia, luuüdis lümfifolliikulite moodustumise, lümfoplasmatsüütilise neerupõletiku ja munandite kaalu vähenemisega järglastel. Neis uuringutes emasloomale manustatud annused viisid maksimaalsete keskmiste seerumikontsentratsioonideni (C_{max}), mis olid kliiniliselt saavutatavast 4,5 kuni 21 korda suuremad.

Täheldati viit vastsündinu surmaga lõppenud juhtu, millest üks oli tingitud enneaegsusega seotud nõrkusest, millega kaasnes oportunistlik bakteriaalne infektsioon, teine oli tingitud ägeda bakteriaalse infektsiooniga (mastiit) emasloomalt saadud vastsündinu väikeaju haaravast infektsioosist

meningoentsefaliidist ja kolmel juhul esinesid ikteruse ja maksakahjustuse tunnused, kahtlusega viiruslikule etioloogiale (võimalik polüoomiviirus). Nende viie kinnitatud või arvatava infektsiooni kulgu võis potentsiaalselt mõjutada B-rakkude arvu vähenemine. Okrelizumabi saanud emasloomade vastündinud järglastel täheldati B-rakkude arvu vähenemist postnataalses faasis. Imetamise ajal oli okrelizumab määratav piimas (ligikaudu 0,2% tasakaaluseisundi minimaalsest seerumikontsentratsioonist).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaatrihüdraat (E262)

Jää-äädikhape

Trehaloosdihüdraat

Polüsorbaat 20 (E432)

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Selle ravimpreparaadi ja polüvinüülkloriidist (PVC) või polüolefiinist (PO) kottide ja intravenoosete manustamissüsteemide vahel ei ole sobimatust täheldatud.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

2 aastat

Lahjendatud intravenoosne infusioonilahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C ja järgneva 8 tunni jooksul toatemperatuuril.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmistatud infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C ja järgnevalt 8 tundi toatemperatuuril, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Kui intravenooset infusiooni ei saa samal päeval lõpuni viia, tuleb järelejäänud lahus minema visata.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml kontsentrati viaalis (värvitu I tüüpi klaas).

Pakendis 1 või 2 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahjendamisjuhised

Seda ravimpreparaati peab ette valmistama tervishoiutöötaja aseptilist tehnikat kasutades. Viaali ei tohi loksutada. Lahjendatud infusioonilahuse ettevalmistamiseks tuleb kasutada steriilset nõela ja süstalt.

Preparaat on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ärge kasutage kontsentraati, mille värvus on muutunud või mis sisaldab võõrosakesi (vt lõik 3).

Ravimpreparaati tuleb enne manustamist lahjendada. Lahused intravenosseks manustamiseks valmistatakse, lahjendades kontsentraadi infusioonikotis, mis sisaldab isotoonilist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust (300 mg/250 ml või 600 mg/500 ml), et saada lõplik okrelizumabi kontsentratsioon ligikaudu 1,2 mg/ml.

Lahjendatud infusioonilahus tuleb manustada infusioonisüsteemi kaudu, mis sisaldab 0,2- või 0,22-mikronilist süsteemisest filtrit.

Enne intravenosse infusiooni alustamist peab infusioonikoti sisu olema toatemperatuuril.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1231/001
EU/1/17/1231/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 8. jaanuar 2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ocrevus 300 mg infusioonilahuse kontsentraat
okrelizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 300 mg okrelizumabi 10 ml-s (30 mg/ml).

3. ABIAINED

Naatriumatsetaattriühüdraat
Jää-äädikhape
Trehaloosdihüdraat
Polüsorbaat 20
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
300 mg/10 ml
1 vial
2 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Intravenoosne manustamine pärast lahjendamist
Viaali ei tohi loksutada

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis
Mitte lasta külmuda
Hoida viaal karbis valguse eest kaitstult
Hoida viaalid karbis valguse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1231/001 1 viaaliga pakend
EU/1/17/1231/002 2 viaaliga pakend

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Ocrevus 300 mg infusioonilahuse kontsentraat
okrelizumab
i.v. pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

300 mg/10 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Ocrevus 300 mg infusioonilahuse kontsentraat okrelizumab

Enne ravimi manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ocrevus ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ocrevus'e manustamist
3. Kuidas Ocrevus't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ocrevus't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ocrevus ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Ocrevus

Ocrevus sisaldab toimeainena okrelizumabi. See on teatud tüüpi valk, mida nimetatakse monoklonaalseks antikehaks. Toime avaldamiseks kinnituvad antikehad kindlate sihtmärkide külge organismis.

Milleks Ocrevus't kasutatakse

Ocrevus't kasutatakse täiskasvanute raviks, kellel on:

- *sclerosis multiplex*'i ägenemistega kulgevad vormid;
- varajases staadiumis primaarselt progresseeruv *sclerosis multiplex*.

Mis on *sclerosis multiplex*

Sclerosis multiplex (SM) kahjustab kesknärvisüsteemi, eriti närve ajus ja seljaajus. SM-i korral ei tööta immuunsüsteem (organismi kaitsesüsteem) õigesti ning ründab närvikiude ümbritsevat kaitsekihti (nimetatakse müeliinkestaks) ja põhjustab põletikku. Müeliinkesta lagunemine takistab närvide õiget talitlust.

SM-i sümptomid sõltuvad sellest, milline kesknärvisüsteemi osa on kahjustatud ning nendeks võivad olla kõndimis- ja tasakaaluhäired, nõrkus, tuimus, kahelinägemine ja ähmane nägemine, koordinatsioonihäired ja põieprobleemid.

- **Ägenemistega kulgeva SM-i** korral esineb patsiendil korduv sümptomite taasteke (ägenemised). Sümptomid võivad tekkida järsku (mõne tunni jooksul) või aeglaselt (mitme päeva jooksul). Ägenemiste vahepeal sümptomid kaovad või paranevad, kuid kahjustus võib süveneda ja viia püsiva puude tekkeni.
- **Primaarselt progresseeruva SM-i** korral sümptomid üldjuhul süvenevad püsivalt alates haiguse algusest.

Kuidas Ocrevus toimib?

Ocrevus kinnitub kindlate B-rakkude külge – need on teatud tüüpi vere valgelibled, mis on osa immuunsüsteemist ja millel on roll SM-i korral. Ocrevus on suunatud nende kindlate B-rakkude vastu, kõrvaldades need rakud. See vähendab põletikku ja rünnakuid müeliinkesta vastu, ägenemise tekke tõenäosust ja aeglustab haiguse süvenemist.

- **Ägenemistega kulgeva SM-i** korral aitab Ocrevus oluliselt vähendada ägenemiste arvu ning märkimisväärselt aeglustada haiguse süvenemist. Ocrevus suurendab ka oluliselt tõenäosust, et patsiendil ei esine haiguse aktiivsuse ilminguid (haiguskolded ajus, ägenemised ja puude süvenemine).
- **Primaarselt progresseeruva SM-i** korral aitab Ocrevus aeglustada haiguse süvenemist ja vähendab kõndimiskiiruse aeglustumist.

2. Mida on vaja teada enne Ocrevus'e manustamist

Ocrevus't ei tohi teile manustada

- kui olete okrelizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on praegu mõni infektsioon.
- kui teile on öeldud, et teie immuunsüsteemi talitus on tugevalt häiritud.
- kui teil on vähk.

Kui te ei ole kindel, pidage enne Ocrevus'e manustamist nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui midagi järgnevalt loetletust kehtib teie kohta, **pidage enne Ocrevus'e manustamist nõu oma arstiga**. Arst võib otsustada, et lükkab Ocrevus'ega ravi edasi või ei määra teile seda ravi:

- kui teil on **infektsioon**. Enne Ocrevus'e manustamist ootab arst, kuni infektsioon on taandunud.
- kui te olete kunagi põdenud **B-hepatiiti** või olete B-hepatiidi viiruse kandja. Ocrevus'e taoliste ravimite toime võib B-hepatiidi viirus uuesti aktiivseks muutuda. Enne Ocrevus'ega ravi kontrollib arst, kas teil on oht B-hepatiidi tekkeks. Patsientidele, kes on põdenud B-hepatiiti või kes on B-hepatiidi viiruse kandjad, tehakse vereanalüüs ja arst jälgib neid B-hepatiidi nakkuse sümptomite suhtes.
- kui teil on **vähk** või olete vähki põdenud kunagi varem. Arst võib otsustada, et lükkab Ocrevus-ravi edasi.

Toime immuunsüsteemile:

- **Immuunsüsteemi kahjustavad haigused:** kui teil on mõni muu immuunsüsteemi kahjustav haigus. Ravi Ocrevus'ega ei pruugi teile sobida.
- **Immuunsüsteemi mõjutavad ravimid:** kui te olete kunagi võtnud, võtate praegu või kavatsete võtta immuunsüsteemi mõjutavaid ravimeid – siia kuuluvad keemiaravi, immunosuppressandid või teised SM-i ravimid. Arst võib otsustada, et lükkab Ocrevus'ega ravi edasi või palub teil enne Ocrevus'ega ravi alustamist lõpetada nimetatud ravimite kasutamise. Lisateave vt „Muud ravimid ja Ocrevus“ allpool.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

- Infusiooniga seotud reaktsioonid on Ocrevus'ega ravi kõige sagedasem kõrvaltoime.
- **Kui teil tekib infusiooniga seotud reaktsioon, rääkige sellest otsekohe oma arstile või meditsiiniõele** (infusiooniga seotud reaktsioonide loetelu vt lõik 4). Infusiooniga seotud reaktsioonid võivad tekkida infusiooni ajal või kuni 24 tunni jooksul pärast infusiooni.
- Infusiooniga seotud reaktsiooni tekkeriski vähendamiseks annab arst teile enne igat Ocrevus'ega infusiooni teisi ravimeid (vt lõik 3) ning teid jälgitakse hoolikalt infusiooni ajal ja vähemalt üks tund pärast infusiooni lõppu.

Infektsioonid

- Kui arvate, et teil on infektsioon, pidage enne Ocrevus'ega manustamist nõu oma arstiga. Arst ootab enne Ocrevus'ega manustamist, kuni infektsioon on taandunud.
- Ocrevus'ega ravi ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid, sest immuunrakud, mille vastu on Ocrevus'ega toime suunatud, aitavad samuti infektsiooni vastu võidelda.
- Enne Ocrevus'ega ravi alustamist ja enne järgnevat infusiooni võib arst teha vereanalüüsi, et kontrollida teie immuunsüsteemi seisundit, sest tõsiste immuunsüsteemi häirete korral võivad sagedamini tekkida infektsioonid.
- Kui te saate Ocrevus't primaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex*'i raviks ja teil esinevad neelamisraskused, võib Ocrevus'ega toimel suureneha oht raske kopsupõletiku tekkeks.
- **Kui teil tekib Ocrevus'ega ravi ajal või pärast ravi mõni järgnevalt loetletud infektsiooninähtudest, rääkige sellest otsekohe oma arstile või meditsiiniõele:**
 - palavik või külmavärinad;
 - köha, mis ei taandu;
 - herpes (nt külmavillid, vöötohatis või genitaalherpes).
- **Kui te arvate, et teie SM süveneb või kui märkate uusi sümptomeid, rääkige sellest otsekohe oma arstile või meditsiiniõele.** See on vajalik sellepärast, et tekkida võib väga harva esinev ja eluohtlik ajunakkus, mida nimetatakse *progresseeruvaks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaks* (PML), mis võib põhjustada SM-iga sarnaseid sümptomeid. PML võib tekkida patsientidel, kes võtavad Ocrevus't.
- **Rääkige oma partnerile või hooldajale** Ocrevus'ega ravist. Ta võib märgata PML-i sümptomeid, mida te ise ei märka, näiteks mäluhäireid, mõtlemisraskusi, kõndimisraskusi, nägemise kaotust, rääkimise muutusi, mida arstil võib vaja olla uurida.

Vaktsineerimine

- Rääkige oma arstile, kui teid on hiljuti vaktsineeritud või on vaktsineerimine lähiajal plaanis.
- Ocrevus'ega ravi saamise ajal ei tohi teile manustada elusvaktsiine ega nõrgestatud elusvaktsiine (nt tuberkuloosi [BCG] vaktsiin või kollapalaviku vaktsiinid).
- Arst võib teile soovitada lasta teha hooajalise gripi vaktsiini.
- Arst kontrollib, kas te vajate enne Ocrevus'ega ravi alustamist mõnda vaktsiini. Kõik vaktsineerimised tuleb teha vähemalt 6 nädalat enne Ocrevus'ega ravi alustamist.

Lapsed ja noorukid

Ocrevus ei ole mõeldud kasutamiseks lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta, sest ravimi kasutamist antud vanuserühmas ei ole veel uuritud.

Muud ravimid ja Ocrevus

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Eriti tähtis on arsti teavitada sellest:

- kui te olete kunagi võtnud, võtate praegu või kavatsete võtta **immuunsüsteemi mõjutavaid ravimeid** – siia kuuluvad keemiaravi, immunosuppressandid või teised SM-i ravimid. Nende ravimite toime immuunsüsteemile koos Ocrevus'ega võib olla liiga tugev. Arst võib otsustada, et lükkab Ocrevus'ega ravi edasi või palub teil enne Ocrevus'ega ravi alustamist lõpetada nimetatud ravimite kasutamise.
- kui te võtate **kõrgvererõhutõve ravimeid**. Ocrevus võib põhjustada vererõhu langust. Arst võib paluda, et lõpetaksite vererõhuravimite võtmise 12 tundi enne igat Ocrevus'e infusiooni.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Ocrevus'e manustamist nõu oma arstiga.

Rasedus

- Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi manustamist nõu oma arstiga, sest Ocrevus võib läbida platsenta ja avaldada mõju lapsele.
- Ärge kasutage Ocrevus't raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui olete seda arutanud oma arstiga. Arst kaalub Ocrevus'ega ravist saadavat kasu teile ja ohtu lapsele.
- Enne lapse vaktsineerimist pidage nõu arstiga.

Rasestumisvastaste vahendite kasutamise nõue naistele

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama rasestumisvastaseid vahendeid:

- Ocrevus'ega ravi ajal ja
- 12 kuu jooksul pärast Ocrevus'e viimast infusiooni.

Imetamine

Ärge toitke Ocrevus'ega ravi ajal last rinnaga, sest Ocrevus võib erituda rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ei ole teada, kas Ocrevus võib mõjutada autojuhtimise ja tööriistade või masinatega töötamise võimet. Arst ütleb teile, kas teie SM võib mõjutada autojuhtimise ja tööriistade või masinatega ohutu töötamise võimet.

Ocrevus sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) **naatriumi** annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Ocrevus't manustatakse

Ocrevus't manustab teile arst või meditsiiniõde, kellel on selle ravi kasutamise kogemus. Selle ravimi manustamise ajal jälgitakse teid hoolikalt võimalike kõrvaltoimete suhtes. Ocrevus't manustatakse alati veeni tilgutamise (veeniinfusiooni) teel.

Ravimid, mida võtate enne Ocrevus'e manustamist

Enne Ocrevus'e manustamist saate teisi ravimeid, mis aitavad ära hoida või vähendada võimalikke kõrvaltoimeid, näiteks infusiooniga seotud reaktsioone (teave infusiooniga seotud reaktsioonide kohta vt lõigud 2 ja 4).

Te saate enne iga infusiooni kortikosteroidi ja antihistamiini ning võite saada ka palavikku alandavaid ravimeid.

Kui palju ja kui sageli Ocrevus't manustatakse

Teile manustatakse Ocrevus'e 600 mg koguannus iga 6 kuu järel.

- Ocrevus'e esimene 600 mg annus manustatakse kahe eraldi infusioonina (kumbki 300 mg) 2-nädalase vahega. Iga infusioon kestab ligikaudu 2 tundi ja 30 minutit.
- Ocrevus'e järgnevad 600 mg annused manustatakse ühe infusioonina. Sõltuvalt järgneva infusiooni kiirusest kestab iga infusioon kas ligikaudu 3 tundi ja 30 minutit või 2 tundi.

Kuidas Ocrevus't manustatakse

- Ocrevus't manustab teile arst või meditsiiniõde. Ravimit manustatakse veeniinfusiooni teel (intravenoosse ehk i.v. infusioonina).
- Teid jälgitakse hoolikalt Ocrevus'e manustamise ajal ja vähemalt 1 tund pärast infusiooni lõppu võimalike kõrvaltoimete, näiteks infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes. Infusiooniga seotud reaktsiooni tekkimisel võidakse selle raskusest sõltuvalt infusioonikiirust aeglustada või infusioon ajutiselt või alaliselt lõpetada (teave infusiooniga seotud reaktsioonide kohta vt lõigud 2 ja 4).

Kui Ocrevus'e infusioon jääb vahele

- Kui Ocrevus'e infusioon jääb vahele, rääkige oma arstiga ja leppige kokku selle manustamine niipea kui võimalik. Ärge oodake järgmise ettenähtud infusiooni manustamise ajani.
- Ocrevus'ega ravist täieliku kasu saamiseks on tähtis saada iga infusioon õigel ajal.

Kui te lõpetate ravi Ocrevus'ega

- Tähtis on ravi jätkata senikaua, kui olete koos arstiga arvamusel, et see aitab teid.
- Mõned kõrvaltoimed võivad olla seotud madala B-rakkude arvuga. Pärast Ocrevus'ega ravi lõpetamist võivad endiselt tekkida kõrvaltoimed, kuni B-rakkude normaalne arv on taastunud. B-rakkude normaalne arv taastub järk-järgult. Selleks võib kuluda kuus kuud kuni kaks ja pool aastat ning harvadel juhtudel isegi mitu aastat.
- Enne kui alustate mis tahes muude ravimite võtmist, öelge oma arstile, millal saite viimase Ocrevus'e infusiooni.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Ocrevus'e kasutamisel on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

Tõsised kõrvaltoimed:

Infusiooniga seotud reaktsioonid

- Infusiooniga seotud reaktsioonid on Ocrevus'ega ravi kõige sagedam kõrvaltoime (väga sagedasti võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st). Enamikel juhtudel on tegemist kergete reaktsioonidega, kuid mõned reaktsioonid võivad olla tõsised.

- **Kui teil tekivad infusiooniga seotud reaktsiooni nähud või sümptomid infusiooni ajal või kuni 24 tunni jooksul pärast infusiooni, rääkige sellest otsekohe oma arstile või meditsiiniõele.** Sümptomid võivad olla järgmised (kuid mitte ainult):
 - naha sügelus;
 - lööve;
 - nõgestõbi;
 - naha punetus;
 - kurguärritus või –valu;
 - hingeldus;
 - kõri turse;
 - õhetus;
 - madal vererõhk;
 - palavik;
 - väsimus;
 - peavalu;
 - pearinglus;
 - iiveldus;
 - kiire südametegevus.
- Kui teil tekib infusiooniga seotud reaktsioon, antakse teile selle vastu ravimeid ning infusioonikiirust võib olla vaja aeglustada või infusioon peatada. Reaktsiooni taandumise järgselt võib infusiooni jätkata. Kui infusiooniga seotud reaktsioon on eluohtlik, lõpetab arst Ocrevus'ega ravi alaliselt.

Infektsioonid

- Ocrevus'ega ravi ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. Järgmisi infektsioone on täheldatud Ocrevus'e kasutamisel SM-i raviks:
 - **Väga sage** (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)
 - kurguvalu ja nohu (ülemiste hingamisteede infektsioon);
 - gripp.
 - **Sage** (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)
 - ninakõrvalkoobaste põletik;
 - bronhiit (bronhide ehk kopsutorude põletik);
 - herpesnakkus (külmavillid või vöötohatis);
 - mao- ja soolepõletik (gastroenteriit);
 - hingamisteede infektsioon;
 - viirusinfektsioon;
 - nahainfektsioon (tselluliit).

Mõned neist võivad olla tõsised.

- **Kui märkate mõnda järgnevalt loetletud infektsiooninähtudest, rääkige sellest otsekohe oma arstile või meditsiiniõele:**
 - palavik või külmavärinad;
 - köha, mis ei taandu;
 - herpes (nt külmavillid, vöötohatis ja genitaalherpes).

Muud kõrvaltoimed:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)

- teatud veres leiduvate valkude (immunoglobuliinide), mis aitavad infektsiooni vastu võidelda, sisalduse langus.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- eritis silmast koos sügeluse, punetuse ja tursega (konjunktiviit);
- köha;
- tihke lima kogunemine ninas, neelus või rindkeres;
- teatud tüüpi vere valgeliblede arvu vähenemine (neutropeenia).

Teadmata (ei ole teada, kui tihti neid kõrvaltoimeid esineb)

- vere valgeliblede arvu vähenemine, mis võib tekkida hiljem.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ocrevus't säilitada

Ocrevus't säilitavad tervishoiutöötajad haiglas või kliinikus vastavalt järgmistele tingimustele:

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast „Kõlblik kuni“ (EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaal karbis valguse eest kaitstult.

Ocrevus tuleb enne manustamist lahjendada. Ravimit lahjendab tervishoiutöötaja. Ravim on soovitatav ära kasutada kohe pärast lahjendamist. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest tervishoiutöötaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C ja järgnevalt 8 tundi toatemperatuuril.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ocrevus sisaldab

- Toimeaine on okrelizumab. Iga viaal sisaldab 300 mg okrelizumabi 10 ml-s kontsentratsiooniga 30 mg/ml.
- Teised koostisosad on naatriumatsetaatihüdraat (vt lõik 2 „Ocrevus sisaldab naatriumi“), jäääädikhape, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

Kuidas Ocrevus välja näeb ja pakendi sisu

- Ocrevus on selge kuni kergelt veiklev ja värvitu kuni kahvatupruun lahus.
- Ravimit tarnitakse infusioonilahuse kontsentraadina.
- Ravim on saadaval 1 või 2 viaali (1 viaal sisaldab 10 ml kontsentraati) sisaldavate pakenditena. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

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

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Lisateabe saamiseks lugege ravimi omaduste kokkuvõtet.

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Annustamine

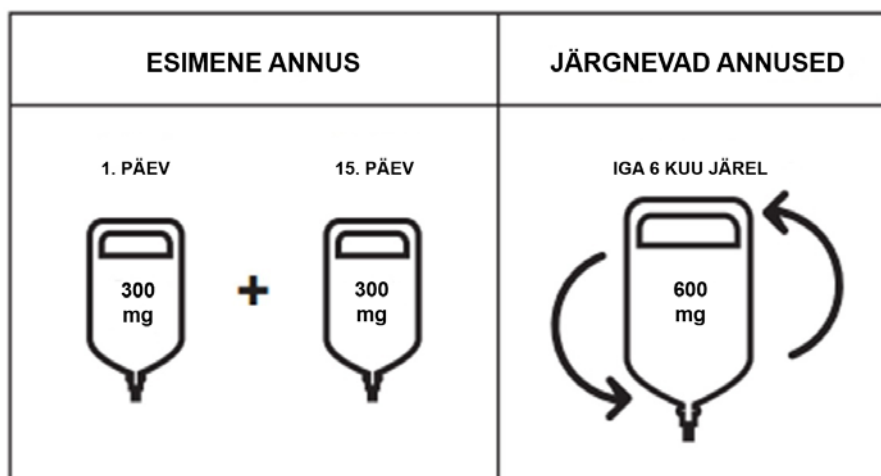
- Algannus

600 mg algannus manustatakse kahe eraldi intravenoosse infusioonina; esimene 300 mg infusioonina, millele 2 nädalat hiljem järgneb teine 300 mg infusioon.

- Järgnevad annused

Okrelizumabi järgnevad annused manustatakse seejärel ühe 600 mg intravenoosse infusioonina iga 6 kuu järel (vt tabel 1). Esimene järgnev 600 mg annus tuleb manustada kuus kuud pärast algannuse esimest infusiooni. Okrelizumabi annuste manustamise vaheline intervall peab olema vähemalt 5 kuud.

Joonis 1: Ocrevus'e annus ja manustamisskeem



Infusiooniga seotud reaktsioonide (IRR-id) ohjamine enne infusiooni

- Ravi peab alustama ja jälgima vastava kogemusega tervishoiutöötaja, kellel on juurdepääs vajalikele vahenditele raskete reaktsioonide, näiteks tõsiste infusiooniga seotud reaktsioonide, ülitundlikkusreaktsioonide ja/või anafülaktiliste reaktsioonide raviks.

- Premedikatsioon IRR-ide vältimiseks

Kahte järgmist ravimit tuleb manustada premedikatsiooniks enne igat okrelizumabi infusiooni, et vähendada IRR-ide esinemissagedust ja raskust:

- 100 mg intravenooset metüülprednisolooni (või ekvivalenti) ligikaudu 30 minutit enne igat infusiooni;
- antihistamiini ligikaudu 30...60 minutit enne igat infusiooni.

Lisaks võib kaaluda ka antipüreetikumi (nt parasetamooli) manustamist premedikatsiooniks ligikaudu 30...60 minutit enne igat infusiooni.

- Infusioonide ajal võib tekkida hüpotensioon kui IRR-i sümptom. Seetõttu tuleks kaaluda antihüpertensiivse ravi mitte manustamist 12 tundi enne igat Ocrevus'e infusiooni ja selle ajal.

Uuritud ei ole patsiente, kellel on anamneesis südame paispuudulikkus (New Yorgi Südameassotsiatsiooni [NYHA] III ja IV klass).

Lahjendamisjuhised

- Ravimpreparaadi peab ette valmistama tervishoiutöötaja aseptilist tehnikat kasutades. Viaali ei tohi loksutada. Lahjendatud infusioonilahuse ettevalmistamiseks tuleb kasutada steriilset nõela ja süstalt.
- Preparaat on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.
- Kontsentraat võib sisaldada peeneid poolläbipaistvaid ja/või peegelduvaid osakesi, mis on seotud suurenenud opalesentsiga. Ärge kasutage kontsentraati, mille värvus on muutunud või kui kontsentraat sisaldab võõrosakesi.
- Ravimpreparaati tuleb enne manustamist lahjendada. Lahused intravenoosseks manustamiseks valmistatakse, lahjendades kontsentraadi infusioonikotis, mis sisaldab isotoonilist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust (300 mg/250 ml või 600 mg/500 ml), et saada lõplik okrelizumabi kontsentratsioon ligikaudu 1,2 mg/ml.
- Lahjendatud infusioonilahus tuleb manustada infusioonisüsteemi kaudu, mis sisaldab 0,2- või 0,22-mikronilist süsteemisest filtrit.
- Enne intravenoosse infusiooni alustamist peab infusioonikoti sisu olema toatemperatuuril, et vältida madalal temperatuuril lahuse manustamisest tingitud infusioonireaktsiooni.

Manustamisviis

- Pärast lahjendamist manustatakse ravim intravenoosse infusiooni teel selleks loodud veenitee kaudu.
- Infusioonilahust ei tohi manustada intravenoosse süsti või boolusena.

Tabel 1: Annus ja manustamisskeem

		Manustatav okrelizumabi kogus	Infusiooniga seotud juhised
Algannus (600 mg) jaotatuna 2 infusiooniks	Infusioon 1	300 mg 250 ml-s	<ul style="list-style-type: none"> • Alustada infusiooni kiirusega 30 ml/tunnis 30 minuti jooksul. • Infusioonikiirust võib suurendada iga 30 minuti järel 30 ml/tunnis kuni maksimaalse kiiruseni 180 ml/tunnis. • Iga infusiooni kestus on ligikaudu 2,5 tundi.
	Infusioon 2 (2 nädalat hiljem)	300 mg 250 ml-s	
Järgnevad annused (600 mg) üks infusioon üks kord iga 6 kuu järel	Variant 1	600 mg 500 ml-s	<ul style="list-style-type: none"> • Alustada infusiooni kiirusega 40 ml/tunnis 30 minuti jooksul. • Infusioonikiirust võib suurendada iga 30 minuti järel 40 ml/tunnis kuni maksimaalse kiiruseni 200 ml/tunnis. • Iga infusiooni kestus on ligikaudu 3,5 tundi.
	Ligikaudu 3,5 tundi kestav infusioon		
	VÕI		
	Variant 2	600 mg 500 ml-s	<ul style="list-style-type: none"> • Alustada infusiooni kiirusega 100 ml/tunnis esimese 15 minuti jooksul. • Suurendada infusioonikiirust järgmiseks 15 minutiks kiiruseni 200 ml/tunnis. • Suurendada infusioonikiirust järgmiseks 30 minutiks kiiruseni 250 ml/tunnis. • Suurendada infusioonikiirust ülejäänud 60 minutiks kiiruseni 300 ml/tunnis. • Iga infusioon tuleb manustada ligikaudu 2 tunni jooksul.
	Ligikaudu 2 tundi kestav infusioon		

IRR-ide ohjamine infusiooni ajal ja pärast infusiooni

Patsiente tuleb jälgida infusiooni ajal ja vähemalt ühe tunni jooksul pärast infusiooni lõppu.

Infusiooni ajal

- Infusiooni kohandamine IRR-ide korral

IRR-ide ilmnemisel ükskõik millise infusiooni ajal vt järgnevaid soovitusi.

Eluohtlikud IRR-id

Kui infusiooni ajal tekivad eluohtliku või invaliidistava IRR-i ilmingud, näiteks äge ülitundlikkus või äge respiratoorne distress-sündroom, tuleb infusioon otsekohe lõpetada ja patsient peab saama sobivat ravi. Nendel patsientidel tuleb infusioon alaliselt lõpetada.

Rasked IRR-id

Kui patsiendil tekib raske IRR (näiteks hingeldus) või õhetuse, palaviku ja kurguvalu sümptomite koosinemine, tuleb infusioon otsekohe katkestada ja patsient peab saama sümptomaatilist ravi. Infusiooni tohib uuesti alustada alles pärast kõigi sümptomite taandumist. Uuesti alustamisel peab esialgne infusioonikiirus olema poole väiksem reaktsiooni ilmnemise ajal kasutatud infusioonikiirusest. Järgnevate uute infusioonide puhul ei ole vaja infusiooni kohandada, välja arvatud juhul, kui patsiendil tekib IRR.

Kerged kuni mõõdukad IRR-id

Kui patsiendil tekib kerge kuni mõõdukas IRR (nt peavalu), tuleb infusioonikiirust vähendada poole võrra reaktsiooni ilmnemise ajal kasutatust. Väiksemat kiirust tuleb kasutada vähemalt 30 minutit. Kui see on talutav, võib infusioonikiirust uuesti suurendada vastavalt patsiendi esialgsele infusioonikiirusele. Järgnevate uute infusioonide puhul ei ole vaja infusiooni kohandada, välja arvatud juhul, kui patsiendil tekib IRR.

- Patsientidel, kellel tekivad rasked kopsusümptomid nagu bronhospasm või astma ägenemine, tuleb infusioon otsekohe ja alaliselt katkestada. Pärast sümptomaatilise ravi manustamist tuleb patsienti jälgida kuni kopsusümptomite taandumiseni, sest kliiniliste sümptomite esialgsele paranemisele võib järgneda uus halvenemine.
- Sümptomite põhjal võib olla raske eristada ülitundlikkust IRR-ist. Kui infusiooni ajal kahtlustatakse ülitundlikkusreaktsiooni, tuleb infusioon otsekohe ja alaliselt lõpetada.

Pärast infusiooni

- Patsiente tuleb jälgida vähemalt tund aega pärast infusiooni lõppu IRR-i võimalike sümptomite suhtes.
- Arstid peavad patsiente hoiatama, et IRR võib tekkida 24 tunni jooksul pärast infusiooni.

Kõlblikusaeg

Avamata viaal

2 aastat

Lahjendatud lahus intravenoosseks infusiooniks

- Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C ja järgneva 8 tunni jooksul toatemperatuuril.

- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmistatud infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C ja järgnevalt 8 tundi toatemperatuuril, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.
- Kui intravenooset infusiooni ei saa samal päeval lõpuni viia, tuleb järelejäänud lahus minema visata.