

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ocrevus 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 300 mg okrelizumaba u 10 ml, što daje koncentraciju od 30 mg/ml. Konačna koncentracija lijeka nakon razrjeđivanja iznosi približno 1,2 mg/ml.

Okrelizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do bljedosmeđa otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ocrevus je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s relapsirajućim oblicima multiple skleroze (RMS) koji imaju aktivnu bolest definiranu kliničkim značajkama ili značajkama vidljivima u pretragama oslikavanja (vidjeti dio 5.1).

Ocrevus je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s ranom primarno progresivnom multiplom sklerozom (PPMS) u smislu trajanja bolesti i razine onesposobljenosti te sa značajkama karakterističnima za upalnu aktivnost vidljivima u pretragama oslikavanja (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik specijalist koji ima iskustva u dijagnosticiranju i liječenju neuroloških bolesti i koji ima pristup odgovarajućoj medicinskoj potpori za zbrinjavanje teških reakcija kao što su ozbiljne reakcije na infuziju.

Premedikacija za reakcije na infuziju

Prije svake infuzije okrelizumaba moraju se primijeniti sljedeća dva lijeka kao premedikacija kako bi se smanjile učestalost i težina reakcija na infuziju (za dodatne korake za smanjivanje reakcija na infuziju vidjeti dio 4.4):

- 100 mg metilprednizolona (ili ekvivalenta) primijenjenog intravenski približno 30 minuta prije svake infuzije;
- antihistaminik približno 30 – 60 minuta prije svake infuzije;

Uz to se može razmotriti i premedikacija antipiretikom (npr. paracetamolom) približno 30 – 60 minuta prije svake infuzije.

Doziranje

Početna doza

Početna doza od 600 mg primjenjuje se u dvije zasebne intravenske infuzije – najprije se primjenjuje jedna infuzija od 300 mg, a 2 tjedna kasnije druga infuzija od 300 mg (vidjeti Tablicu 1).

Sljedeće doze

Doze okrelizumaba koje slijede nakon toga primjenjuju se u obliku jedne intravenske infuzije od 600 mg svakih 6 mjeseci (vidjeti Tablicu 1). Prvu sljedeću dozu od 600 mg treba primijeniti 6 mjeseci nakon prve infuzije početne doze.

Potrebno je održavati interval od najmanje 5 mjeseci između dviju doza okrelizumaba.

Prilagodbe infuzije u slučaju reakcija na infuziju

Po život opasne reakcije na infuziju

Ako se tijekom infuzije pojave znakovi po život opasne ili onesposobljavajuće reakcije na infuziju, kao što su akutna preosjetljivost ili akutni respiratorni distress sindrom, infuzija se mora odmah prekinuti, a bolesniku pružiti odgovarajuće liječenje. U tih se bolesnika infuzija mora trajno obustaviti (vidjeti dio 4.3).

Teške reakcije na infuziju

Ako se u bolesnika pojavi teška reakcija na infuziju (poput dispneje) ili kombinacija navale crvenila, vrućice i grlobolje, treba odmah privremeno prekinuti infuziju i primijeniti simptomatsko liječenje. Infuzija se može nastaviti tek nakon što se svi simptomi povuku. Početna brzina primjene pri nastavku infuzije mora biti upola manja od one kojom se infuzija primjenjivala kad je nastupila reakcija. Nisu potrebne nikakve prilagodbe kod sljedećih infuzija, osim ako se ne pojavi reakcija na infuziju.

Blage do umjerene reakcije na infuziju

Ako bolesnik doživi blagu do umjerenu reakciju na infuziju (npr. glavobolju), brzinu kojom se infuzija primjenjivala u trenutku nastupa reakcije treba prepoloviti. Tako smanjena brzina treba se održavati tijekom najmanje 30 minuta. Ako je bolesnik dobro podnosi, brzina infuzije može se ponovno povećati u skladu s početnom brzinom. Nisu potrebne nikakve prilagodbe kod sljedećih infuzija, osim ako se ne pojavi reakcija na infuziju.

Prilagodbe doze tijekom liječenja

Kod prethodno navedenih primjera privremenog prekida i usporavanja primjene (kod blagih/umjerenih i teških reakcija na infuziju) doći će do promjene brzine infuzije i produljenja ukupnog trajanja infuzije, ali se neće povećati ukupna doza. Ne preporučuje se smanjivati dozu.

Odgođene ili propuštene doze

Ako bolesnik propusti primiti infuziju, treba je primijeniti što je prije moguće; ne smije se čekati do sljedeće planirane doze. Potrebno je održavati interval od 6 mjeseci (a najmanje 5 mjeseci) između doza (vidjeti Tablicu 1).

Posebne populacije

Odrasle osobe starije od 55 godina i starije osobe

Prema ograničenim dostupnim podacima (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2) nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika starijih od 55 godina. Bolesnici uključeni u klinička ispitivanja koja su u tijeku nastavljaju primati dozu od 600 mg okrelizumaba svakih šest mjeseci i nakon što navrš 55 i više godina.

Oštećenje bubrežne funkcije

Sigurnost i djelotvornost okrelizumaba u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije nisu se formalno ispitivale. U klinička su ispitivanja bili uključeni bolesnici s blagim oštećenjem bubrežne funkcije. Nema iskustva s primjenom u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Okrelizumab je monoklonsko protutijelo koje se eliminira katabolizmom (tj. razgradnjom na peptide i aminokiseline), pa se ne očekuje da će biti potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Sigurnost i djelotvornost okrelizumaba u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije nisu se formalno ispitivale. U klinička su ispitivanja bili uključeni bolesnici s blagim oštećenjem jetrene funkcije. Nema iskustva s primjenom u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije. Okrelizumab je monoklonsko protutijelo koje se eliminira katabolizmom (a ne jetrenim metabolizmom), pa se ne očekuje da će biti potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost okrelizumaba u djece i adolescenata u dobi od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek se nakon razrjeđivanja primjenjuje intravenskom infuzijom kroz zasebnu liniju. Infuzije se ne smiju primijeniti kao brze intravenske ili bolus injekcije.

Ako bolesnici ni kod jedne od prethodnih infuzija okrelizumaba nisu doživjeli ozbiljnu reakciju na infuziju, sljedeće se doze mogu primijeniti tijekom kraćeg (2-satnog) vremena primjene infuzije (Tablica 1, 2. mogućnost).

Tablica 1: Doza i raspored primjene

		Količina okrelizumaba koju treba primijeniti	Upute za infuziju
<p>Početna doza (600 mg) podijeljena na 2 infuzije</p>	1. infuzija	300 mg u 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Infuziju treba započeti brzinom od 30 ml/h tijekom 30 minuta • Brzina se može povećavati u koracima od 30 ml/h svakih 30 minuta do najviše 180 ml/h • Primjena svake infuzije treba trajati približno 2,5 sata
	2. infuzija (2 tjedna kasnije)	300 mg u 250 ml	
<p>Sljedeće doze (600 mg) jedna infuzija jedanput svakih 6 mjeseci</p>	1. mogućnost Infuzija u trajanju od približno 3,5 sata	600 mg u 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Infuziju treba započeti brzinom od 40 ml/h tijekom 30 minuta • Brzina se može povećavati u koracima od 40 ml/h svakih 30 minuta do najviše 200 ml/h • Primjena svake infuzije treba trajati približno 3,5 sata
	ILI		
	2. mogućnost Infuzija u trajanju od približno 2 sata	600 mg u 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Infuziju treba započeti brzinom od 100 ml/h tijekom prvih 15 minuta • Povećati brzinu infuzije na 200 ml/h tijekom narednih 15 minuta

		Količina okrelizumaba koju treba primijeniti	Upute za infuziju
			<ul style="list-style-type: none"> • Povećati brzinu infuzije na 250 ml/h tijekom narednih 30 minuta • Povećati brzinu infuzije na 300 ml/h tijekom preostalih 60 minuta • Primjena svake infuzije treba trajati približno 2 sata

Otopine za intravensku infuziju pripremaju se tako da se koncentrat razrijedi u infuzijskoj vrećici koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), kako bi se dobila konačna koncentracije okrelizumaba od približno 1,2 mg/ml.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Bolesnike treba nadzirati tijekom infuzije i još najmanje jedan sat nakon njezina završetka (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

- Trenutna aktivna infekcija (vidjeti dio 4.4)
- Teško imunokompromitirani bolesnici (vidjeti dio 4.4)
- Poznate aktivne zloćudne bolesti (vidjeti dio 4.4)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije na infuziju

Okrelizumab je povezan s reakcijama na infuziju, koje mogu biti povezane s otpuštanjem citokina i/ili drugih kemijskih posrednika.

Simptomi reakcija na infuziju mogu se javiti tijekom bilo koje infuzije okrelizumaba, ali češće su prijavljeni tijekom prve infuzije. Reakcije na infuziju mogu nastupiti unutar 24 sata od infuzije (vidjeti dio 4.8). Mogu se manifestirati kao pruritus, osip, urtikarija, eritem, nadraženosť grla, orofaringealna

bol, dispneja, edem ždrijela ili grkljana, navale crvenila, hipotenzija, pireksija, umor, glavobolja, omaglica, mučnina, tahikardija i anafilaksija.

Prije infuzije

Zbrinjavanje teških reakcija

Moraju biti dostupni odgovarajući resursi za zbrinjavanje teških reakcija kao što su ozbiljne reakcije na infuziju, reakcije preosjetljivosti i/ili anafilaktičke reakcije.

Hipotenzija

Tijekom infuzija može se pojaviti hipotenzija kao simptom reakcije na infuziju. Stoga treba razmotriti odgodu primjene antihipertenziva 12 sati prije i tijekom svake infuzije. Bolesnici s kongestivnim zatajivanjem srca (NYHA kategorije III i IV) nisu se ispitivali.

Premedikacija

Bolesnici moraju primiti premedikaciju radi smanjenja učestalosti i težine reakcija na infuziju (vidjeti dio 4.2).

Tijekom infuzije

U bolesnika u kojih se jave teški plućni simptomi, kao što su bronhospazam ili egzacerbacija astme, potrebno je poduzeti sljedeće mjere:

- primjena infuzije mora se odmah i trajno obustaviti
- mora se primijeniti simptomatsko liječenje
- bolesnika se mora nadzirati sve dok se plućni simptomi ne povuku, jer nakon početnog poboljšanja kliničkih simptoma može uslijediti njihovo pogoršanje

Simptome preosjetljivosti može biti teško razlikovati od simptoma reakcije na infuziju. Ako se tijekom infuzije posumnja na reakciju preosjetljivosti, infuzija se mora odmah i trajno obustaviti (vidjeti dio „Reakcije preosjetljivosti” u nastavku).

Nakon infuzije

Bolesnike treba nadzirati najmanje jedan sat nakon završetka infuzije kako bi se uočili mogući simptomi reakcije na infuziju.

Liječnici moraju upozoriti bolesnike da se reakcija na infuziju može pojaviti unutar 24 sata nakon infuzije.

Za smjernice o prilagodabama infuzije u slučaju reakcije na infuziju vidjeti dio 4.2.

Reakcije preosjetljivosti

Može se javiti i reakcija preosjetljivosti (akutna alergijska reakcija na lijek). Akutne reakcije preosjetljivosti tipa I (u kojima posreduje IgE) mogu biti klinički nerazpoznatljive od simptoma reakcije na infuziju.

Reakcija preosjetljivosti može nastupiti tijekom bilo koje infuzije, ali obično se neće javiti tijekom prve infuzije. Ako se kod sljedećih infuzija pojave simptomi koji su teži od prethodnih ili ako se razvijaju novi teški simptomi, potrebno je odmah razmotriti mogućnost reakcije preosjetljivosti. Bolesnici s poznatom preosjetljivošću na okrelizumab u kojoj posreduje IgE ne smiju se liječiti ovim lijekom (vidjeti dio 4.3).

Infekcija

Primjena okrelizumaba mora se odgoditi u bolesnika koji imaju aktivnu infekciju, sve dok se ona ne povuče.

Preporučuje se prije primjene utvrditi imunološki status bolesnika jer se teško imunokompromitirane bolesnike (npr. one s limfopenijom, neutropenijom ili hipogamaglobulinemijom) ne smije liječiti (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Ukupan udio bolesnika u kojih se javila ozbiljna infekcija bio je sličan onome kod primjene usporednih lijekova (vidjeti dio 4.8). Učestalost infekcija 4. stupnja (opasnih po život) i 5. stupnja (smrtonosnih) bila je niska u svim liječenim skupinama, ali je kod PPMS-a među bolesnicima liječenima okrelizumabom naspram onih koji su primali placebo zabilježena viša stopa po život opasnih (1,6% naspram 0,4%) i smrtonosnih infekcija (0,6% naspram 0%). Sve po život opasne infekcije povukle su se bez prekida liječenja okrelizumabom.

Bolesnici s PPMS-om koji otežano gutaju imaju veći rizik od aspiracijske pneumonije. Liječenje okrelizumabom može dodatno povećati rizik od teške pneumonije u tih bolesnika. Liječnici trebaju odmah poduzeti odgovarajuće mjere u bolesnika koji pokazuju znakove pneumonije.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

U bolesnika liječenih anti-CD20 protutijelima, uključujući okrelizumab, vrlo su rijetko primijećeni slučajevi PML-a uzrokovani infekcijom John Cunningham virusom (JCV) i većinom su bili povezani s određenim faktorima rizika (populacija bolesnika npr. oni s limfopenijom, većom životnom dobi, politerapijom imunosupresivima).

Liječnici moraju pripaziti na rane znakove i simptome PML-a, koji mogu uključivati pojavu ili pogoršanje neuroloških znakova ili simptoma, jer oni mogu nalikovati MS-u.

Posumnja li se na PML, primjena okrelizumaba mora se odgoditi. Treba razmotriti obradu koja uključuje oslikavanje magnetskom rezonancijom (MR), po mogućnosti kontrastnim sredstvom (snimku treba usporediti s nalazima MR oslikavanja provedenog prije početka liječenja), testiranje cerebrospinalne tekućine radi potvrde prisutnosti deoksiribonukleinske kiseline (DNA) JCV-a te ponovljene neurološke procjene. Ako se PML potvrdi, liječenje se mora trajno obustaviti.

Reaktivacija virusa hepatitisa B

U bolesnika liječenih anti-CD20 protutijelima prijavljena je reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV), koja u nekim slučajevima može uzrokovati fulminantni hepatitis, zatajivanje jetre i smrt.

Probir na HBV treba provesti u svih bolesnika prije početka liječenja, u skladu s lokalnim smjernicama. Bolesnici s aktivnom infekcijom HBV-om (tj. aktivnom infekcijom potvrđenom pozitivnim nalazima testova na HBsAg i anti-HB protutijela) ne smiju se liječiti okrelizumabom (vidjeti dio 4.3). Bolesnici s pozitivnim serološkim nalazom (tj. bolesnici s negativnim nalazom na HBsAg i pozitivnim nalazom na protutijelo na jezgreni antigen HBV-a [HBcAb+] i nositelji HBV-a [pozitivan nalaz na površinski antigen, HBsAg+]) trebaju se konzultirati sa stručnjacima za jetrene bolesti prije početka liječenja te ih treba nadzirati i liječiti u skladu s lokalnim medicinskim standardima kako bi se spriječila reaktivacija virusa hepatitisa B.

Kasna neutropenija

Prijavljeni su slučajevi kasne pojave neutropenije najmanje 4 tjedna nakon posljednje infuzije okrelizumaba (vidjeti dio 4.8). Iako su neki slučajevi bili 3. ili 4. stupnja težine, većina ih je bila 1. ili 2. stupnja. Preporučuje se odrediti broj neutrofila u krvi u bolesnika koji pokazuju znakove i simptome infekcije.

Zloćudne bolesti

U kliničkim je ispitivanjima u bolesnika liječenih okrelizumabom opažen povećan broj slučajeva zloćudnih bolesti (uključujući rak dojke) u odnosu na kontrolne skupine. Njihova je incidencija bila unutar osnovne stope koja se očekuje u populaciji bolesnika s MS-om. Bolesnike s poznatom aktivnom zloćudnom bolešću ne smije se liječiti okrelizumabom (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s poznatim faktorima rizika za zloćudne bolesti i onih koje se aktivno nadzire zbog mogućeg povrata zloćudne bolesti treba razmotriti individualni omjer koristi i rizika. Bolesnike treba podvrgnuti standardnom probiru za rak dojke u skladu s lokalnim smjernicama. Vidjeti dio 4.2 za populacije koje se nisu ispitivale.

Incidencija nemelanomskih oblika raka kože u kontroliranom razdoblju kliničkih ispitivanja bila je niska i nije bilo nesrazmjera među liječenim skupinama. Između 3. i 4. godine opažen je porast incidencije zbog karcinoma bazalnih stanica, koji nije primijećen u godinama nakon toga. Incidencija je bila unutar osnovne stope koja se očekuje u populaciji bolesnika s MS-om.

Liječenje teško imunokompromitiranih bolesnika

Teško imunokompromitirani bolesnici ne smiju primiti liječenje dok im se zdravstveno stanje ne popravi (vidjeti dio 4.3).

Kod drugih je autoimunih bolesti primjena okrelizumaba istodobno s imunosupresivima (primjerice, kronično liječenje kortikosteroidima, nebiološki i biološki antireumatici koji modificiraju tijek bolesti [engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD], mofetilmikofenolat, ciklofosamid, azatioprin) dovela do porasta stope ozbiljnih infekcija, uključujući oportunističke infekcije. Infekcije su između ostaloga uključivale atipičnu pneumoniju i pneumoniju uzrokovanu gljivicom *Pneumocystis jirovecii*, varičeloznu pneumoniju, tuberkulozu i histoplazmozu. U rijetkim su slučajevima neke od tih infekcija imale smrtni ishod. U eksploracijskoj analizi utvrđeni su sljedeći faktori povezani s rizikom od ozbiljnih infekcija: više doze okrelizumaba od onih preporučenih za MS, druge popratne bolesti i kronična primjena imunosupresiva/kortikosteroida.

Ne preporučuje se istodobna primjena okrelizumaba i drugih imunosupresiva, osim kortikosteroida za simptomatsko liječenje relapsa. Postoji ograničeno znanje o tome je li istodobna primjena steroida za simptomatsko liječenje relapsa povezana s povećanim rizikom od infekcija u kliničkoj praksi. U pivotalnim ispitivanjima primjene okrelizumaba kod MS-a primjena kortikosteroida za liječenje relapsa nije bila povezana s povećanim rizikom od ozbiljne infekcije.

Pri uvođenju okrelizumaba nakon imunosupresivne terapije ili uvođenju imunosupresivne terapije nakon okrelizumaba, treba uzeti u obzir moguće preklapajuće farmakodinamičke učinke (vidjeti dio 5.1). Pri propisivanju okrelizumaba treba biti oprezan i uzeti u obzir farmakodinamička svojstva drugih lijekova za MS koji modificiraju tijek bolesti.

Cijepljenje

Budući da se nije ispitivala sigurnost imunizacije živim ili živim atenuiranim cjepivima nakon liječenja, ne preporučuje se cijepljenje živim ili živim atenuiranim cjepivima tijekom liječenja kao ni prije nego što dođe do oporavka broja B-stanica. U kliničkim je ispitivanjima medijan vremena do oporavka broja B-stanica iznosio 72 tjedna (vidjeti dio 5.1).

U randomiziranom otvorenom ispitivanju bolesnici s RMS-om uspjeli su postići humoralni odgovor, iako smanjen, na toksoid tetanusa, 23-valentno polisaharidno cjepivo protiv pneumokoka (uz docjepljivanje ili bez njega), neoantigen KLH (engl. *Keyhole Limpet Hemocyanin*) i sezonsko cjepivo protiv gripe (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Bolesnike koji se liječe okrelizumabom preporučuje se cijepiti inaktiviranim sezonskim cjepivima protiv gripe.

Liječnici trebaju ocijeniti imunizacijski status bolesnika u kojih se razmatra liječenje okrelizumabom. Bolesnici kojima je potrebno cijepljenje trebaju dovršiti imunizaciju najmanje 6 tjedana prije početka liječenja.

Izloženost okrelizumabu in utero i cijepljenje novorođenčadi i dojenčadi živim ili živim atenuiranim cjepivima

Zbog moguće deplecije B-stanica u novorođenčadi/dojenčadi majki izloženih okrelizumabu tijekom trudnoće, preporučuje se odgoditi cijepljenje novorođenčadi/dojenčadi živim ili živim atenuiranim cjepivima dok im se broj B-stanica ne vrati u normalu; stoga se preporučuje prije cijepljenja odrediti broj CD19-pozitivnih B-stanica u novorođenčadi i dojenčadi.

Preporučuje se pridržavanje rasporeda imunizacije prema nacionalnom programu cijepljenja za sva cjepiva osim živih ili živih atenuiranih cjepiva, a treba razmotriti određivanje titra odgovora na cjepivo kako bi se utvrdilo jesu li cijepljenici postigli zaštitni imunosni odgovor, s obzirom na moguću smanjenu djelotvornost cjepiva.

O sigurnosti i vremenu primjene cjepiva treba razgovarati s liječnikom djeteta (vidjeti dio 4.6).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija jer se ne očekuju interakcije putem enzima citokroma P450, drugih metaboličkih enzima ni prijenosnika.

Cijepljenje

Nije se ispitivala sigurnost cijepljenja živim ili živim atenuiranim cjepivima nakon liječenja okrelizumabom.

Dostupni su podaci o učincima toksoida tetanusa, 23-valentnog polisaharidnog cjepiva protiv pneumokoka, neoantigena KLH i sezonskog cjepiva protiv gripe u bolesnika koji primaju okrelizumab (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Nakon liječenja tijekom više od 2 godine, udio bolesnika s pozitivnim titrima protutijela na *S. pneumoniae*, zaušnjake, rubeolu i varicelu u načelu je bio sličan udjelima zabilježenima na početku liječenja.

Imunosupresivi

Ne preporučuje se koristiti druge imunosupresive istodobno s okrelizumabom, osim kortikosteroida za simptomatsko liječenje relapsa (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti kontracepciju tijekom liječenja okrelizumabom i još 12 mjeseci nakon posljednje infuzije okrelizumaba.

Trudnoća

Količina podataka o primjeni okrelizumaba u trudnica je ograničena. Okrelizumab je imunoglobulin G (IgG). Poznato je da IgG prolazi kroz posteljičnu barijeru. Treba razmotriti odgodu cijepljenja živim

ili živim atenuiranim cjepivima u novorođenčadi i dojenčadi majki izloženih okrelizumabu tijekom trudnoće. Nisu se prikupljali podaci o broju B-stanica u novorođenčadi i dojenčadi izložene okrelizumabu, pa nije poznato moguće trajanje deplecije B-stanica u novorođenčadi i dojenčadi majki liječenih okrelizumabom (vidjeti dio 4.4).

U novorođenčadi majki izloženih drugim anti-CD20 protutijelima tijekom trudnoće prijavljene su prolazna deplecija B-stanica u perifernoj krvi i limfocitopenija.

Ispitivanja na životinjama (embriofetalna toksičnost) ne ukazuju na teratogene učinke. Međutim, utvrđena je deplecija B-stanica *in utero*. U ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja utvrđena je reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Primjenu okrelizumaba treba izbjegavati tijekom trudnoće, osim u slučajevima kada moguća korist liječenja za majku opravdava mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se okrelizumab/metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da se okrelizumab izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenčad i dojenčad. Ženama treba savjetovati da prekinu dojenje dok se liječe.

Plodnost

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja učinaka na plodnost mužjaka i ženki makaki majmuna.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ocrevus ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najvažnije i najčešće prijavljene nuspojave bile su reakcije na infuziju (34,3% kod RMS-a odnosno 40,1% kod PPMS-a) i infekcije (58,5% kod RMS-a odnosno 72,2% kod PPMS-a) (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i prikupljene spontanijem prijavljivanjem navedene su u Tablici 2 u nastavku. Nuspojave su prikazane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se utvrditi na temelju dostupnih podataka). Unutar svake klasifikacije organskog sustava nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema učestalosti.

Tablica 2 Nuspojave

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Nepoznato
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih putova, nazofaringitis, gripa	sinusitis, bronhitis, oralni herpes, gastroenteritis, infekcija gornjih dišnih putova, virusna infekcija, herpes zoster, konjunktivitis, celulitis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		neutropenija	kasna pojava neutropenije ²
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kašalj, katar	
Pretrage	snižena vrijednost imunoglobulina M u krvi	snižena vrijednost imunoglobulina G u krvi	
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	reakcija na infuziju ¹		

¹ Vidjeti Opis odabranih nuspojava.

² Opaženo nakon stavljanja lijeka u promet – učestalost se ne može utvrditi na temelju dostupnih podataka.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na infuziju

U ispitivanjima primjene kod RMS-a i PPMS-a, simptomi povezani s reakcijama na infuziju uključivali su, između ostalih: pruritus, osip, urtikariju, eritem, navale crvenila, hipotenziju, pireksiju, umor, glavobolju, omaglicu, nadraženost grla, orofaringealnu bol, dispneju, edem ždrijela ili grkljana, mučninu, tahikardiju. U kontroliranim ispitivanjima nije bilo reakcija na infuziju sa smrtnim ishodom. Uz to, nakon stavljanja lijeka u promet, simptomi reakcije na infuziju uključivali su anafilaksiju.

U kliničkim ispitivanjima kontroliranim aktivnim lijekom (RMS) reakcija na infuziju bila je najčešća nuspojava u skupini liječenoj okrelizumabom, s ukupnom incidencijom od 34,3% u usporedbi s 9,9% u skupini koja je primala interferon beta-1a (infuzija placeba). Incidencija reakcija na infuziju bila je najviša tijekom 1. infuzije 1. doze (27,5%), a s vremenom je pala na < 10% pri 4. dozi. U obje je skupine većina reakcija na infuziju bila blage do umjerene težine. Blage i umjerene reakcije na infuziju javile su se u 21,7% odnosno 10,1% bolesnika liječenih okrelizumabom, teške reakcije na infuziju javile su se u 2,4% tih bolesnika, dok su po život opasne reakcije na infuziju zabilježene u 0,1% bolesnika.

U placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju (PPMS) reakcija na infuziju bila je najčešća nuspojava u skupini liječenoj okrelizumabom, s ukupnom incidencijom od 40,1%, u usporedbi s

25,5% u skupini koja je primala placebo. Incidencija reakcija na infuziju bila je najviša tijekom 1. infuzije 1. doze (27,4%), a s daljnjim je dozama pala na < 10% pri 4. dozi. U obje je skupine veći udio bolesnika doživio reakciju na infuziju kod prve infuzije pojedine doze nego kod druge infuzije te doze. Većina reakcija na infuziju bila je blage do umjerene težine. Blage i umjerene reakcije na infuziju javile su se u 26,7% odnosno 11,9% bolesnika liječenih okrelizumabom, dok su se teške reakcije na infuziju javile u njih 1,4%. Nije bilo reakcija na infuziju opasnih po život. Vidjeti dio 4.4.

Mogućnost infuzije kraćeg vremena primjene kod sljedećih doza

U jednom ispitivanju (podispitivanje infuzije kraćeg vremena primjene u sklopu ispitivanja MA30143) dizajniranom da se okarakterizira sigurnosni profil infuzije kraćeg (2-satnog) vremena primjene okrelizumaba u bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom, incidencija, intenzitet i vrste simptoma reakcija na infuziju bili su u skladu s onima primijećenima kod primjene infuzija tijekom razdoblja od 3,5 sati (vidjeti dio 5.1). Ukupan broj potrebnih intervencija bio je nizak u obje skupine za infuziju. Međutim, bilo je potrebno više intervencija za zbrinjavanje reakcija na infuziju (usporavanje primjene ili privremeni prekid) u skupini koja je primala infuzije kraćeg (2-satnog) vremena primjene (8,7% bolesnika) u odnosu na skupinu koja je primala infuziju tijekom razdoblja od 3,5 sati (4,8% bolesnika).

Infekcija

U aktivnim lijekom kontroliranim ispitivanjima primjene kod RMS-a, infekcije su se javile u 58,5% bolesnika koji su primali okrelizumab i 52,5% onih koji su primali interferon beta-1a. Ozbiljne infekcije javile su se u 1,3% bolesnika koji su primali okrelizumab i 2,9% onih koji su primali interferon beta-1a. U placebo kontroliranom ispitivanju primjene kod PPMS-a infekcije su se javile u 72,2% bolesnika koji su primali okrelizumab i 69,9% onih koji su primali placebo. Ozbiljne infekcije javile su se u 6,2% bolesnika koji su primali okrelizumab i 6,7% onih koji su primali placebo. Svi bolesnici su prešli na okrelizumab tijekom otvorene faze u ispitivanjima RMS-a i PPMS-a. Porast stope ozbiljnih infekcija primijećen je kod RMS-a između 2. i 3. godine, ali ne i u godinama nakon toga. Porast nije opažen kod PPMS-a.

Infekcije dišnih putova

Udio infekcija dišnih putova bio je veći među bolesnicima liječenima okrelizumabom nego među onima koji su primali interferon beta-1a i placebo.

U kliničkim ispitivanjima primjene kod RMS-a, 39,9% bolesnika liječenih okrelizumabom i 33,2% onih koji su primali interferon beta-1a doživjelo je infekciju gornjih dišnih putova, dok se infekcija donjih dišnih putova javila u 7,5% bolesnika liječenih okrelizumabom i 5,2% onih koji su primali interferon beta-1a.

U kliničkom ispitivanju primjene kod PPMS-a, 48,8% bolesnika liječenih okrelizumabom i 42,7% onih koji su primali placebo doživjelo je infekciju gornjih dišnih putova, dok se infekcija donjih dišnih putova javila u 9,9% bolesnika liječenih okrelizumabom i 9,2% onih koji su primali placebo.

Infekcije dišnih putova prijavljene u bolesnika liječenih okrelizumabom pretežno su bile blage do umjerene težine (80 – 90%).

Herpes

U kliničkim ispitivanjima kontroliranima aktivnim lijekom (RMS) herpesne infekcije češće su prijavljene u bolesnika liječenih okrelizumabom nego u onih koji su primali interferon beta-1a, a uključivale su herpes zoster (2,1% naspram 1,0%), herpes simpleks (0,7% naspram 0,1%), oralni herpes (3,0% naspram 2,2%), genitalni herpes (0,1% naspram 0%) i infekciju virusom herpesa (0,1% naspram 0%). Sve infekcije bile su blage do umjerene težine, osim jednog događaja 3. stupnja, a bolesnici su se oporavili uz liječenje standardnim terapijama.

U placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju (PPMS) veći udio bolesnika s oralnim herpesom zabilježen je u skupini koja je primala okrelizumab (2,7% naspram 0,8%).

Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima

Imunoglobulini

Liječenje okrelizumabom smanjilo je ukupnu razinu imunoglobulina tijekom kontroliranog razdoblja ispitivanja, što je uglavnom bila posljedica sniženja vrijednosti IgM-a. Podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju na povezanost između sniženih vrijednosti IgG-a (i u manjoj mjeri IgM-a ili IgA-a) i ozbiljnih infekcija.

Limfociti

Kod RMS-a je primijećen pad broja limfocita < DGN-a u 20,7% bolesnika liječenih okrelizumabom u odnosu na 32,6% onih koji su primali interferon beta-1a. Kod PPMS-a je pad broja limfocita < DGN-a primijećen u 26,3% bolesnika liječenih okrelizumabom naspram 11,7% onih koji su primali placebo.

Ta sniženja vrijednosti prijavljena u bolesnika liječenih okrelizumabom većinom su bila 1. stupnja (< DGN-a - 800 stanica/mm³) i 2. stupnja (između 500 i 800 stanica/mm³) težine. Približno 1% bolesnika u skupini liječenoj okrelizumabom imalo je limfopeniju 3. stupnja (između 200 i 500 stanica/mm³). Ni u jednog bolesnika nije prijavljena limfopenija 4. stupnja (< 200 stanica/mm³).

Među bolesnicima liječenima okrelizumabom opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija tijekom epizoda potvrđenog pada ukupnog broja limfocita. Broj ozbiljnih infekcija bio je premalen da bi se donijeli definitivni zaključci.

Neutrofili

Tijekom razdoblja liječenja kontroliranog aktivnim lijekom (RMS) primijećen je pad broja neutrofila < DGN-a u 14,7% bolesnika liječenih okrelizumabom i 40,9% onih koji su primali interferon beta-1a. U placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju (PPMS) udio bolesnika koji su imali snižen broj neutrofila bio je veći među bolesnicima liječenima okrelizumabom (12,9%) nego među onima koji su primali placebo (10,0%); među njima se neutropenija 2. ili višeg stupnja javila u više bolesnika u skupini liječenoj okrelizumabom (4,3%) nego onih koji su primali placebo (1,3%). Neutropenija 4. stupnja javila se u približno 1% bolesnika u skupini liječenoj okrelizumabom naspram 0% onih koji su primali placebo.

Pad broja neutrofila u većini je slučajeva bio prolazne prirode (u svakog bolesnika liječenog okrelizumabom kod kojeg je došlo do takvog pada, on je zabilježen samo jednom) te je bio 1. stupnja (između < DGN-a i 1500 stanica/mm³) i 2. stupnja (između 1000 i 1500 stanica/mm³) težine. Sveukupno se neutropenija 3. ili 4. stupnja javila u približno 1% bolesnika u skupini liječenoj okrelizumabom. U jednog bolesnika s neutropenijom 3. stupnja (između 500 i 1000 stanica/mm³) i jednog bolesnika s neutropenijom 4. stupnja (< 500 stanica/mm³) bilo je potrebno specifično liječenje faktorom stimulacije kolonije granulocita, nakon čega su ti bolesnici nastavili liječenje okrelizumabom. Neutropenija se može javiti nekoliko mjeseci nakon primjene okrelizumaba (vidjeti dio 4.4).

Ostalo

Jedan bolesnik, koji je primio 2000 mg okrelizumaba, umro je od sindroma sistemskog upalnog odgovora (engl. *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) nepoznate etiologije nakon oslikavanja magnetskom rezonancijom (MR) 12 tjedana nakon posljednje infuzije; SIRS-u je možda pridonijela anafilaktoidna reakcija na gadolinijsko kontrastno sredstvo koje se koristilo za MR oslikavanje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Ograničeno je iskustvo iz kliničkih ispitivanja povezano s primjenom doza okrelizumaba većih od odobrene intravenske doze. Najveća dosad ispitana doza u bolesnika s MS-om iznosila je 2000 mg, a primijenjena je u dvije intravenske infuzije od 1000 mg u razmaku od 2 tjedna (ispitivanje faze II radi utvrđivanja doze kod RRMS-a). Nuspojave su bile u skladu sa sigurnosnim profilom okrelizumaba iz pivotalnih kliničkih ispitivanja.

Nema specifičnog protulijeka za predoziranje; potrebno je odmah prekinuti primjenu infuzije i nadzirati bolesnika kako bi se uočile moguće reakcije na infuziju (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA36.

Mehanizam djelovanja

Okrelizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo koje selektivno i ciljano djeluje na B-stanice koje ekspimiraju CD20.

CD20 je površinski stanični antigen koji se nalazi na pre-B-stanicama te zrelih i memorijskim B-stanicama, ali se ne ekspimirira na limfoidnim matičnim stanicama ni plazma stanicama.

Točan mehanizam kojim okrelizumab ostvaruje svoje terapijske kliničke učinke kod MS-a nije posve razjašnjen, ali pretpostavlja se da uključuje imunomodulaciju putem smanjenja broja i funkcije B-stanica koje ekspimiraju CD20. Nakon što se veže za površinu stanice, okrelizumab selektivno dovodi do deplecije B-stanica koje ekspimiraju CD20 putem stanične fagocitoze ovisne o protutijelima (engl. *antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP), stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima (engl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), citotoksičnosti ovisne o komplementu (engl. *complement dependent cytotoxicity*, CDC) i apoptoze. Sposobnost rekonstitucije B-stanica i prethodno postojeća humoralna imunost ostaju očuvani. Osim toga, liječenje ne utječe na prirodenu imunost niti na ukupan broj T-stanica.

Farmakodinamički učinci

Liječenje okrelizumabom dovodi do brze deplecije CD19+ B-stanica u krvi do 14. dana nakon liječenja (prva vremenska točka u kojoj je provedena ocjena) kao očekivanog farmakološkog učinka. Taj se učinak održao tijekom cijelog razdoblja liječenja. Za određivanje broja B-stanica koristi se CD19 jer prisutnost okrelizumaba ometa prepoznavanje CD20 u testu.

U ispitivanjima faze III, u do 5% bolesnika utvrđen je oporavak broja B-stanica (> donje granice normale [DGN] ili početna vrijednost) u najmanje jednoj vremenskoj točki između dviju doza okrelizumaba. Opseg i trajanje deplecije B-stanica bili su dosljedni u ispitivanjima kod PPMS-a i kod RMS-a.

Najdulje razdoblje praćenja nakon posljednje infuzije (ispitivanje faze II WA21493, N=51) ukazuje na to da je medijan vremena do oporavka broja B-stanica (povratka na početnu vrijednost/DGN, što god

je nastupilo prije) iznosio 72 tjedna (raspon: 27 – 175 tjedana). U 90% bolesnika zabilježen je oporavak broja B-stanica do DGN-a ili početne vrijednosti tijekom razdoblja do približno dvije i pol godine nakon posljednje infuzije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Relapsirajući oblici multiple skleroze (RMS)

Djelotvornost i sigurnost okrelizumaba ocjenjivale su se u dvama randomiziranim, dvostruko slijepim, dvostruko maskiranim kliničkim ispitivanjima kontroliranim aktivnim usporednim lijekom (WA21092 i WA21093) koja su imala identičan dizajn, a provedena su u bolesnika s relapsirajućim oblicima MS-a (prema McDonaldovim kriterijima iz 2010.) i dokazima aktivnosti bolesti (koja se definirala kliničkim značajkama ili značajkama vidljivima u pretragama oslikavanja) unutar prethodne dvije godine. Dizajn ispitivanja i početne značajke sažeto su prikazani u Tablici 3.

Demografske i početne značajke bile su dobro ujednačene u obje liječene skupine. Bolesnici koji su primali okrelizumab (skupina A) primali su dozu od 600 mg svakih 6 mjeseci (1. doza primijenjena je u obliku 2 intravenske infuzije od 300 mg u razmaku od 2 tjedna, a sljedeće doze primjenjivale su se kao jedna intravenska infuzija od 600 mg). Bolesnici u skupini B primali su interferon beta-1a u dozi od 44 µg supkutanom injekcijom 3 puta tjedno.

Tablica 3 Dizajn ispitivanja, demografske i početne značajke

	1. ispitivanje		2. ispitivanje	
Naziv ispitivanja	WA21092 (OPERA I) (n=821)		WA21093 (OPERA II) (n=835)	
Dizajn ispitivanja				
Ispitivana populacija	Bolesnici s relapsirajućim oblicima MS-a			
Anamneza pri probiru	Najmanje dva relapsa unutar prethodne dvije godine ili jedan relaps unutar prethodnih godinu dana; EDSS* između 0 i 5,5 (uključujući te vrijednosti)			
Trajanje ispitivanja	2 godine			
Liječene skupine	Skupina A: okrelizumab 600 mg Skupina B: interferon beta-1a 44 µg s.c. (IFN)			
Početne značajke	Okrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 µg (n=411)	Okrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 µg (n=418)
Srednja vrijednost dobi (godine)	37,1	36,9	37,2	37,4
Raspon dobi (godine) pri uključivanju u ispitivanje	18 – 56	18 – 55	18 – 55	18 – 55
Spolna raspodjela (% muškaraca / % žena)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Srednja vrijednost/medijan trajanja bolesti od dijagnoze (godine)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Bolesnici koji prethodno nisu primali terapiju koja modificira tijek bolesti (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Srednji broj relapsa u proteklih godinu dana	1,31	1,33	1,32	1,34
Udio bolesnika s T1 lezijama naglašenima gadolinijem (Gd)	42,5	38,1	39,0	41,4
Srednja vrijednost EDSS rezultata*	2,82	2,71	2,73	2,79

* Proširena ljestvica za ocjenu stupnja onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS)

** Bolesnici koji nisu bili liječeni nijednom terapijom koja modificira tijek bolesti unutar 2 godine prije randomizacije.

Ključni rezultati za djelotvornost na temelju kliničkih i MR mjera prikazani su u Tablici 4 i na Slici 1.

Rezultati tih ispitivanja pokazuju da je okrelizumab značajno suprimirao relapse, supkliničku aktivnost bolesti utvrđenu MR oslikavanjem i progresiju bolesti u odnosu na interferon beta-1a u supkutanoj dozi od 44 µg.

Tablica 4 Ključne kliničke i MR mjere ishoda iz ispitivanja WA21092 i WA21093 (RMS)

Mjere ishoda	1. ispitivanje: WA21092 (OPERA I)		2. ispitivanje: WA21093 (OPERA II)	
	Okrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 µg (n=411)	Okrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 µg (n=418)
Kliničke mjere ishoda				
Godišnja stopa relapsa (primarna mjera ishoda) ⁸	0,156	0,292	0,155	0,290
Relativno smanjenje	46% (p < 0,0001)		47% (p < 0,0001)	
Udio bolesnika s 12-tjednom potvrđenom progresijom onesposobljenosti ³	9,8% uz okrelizumab naspram 15,2% uz IFN			
Smanjenje rizika (analiza objedinjenih podataka ¹)	40% (p=0,0006) ⁷			
Smanjenje rizika (pojedinačna ispitivanja ²)	43% (p=0,0139) ⁷		37% (p=0,0169) ⁷	
Udio bolesnika s 24-tjednom potvrđenom progresijom onesposobljenosti ³	7,6% uz okrelizumab naspram 12,0% uz IFN			
Smanjenje rizika (analiza objedinjenih podataka ¹)	40% (p=0,0025) ⁷			
Smanjenje rizika (pojedinačna ispitivanja ²)	43% (p=0,0278) ⁷		37% (p=0,0370) ⁷	
Udio bolesnika s najmanje 12-tjednim potvrđenim poboljšanjem onesposobljenosti ⁴	20,7% uz okrelizumab naspram 15,6% uz IFN			
Relativno povećanje (analiza objedinjenih podataka ¹)	33% (p=0,0194)			
Relativno povećanje (pojedinačna ispitivanja ²)	61% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
Udio bolesnika bez relapsa u 96. tjednu ²	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
	(p < 0,0001)		(p < 0,0001)	
Udio bolesnika bez dokaza aktivnosti bolesti ⁵ (NEDA)	48%	29%	48%	25%
Relativno povećanje ²	64% (p < 0,0001)		89% (p < 0,0001)	
MR mjere ishoda				
Srednja vrijednost broja T1 lezija naglašenih gadolinijem po MR oslikavanju	0,016	0,286	0,021	0,416
Relativno smanjenje	94% (p < 0,0001)		95% (p < 0,0001)	
Srednja vrijednost broja novih i/ili rastućih T2 hiperintenzivnih lezija po MR oslikavanju	0,323	1,413	0,325	1,904
Relativno smanjenje	77% (p < 0,0001)		83% (p < 0,0001)	

Mjere ishoda	1. ispitivanje: WA21092 (OPERA I)		2. ispitivanje: WA21093 (OPERA II)	
	Okrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 µg (n=411)	Okrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 µg (n=418)
Postotna promjena volumena mozga od 24. do 96. tjedna	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Relativno smanjenje gubitka volumena mozga	22,8% (p=0,0042) ⁶		14,9% (p=0,0900)	

¹ Prospektivno objedinjeni podaci iz 1. i 2. ispitivanja

² Analiza p-vrijednosti nije potvrđna; nije dio unaprijed specificirane hijerarhije testiranja

³ Potvrđena progresija onesposobljenosti definirala se kao povećanje početnog EDSS rezultata za $\geq 1,0$ bod u bolesnika čiji je početni rezultat iznosio 5,5 ili manje, odnosno za $\geq 0,5$ bodova u bolesnika čiji je početni rezultat iznosio $> 5,5$; procjene prema Kaplan-Meieru u 96. tjednu

⁴ Definirao se kao smanjenje početnog EDSS rezultata za $\geq 1,0$ bod u bolesnika čiji je početni EDSS rezultat iznosio ≥ 2 i $\leq 5,5$ odnosno za $\geq 0,5$ u bolesnika čiji je početni rezultat iznosio $> 5,5$. Bolesnici čiji je početni rezultat bio < 2 nisu bili uključeni u analizu.

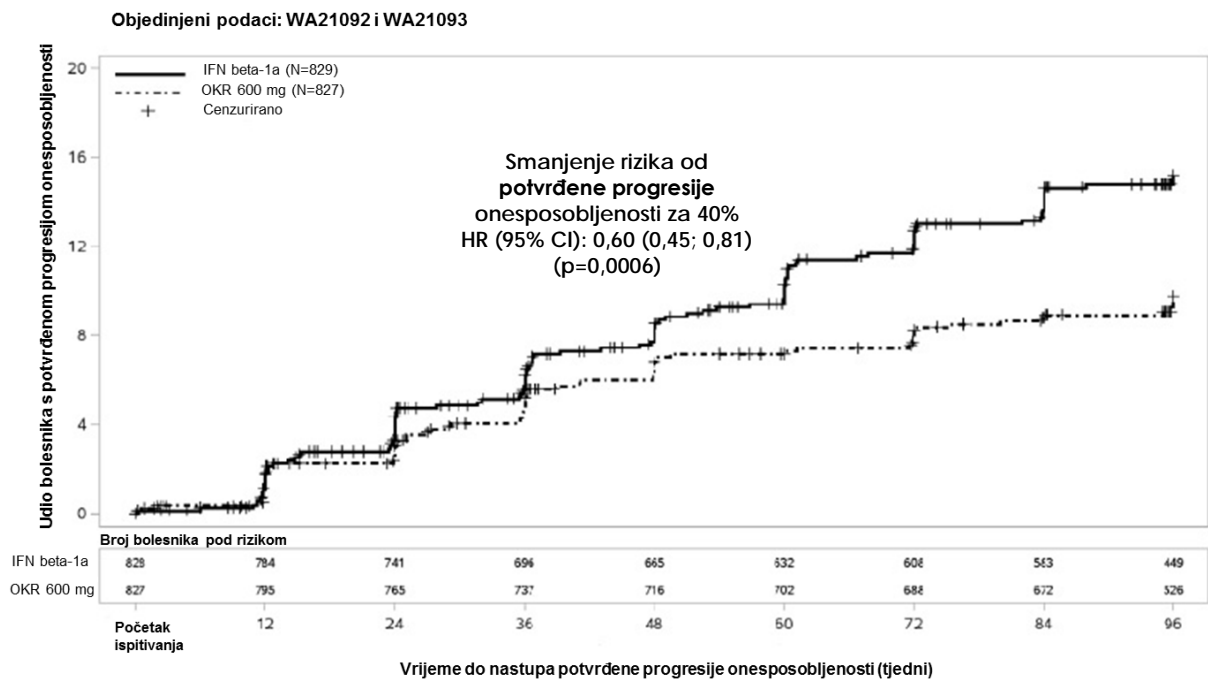
⁵ Izostanak dokaza aktivnosti bolesti (engl. *No Evidence of Disease Activity*, NEDA) definirao se kao izostanak relapsa definiranih planom ispitivanja, 12-tjedne potvrđene progresije onesposobljenosti i bilo kakve aktivnosti na MR snimkama (bilo T1 lezija naglašanih gadolinijem ili novih odnosno rastućih T2 lezija) tijekom cijelog 96-tjednog razdoblja liječenja. Eksploracijski rezultat utemeljen na cjelokupnoj populaciji predviđenoj za liječenje (engl. *intent-to-treat*, ITT).

⁶ p-vrijednost nije potvrđna; postupak hijerarhijskog testiranja završen je prije dostizanja mjere ishoda.

⁷ Log-rank test.

⁸ Potvrđeni relapsi (praćeni klinički značajnom promjenom EDSS rezultata).

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja vremena do nastupa potvrđene progresije onesposobljenosti koja se održala najmanje 12 tjedana i kod koje se prvi događaj neurološkog pogoršanja pojavio tijekom razdoblja dvostruko slijepog liječenja (objedinjeni podaci za ITT populaciju iz ispitivanja WA21092 i WA21093)*



*Unaprijed specificirana analiza objedinjenih podataka iz ispitivanja WA21092 i WA21093.

Rezultati unaprijed specificiranih analiza objedinjenih podataka o vremenu do potvrđene progresije onesposobljenosti koja se održala tijekom najmanje 12 tjedana (smanjenje rizika za 40% uz okrelizumab u odnosu na interferon beta-1a; p=0,0006) bili su izrazito dosljedni rezultatima za

onesposobljenost koja se održala tijekom najmanje 24 tjedna (smanjenje rizika za 40% uz okrelizumab u odnosu na interferon beta-1a; $p=0,0025$).

U ispitivanja su bili uključeni bolesnici s aktivnom bolešću, koji su obuhvaćali i bolesnike koji prethodno nisu primali aktivnu terapiju i one koji nisu dovoljno dobro odgovorili na prethodno liječenje, što se definiralo kliničkim značajkama ili značajkama vidljivima u pretragama oslikavanja. Analiza populacija bolesnika koji su imali različite početne razine aktivnosti bolesti, uključujući aktivnu i izrazito aktivnu bolest, pokazala je da je djelotvornost okrelizumaba s obzirom na godišnju stopu relapsa (ARR) i 12-tjednu potvrđenu progresiju onesposobljenosti bila u skladu s onom zabilježenom u cjelokupnoj populaciji.

Primarno progresivna multipla skleroza (PPMS)

Djelotvornost i sigurnost okrelizumaba ocjenjivale su se i u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika s primarno progresivnom multiplom sklerozom (ispitivanje WA25046) koji su bili u ranoj fazi bolesti prema glavnim ključnim kriterijima: dob od 18 do (uključivo) 55 godina, EDSS rezultat pri probiru od 3,0 do 6,5 bodova, trajanje bolesti od nastupa simptoma MS-a manje od 10 godina u bolesnika kojima je EDSS rezultat pri probiru iznosio $\leq 5,0$, odnosno manje od 15 godina u bolesnika kojima je EDSS rezultat pri probiru iznosio $> 5,0$. Što se tiče aktivnosti bolesti, značajke karakteristične za upalnu aktivnost mogu se, čak i kod progresivnog MS-a, utvrditi oslikavanjem (tj. T1 lezije naglašene gadolinijem i/ili aktivne [nove ili rastuće] T2 lezije). U svih se bolesnika upalna aktivnost treba potvrditi nalazom MR oslikavanja. Ispitivanja nisu obuhvatila bolesnike starije od 55 godina. Dizajn ispitivanja i početne značajke ispitivane populacije prikazani su u Tablici 5.

Demografske i početne značajke bile su dobro ujednačene u obje liječene skupine. U nalazima MR oslikavanja glave bile su vidljive značajke karakteristične za upalnu aktivnost, odnosno T1 lezije naglašene gadolinijem ili T2 lezije.

Tijekom ispitivanja faze 3 kod PPMS-a bolesnici su tijekom cijelog ispitivanja primali okrelizumab u dozi od 600 mg svakih 6 mjeseci, u obliku dvije infuzije od 300 mg koje su se primjenjivale u razmaku od dva tjedna. Infuzije od 600 mg kod RMS-a i infuzije 2 x 300 mg kod PPMS-a pokazale su dosljedne farmakokinetičke/farmakodinamičke profile. Profili reakcija na infuziju po infuziji također su bili slični, neovisno o tome je li se doza od 600 mg primjenjivala kao jedna infuzija od 600 mg ili kao dvije infuzije od 300 mg u razmaku od dva tjedna (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2), ali je zbog sveukupno većeg broja infuzija kod režima primjene 2 x 300 mg ukupan broj reakcija na infuziju bio veći. Stoga se nakon 1. doze preporučuje primjenjivati okrelizumab u jednoj infuziji od 600 mg (vidjeti dio 4.2) kako bi se smanjio ukupan broj infuzija (i popratno izlaganje profilaktički primijenjenom metilprednizolonu i antihistaminiku) te s njima povezanih reakcija na infuziju.

Tablica 5 Dizajn ispitivanja, demografske i početne značajke u ispitivanju WA25046

Naziv ispitivanja	Ispitivanje WA25046 ORATORIO (n=732)	
Dizajn ispitivanja		
Ispitivana populacija	Bolesnici s primarno progresivnim oblikom MS-a	
Trajanje ispitivanja	Vođeno događajima (<i>najmanje 120 tjedana i 253 epizode potvrđene progresije onesposobljenosti</i>) (<i>Medijan praćenja: okrelizumab 3,0 godine; placebo 2,8 godina</i>)	
Anamneza pri probiru	Dob: 18 – 55; EDSS: 3,0 – 6,5	
Liječene skupine	Skupina A: okrelizumab 600 mg Skupina B: placebo, randomizacija u omjeru 2:1	
Početne značajke	Okrelizumab 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Srednja vrijednost dobi (godine)	44,7	44,4
Raspon dobi (godine) pri uključivanju u ispitivanje	20 – 56	18 – 56
Spolna raspodjela (% muškaraca / % žena)	51,4/48,6	49,2/50,8
Srednja vrijednost/medijan trajanja bolesti od dijagnoze PPMS-a (godine)	2,9/1,6	2,8/1,3
Srednja vrijednost EDSS rezultata	4,7	4,7

Ključni rezultati za djelotvornost na temelju kliničkih i MR mjera prikazani su u Tablici 6 i na Slici 2.

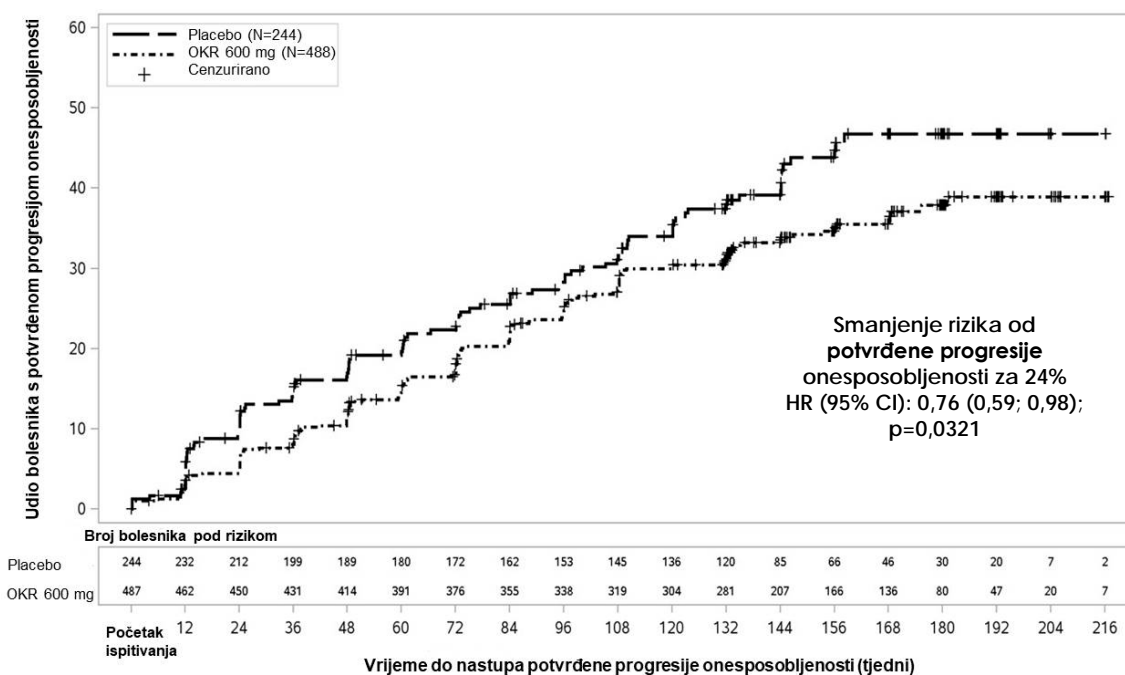
Rezultati ovog ispitivanja pokazuju da okrelizumab značajno odgađa progresiju bolesti i smanjuje pogoršanje brzine hoda u odnosu na placebo.

Tablica 6 Ključne kliničke i MR mjere ishoda iz ispitivanja WA25046 (PPMS)

	3. ispitivanje	
Mjere ishoda	WA25046 (Oratorio)	
	Okrelizumab 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Kliničke mjere ishoda		
Primarna mjera ishoda za djelotvornost Udio bolesnika s 12-tjednom potvrđenom progresijom onesposobljenosti ¹ (primarna mjera ishoda)	30,2%	34,0%
Smanjenje rizika	24% (p=0,0321)	
Udio bolesnika s 24-tjednom potvrđenom progresijom onesposobljenosti ¹	28,3%	32,7%
Smanjenje rizika	25% (p=0,0365)	
Postotna promjena vremenskog rezultata testa hodanja na 25 stopa (engl. <i>Timed 25-Foot Walk</i> , T25-FW) od početka ispitivanja do 120. tjedna	38,9	55,1
Relativno smanjenje brzine pogoršanja vremenskog rezultata hodanja	29,4% (p=0,0404)	
MR mjere ishoda		
Postotna promjena volumena T2 hiperintenzivnih lezija od početka ispitivanja do 120. tjedna	-3,4	7,4
	(p < 0,0001)	
Postotna promjena volumena mozga od 24. do 120. tjedna	-0,902	-1,093
Relativno smanjenje stope gubitka volumena mozga	17,5% (p=0,0206)	

¹ Definirao se kao povećanje početnog EDSS rezultata za $\geq 1,0$ bod u bolesnika čiji je početni rezultat iznosio 5,5 ili manje, odnosno za $\geq 0,5$ bodova u bolesnika čiji je početni rezultat iznosio $> 5,5$; procjene prema Kaplan-Meieru u 120. tjednu.

Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja vremena do nastupa potvrđene progresije onesposobljenosti koja se održala najmanje 12 tjedana i kod koje se prvi događaj neurološkog pogoršanja pojavio tijekom razdoblja dvostruko slijepog liječenja (ITT populacija iz ispitivanja WA25046)*



* Svi bolesnici u ovoj analizi bili su praćeni tijekom najmanje 120 tjedana. Primarna analiza temelji se na svim prikupljenim događajima.

Unaprijed specificirana analiza primarne mjere ishoda po podskupinama, koja nije imala statističku snagu, ukazuje na to da mlađi bolesnici ili bolesnici koji na početku liječenja imaju T1 lezije naglašene gadolinijem ostvaruju veću terapijsku korist nego stariji bolesnici ili bolesnici koji na početku liječenja nemaju T1 lezije naglašene gadolinijem (≤ 45 godina: HR 0,64 [0,45; 0,92], > 45 godina: HR 0,88 [0,62; 1,26]; prisutnost T1 lezija naglašanih gadolinijem na početku liječenja: HR 0,65 [0,40-1,06], izostanak T1 lezija naglašanih gadolinijem na početku liječenja: HR 0,84 [0,62-1,13]).

Nadalje, *post-hoc* analize ukazale su na to da je učinak liječenja bolji u mlađih bolesnika koji su na početku liječenja imali T1 lezije naglašene gadolinijem (≤ 45 godina: HR 0,52 [0,27-1,00]; ≤ 46 godina [medijan dobi u ispitivanju WA25046]: HR 0,48 [0,25-0,92]; < 51 godine: HR 0,53 [0,31-0,89]).

Provedene su i *post-hoc* analize u produženom kontroliranom razdoblju, koje uključuje razdoblje dvostruko slijepog liječenja i približno 9 dodatnih mjeseci kontroliranog praćenja prije ulaska u otvoreni produžetak ispitivanja ili prekida primjene ispitivane terapije. U 144. tjednu udio bolesnika s 24-tjednom potvrđenom progresijom onesposobljenosti uz EDSS $\geq 7,0$ (vrijeme do ovisnosti o invalidskim kolicima) iznosio je 9,1% u skupini koja je primala placebo te 4,8% u skupini liječenoj okrelizumabom, što ukazuje na smanjenje rizika od ovisnosti o invalidskim kolicima za 47% (HR: 0,53 [0,31; 0,92]) tijekom produženog kontroliranog razdoblja. Budući da su ti rezultati bili eksploracijske prirode i uključivali podatke nakon otkrivanja slijepe šifre liječenja, treba ih tumačiti uz oprez.

Podispitivanje infuzije kraćeg vremena primjene

Sigurnost infuzije okrelizumaba kraćeg (2-satnog) vremena primjene ocjenjivala se u prospektivnom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom podispitivanju s paralelnim skupinama, provedenom u sklopu ispitivanja MA30143 (Ensemble) u bolesnika s

relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom koji prethodno nisu bili liječeni drugim terapijama koje modificiraju tijek bolesti. Prva doza bila je podijeljena na dvije infuzije od 300 mg (ukupno 600 mg) primijenjene s razmakom od 14 dana. Bolesnici su od druge doze nadalje (2. - 6. doza) randomizirani u omjeru 1:1 u skupinu koja je primala standardne infuzije okrelizumaba u trajanju od približno 3,5 sati svaka 24 tjedna ili u skupinu koja je primala infuzije kraćeg vremena primjene, u kojoj se okrelizumab primjenjivao tijekom približno 2 sata svaka 24 tjedna. Randomizacija je bila stratificirana prema regiji i dozi pri kojoj su bolesnici prvotno randomizirani.

Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika s reakcijama na infuziju koje su nastupile tijekom ili unutar 24 sata nakon prve infuzije primijenjene nakon randomizacije. Primarna analiza provedena je nakon što je randomizirano 580 bolesnika. Udio bolesnika s reakcijama na infuziju koje su nastupile tijekom ili unutar 24 sata nakon prve infuzije primijenjene nakon randomizacije iznosio je 24,6% u skupini koja je primala infuzije kraćeg vremena primjene u odnosu na 23,1% u onoj koja je primala standardne infuzije. Razlika među stratificiranim skupinama bila je slična. Sveukupno je kod svih doza primijenjenih nakon randomizacije većina reakcija na infuziju bila blage ili umjerene težine, dok su samo dvije reakcije na infuziju bile teške (po jedna u svakoj skupini). Nije bilo po život opasnih, smrtonosnih ni ozbiljnih reakcija na infuziju.

Imunogenost

U bolesnika uključenih u ispitivanja primjene kod MS-a (WA21092, WA21093 i WA25046) u više se vremenskih točaka (na početku ispitivanja i svakih 6 mjeseci nakon liječenja tijekom ispitivanja) provodilo testiranje na protutijela na lijek. Od 1311 bolesnika liječenih okrelizumabom, njih 12 (~1%) bilo je pozitivno na protutijela na lijek koja su se razvila tijekom liječenja, a 2 od tih 12 bolesnika bila su pozitivna na neutralizirajuća protutijela. Zbog niske incidencije protutijela na lijek povezanih s okrelizumabom, ne može se ocijeniti utjecaj koji protutijela nastala tijekom liječenja imaju na sigurnost i djelotvornost terapije.

Cijepljenje

U randomiziranom otvorenom ispitivanju provedenom u bolesnika s RMS-om (N=102) postotak bolesnika s pozitivnim odgovorom na cjepivo protiv tetanusa 8 tjedana nakon cijepljenja iznosio je 23,9% u skupini liječenoj okrelizumabom i 54,5% u kontrolnoj skupini (nije se primjenjivala terapija koja modificira tijek bolesti osim interferona-beta). Geometrijska srednja vrijednost titra protutijela specifičnih za toksoid tetanusa u 8. tjednu iznosila je 3,74 IU/ml odnosno 9,81 IU/ml. Pozitivan odgovor na ≥ 5 serotipova sadržanih u 23-valentnom polisaharidnom cjepivu protiv pneumokoka (23-PPV) 4 tjedna nakon cijepljenja zabilježen je u 71,6% bolesnika liječenih okrelizumabom i 100% onih u kontrolnoj skupini. U bolesnika liječenih okrelizumabom doza docjepljivanja (13-valentnim konjugiranim cjepivom protiv pneumokoka, 13-PCV) primijenjena 4 tjedna nakon cjepiva 23-PPV nije značajno pojačala odgovor na 12 serotipova sadržanih u oba ta cjepiva. Postotak bolesnika sa seroprotektivnim titrima protiv pet sojeva gripe prije cijepljenja kretao se od 20,0% do 60,0% u skupini liječenoj okrelizumabom te od 16,7% do 43,8% u kontrolnoj skupini, dok je 4 tjedna nakon cijepljenja iznosio 55,6 – 80,0% odnosno 75,0 – 97,0%. Vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja Ocrevus u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje multiple skleroze. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika okrelizumaba u ispitivanjima kod MS-a opisana je modelom s dva odjeljka i klirensom ovisnim o vremenu te farmakokinetičkim parametrima karakterističnima za IgG1 monoklonsko protutijelo.

Sveukupna izloženost (AUC tijekom 24-tjednog intervala doziranja) bila je identična uz režim primjene 2 x 300 mg u ispitivanju kod PPMS-a i uz režim primjene 1 x 600 mg u ispitivanjima kod RMS-a, što je i očekivano s obzirom na to da se primjenjivala identična doza. Područje ispod krivulje (AUC_τ) nakon 4. doze okrelizumaba od 600 mg iznosilo je 3510 μg/ml•dan, dok je srednja vrijednost najviše koncentracije (C_{max}) iznosila 212 μg/ml kod RMS-a (infuzije od 600 mg) i 141 μg/ml kod PPMS-a (infuzije od 300 mg).

Apsorpcija

Okrelizumab se primjenjuje u obliku intravenske infuzije. Nisu provedena ispitivanja drugih putova primjene.

Distribucija

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, procijenjeni središnji volumen distribucije iznosio je 2,78 l. Procijenjeni periferni volumen iznosio je 2,68 l, a klirens između odjeljaka 0,294 l/dan.

Biotransformacija

Metabolizam okrelizumaba nije se izravno ispitivao jer se protutijela prvenstveno eliminiraju katabolizmom (tj. razgradnjom na peptide i aminokiseline).

Eliminacija

Procijenjeni stalni klirens iznosio je 0,17 l/dan, dok je procijenjeni početni klirens ovisan o vremenu iznosio 0,0489 l/dan, a smanjivao se uz poluvijek od 33 tjedna. Terminalni poluvijek eliminacije okrelizumaba iznosio je 26 dana.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenila farmakokinetika okrelizumaba u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Starije osobe

Nisu provedena posebna farmakokinetička ispitivanja primjene okrelizumaba u bolesnika u dobi od ≥ 55 godina zbog ograničenog kliničkog iskustva (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije provedeno formalno farmakokinetičko ispitivanje. U klinička su ispitivanja bili uključeni bolesnici s blagim oštećenjem bubrežne funkcije, u kojih nije primijećena nikakva promjena u farmakokinetici okrelizumaba. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje funkcije jetre

Nije provedeno formalno farmakokinetičko ispitivanje. U klinička su ispitivanja bili uključeni bolesnici s blagim oštećenjem jetrene funkcije, u kojih nije primijećena nikakva promjena u farmakokinetici lijeka. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i embriofetalnog razvoja. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti ni mutagenosti okrelizumaba.

U dvama ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja provedenima u makaki majmuna, primjena okrelizumaba od 20. dana gestacije pa barem do okota bila je povezana s glomerulopatijom, nastankom limfoidnih folikula u koštanoj srži, limfoplazmocitnom upalom bubrega i smanjenom težinom testisa u mladunčadi. Maternalne doze koje su se primjenjivale u tim ispitivanjima dovele su do maksimalnih srednjih vrijednosti serumskih koncentracija (C_{max}) koje su bile od 4,5 do 21 puta više od onih koje se očekuju u kliničkim uvjetima.

Zabilježeno je pet slučajeva neonatalne smrti, od kojih je jedan pripisan slabosti zbog prijevremenog okota praćenoj oportunističkom bakterijskom infekcijom, jedan infektivnom meningoencefalitisu koji je zahvatio cerebelum mladunčeta ženke koja je imala aktivnu bakterijsku infekciju (mastitis), dok se u tri slučaja s dokazima žutice i oštećenja jetre sumnjalo na virusnu etiologiju, moguće poliomavirus. Moguće je da je na tijek tih pet potvrđenih ili suspektnih infekcija utjecala deplecija B-stanica. Utvrđeno je da je novooočena mladunčad ženki izloženih okrelizumabu imala depleciju populacije B-stanica tijekom postnatalnog razdoblja. Tijekom razdoblja laktacije u mlijeku su utvrđene mjerljive razine okrelizumaba (približno 0,2% najnižih serumskih vrijednosti u stanju dinamičke ravnoteže).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev acetat trihidrat (E 262)
ledena acetatna kiselina
trehaloza dihidrat
polisorbat 20 (E 432)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu opažene inkompatibilnosti između ovog lijeka i polivinilkloridnih (PVC) ili poliolefinskih (PO) vrećica ili kompleta za intravensku primjenu.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

2 godine

Razrijeđena otopina za intravensku infuziju

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost tijekom 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, a nakon toga tijekom 8 sati na sobnoj temperaturi.

S mikrobiološkog stanovišta, pripremljena infuzija treba se primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika. Pripremljeni lijek ne bi se smio čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, a nakon toga dulje od 8 sati na sobnoj temperaturi, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

U slučaju da se intravenska infuzija ne može dovršiti isti dan, preostalu otopinu treba baciti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

10 ml koncentrata u bočici (bezbojno staklo tipa I).

Pakiranja od 1 ili 2 bočice. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za razrjeđivanje

Lijek treba pripremiti zdravstveni radnik primjenom aseptičke tehnike. Bočica se ne smije tresti. Za pripremu razrijeđene otopine za infuziju treba upotrijebiti sterilnu iglu i štrcaljku.

Lijek je namijenjen samo za jednokratnu uporabu.

Koncentrat se ne smije primijeniti ako je promijenio boju ili ako sadrži strane čestice (vidjeti dio 3.).

Lijek se mora razrijediti prije primjene. Otopine za intravensku primjenu pripremaju se tako da se koncentrat razrijedi u infuzijskoj vrećici koja sadrži izotoničnu otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) (300 mg/250 ml ili 600 mg/500 ml), kako bi se dobila konačna koncentracija okrelizumaba od približno 1,2 mg/ml.

Razrijeđena otopina za infuziju mora se primijeniti kompletno za infuziju koji ima ugrađen linijski (engl. *in-line*) filter s porama veličine 0,2 ili 0,22 mikrometra.

Prije početka intravenske infuzije, sadržaj infuzijske vrećice treba dosegnuti sobnu temperaturu.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1231/001

EU/1/17/1231/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 8. siječnja 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
Sjedinjene Američke Države

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Ocrevus 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju
okrelizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 300 mg okrelizumaba u 10 ml (30 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev acetat trihidrat
ledena acetatna kiselina
trehaloza dihidrat
polisorbat 20
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
300 mg/10 ml
1 bočica
2 bočice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja
Nemojte tresti bočicu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1231/001 pakiranje od 1 bočice

EU/1/17/1231/002 pakiranje od 2 bočice

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ocrevus 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju
okrelizumab
i.v. primjena nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

300 mg/10 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ocrevus 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju okrelizumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Ocrevus i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Ocrevus
3. Kako se Ocrevus primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ocrevus
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ocrevus i za što se koristi

Što je Ocrevus

Ocrevus sadrži djelatnu tvar „okrelizumab”. Radi se o jednoj vrsti proteina koji se zove „monoklonsko protutijelo”. Protutijela djeluju tako da se pričvrste za posebna ciljna mjesta u tijelu.

Za što se Ocrevus koristi

Ocrevus se koristi za liječenje odraslih osoba koje imaju:

- relapsirajuće oblike multiple skleroze (RMS)
- ranu primarno progresivnu multiplu sklerozu (PPMS)

Što je multipla skleroza

Multipla skleroza (MS) zahvaća središnji živčani sustav, osobito živce u mozgu i kralježničnoj moždini. Kod MS-a imunosni sustav (obrambeni sustav tijela) ne radi kako treba i napada zaštitni sloj koji obavlja živčane stanice (zvan „mijelinska ovojnica”) te tako uzrokuje upalu. Razgradnja mijelinske ovojnice onemogućuje normalan rad živaca.

Simptomi MS-a ovise o tome koji dio središnjeg živčanog sustava bolest zahvaća, a mogu uključivati poteškoće s hodaњem i ravnotežom, slabost, utnulost, dvoslike i zamagljen vid, lošu koordinaciju i tegobe s mokraćnim mjehurom.

- **Kod relapsirajućih oblika MS-a**, bolesnik doživljava opetovane napadaje simptoma (relapse). Simptomi se mogu pojaviti iznenada, unutar nekoliko sati, ili polako, tijekom nekoliko dana. Simptomi nestaju ili se ublaže između dvaju relapsa, ali se oštećenje koje uzrokuju može nakupiti i tako dovesti do trajne onesposobljenosti.
- **Kod primarno progresivne multiple skleroze**, simptomi se u pravilu neprestano pogoršavaju od početka bolesti.

Kako Ocrevus djeluje?

Ocrevus se pričvršćuje za specifične B-stanice – jednu vrstu bijelih krvnih stanica koje su dio imunskog sustava i imaju ulogu u MS-u. Ocrevus djeluje ciljano i uklanja te specifične B-stanice. Na taj način ublažava upalu i napade na mijelinsku ovojnicu, smanjuje vjerojatnost relapsa i usporava progresiju bolesti.

- **Kod relapsirajućih oblika MS-a (RMS)**, Ocrevus pomaže značajno smanjiti broj napadaja (relapsa) i značajno usporiti progresiju bolesti. Ocrevus također značajno povećava vjerojatnost da bolesnik neće imati znakova aktivnosti bolesti (moždane lezije [oštećenja], relapse i pogoršanje onesposobljenosti).
- **Kod primarno progresivne multiple skleroze (PPMS)**, Ocrevus pomaže usporiti progresiju bolesti i smanjiti pogoršanje brzine hodanja.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Ocrevus

Ne smijete primiti Ocrevus:

- ako ste alergični na okrelizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako trenutno imate infekciju
- ako Vam je rečeno da imate teške probleme s imunskim sustavom
- ako imate rak.

Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku prije nego što primite Ocrevus.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite lijek Ocrevus ako se bilo što od sljedećega odnosi na Vas. Vaš će liječnik možda odlučiti odgoditi liječenje lijekom Ocrevus ili odlučiti da ne možete primiti Ocrevus:

- ako imate **infekciju**. Vaš će liječnik pričekati da se infekcija povuče prije nego što Vam da Ocrevus.
- ako ste ikada imali **hepatitis B** ili ako ste nositelj virusa hepatitisa B. Naime, lijekovi poput lijeka Ocrevus mogu dovesti do toga da virus hepatitisa B ponovno postane aktivan. Prije liječenja lijekom Ocrevus, Vaš će liječnik provjeriti postoji li kod Vas rizik od infekcije virusom hepatitisa B. U bolesnika koji su imali hepatitis B ili koji su nositelji virusa hepatitisa B provest će se krvna pretraga te će ih liječnik nadzirati kako bi uočio moguće znakove hepatitisa B.
- ako bolujete od **raka** ili ste bolovali od raka u prošlosti. Liječnik će možda odlučiti odgoditi liječenje lijekom Ocrevus.

Učinak na imunski sustav:

- **Bolesti koje zahvaćaju imunski sustav:** ako imate neku drugu bolest koja pogađa imunski sustav. Možda nećete moći primiti Ocrevus.
- **Lijekovi koji utječu na imunski sustav:** ako ste ikada uzimali, trenutno uzimate ili planirate uzimati lijekove koji utječu na imunski sustav, kao što su kemoterapija, imunosupresivi ili drugi lijekovi koji se koriste za liječenje MS-a. Vaš će liječnik možda odlučiti odgoditi liječenje lijekom Ocrevus ili će Vas zamoliti da prestanete uzimati te lijekove prije nego što započnete liječenje lijekom Ocrevus. Pogledajte odlomak „Drugi lijekovi i Ocrevus” u nastavku za više informacija.

Reakcije na infuziju

- Reakcije na infuziju najčešća su nuspojava liječenja lijekom Ocrevus.
- **Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako se pojavi bilo koja reakcija na infuziju** (pogledajte popis reakcija na infuziju u dijelu 4.). Reakcije na infuziju mogu se javiti tijekom infuzije ili do 24 sata nakon nje.
- Da bi smanjio rizik od pojave reakcije na infuziju, liječnik će Vam prije svake infuzije lijeka Ocrevus dati druge lijekove (pogledajte dio 3.) te će Vas pažljivo nadzirati tijekom infuzije i još najmanje sat vremena nakon nje.

Infekcije

- Obratite se svom liječniku prije nego primite Ocrevus ako mislite da imate infekciju. Vaš će liječnik pričekati da se infekcija povuče prije nego što Vam da Ocrevus.
- Liječenje lijekom Ocrevus može povećati podložnost infekcijama. Naime, iste imunostanice na koje Ocrevus cilja djeluje pomažu i u borbi protiv infekcije.
- Prije nego što započnete liječenje lijekom Ocrevus i prije sljedećih infuzija liječnik će možda tražiti da napravite krvnu pretragu da bi provjerio kako Vam radi imunostanice jer infekcije mogu biti češće kod teških problema s imunostanice.
- Ako primete Ocrevus za primarno progresivnu multiplu sklerozu i otežano gutanje, Ocrevus može povećati rizik od teške upale pluća.
- **Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako tijekom ili nakon liječenja lijekom Ocrevus primijetite bilo koji od ovih znakova infekcije:**
 - vrućicu ili zimicu
 - kašalj koji ne prolazi
 - herpes (kao što su mjehurići i ranice usta, usana ili lica (oralni herpes), bolni mjehurići i ranice na koži (herpes zoster) ili mjehurići i ranice na genitalijama (genitalni herpes))
- **Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako mislite da Vam se MS pogoršava ili ako primijetite bilo koji novi simptom.** Naime, može se javiti vrlo rijetka i po život opasna infekcija mozga koja se zove „progresivna multifokalna leukoencefalopatija” (PML) i koja može uzrokovati simptome slične simptomima MS-a. PML se može javiti u bolesnika koji uzimaju Ocrevus.
Recite svom partneru ili skrbniku da se liječite lijekom Ocrevus. Oni bi mogli primijetiti simptome PML-a koje Vi ne primjećujete, kao što su rupe u pamćenju, poteškoće s razmišljanjem, otežano hodanje, gubitak vida ili promjene u načinu govora, koje će liječnik možda morati istražiti.

Cijepljenje

- Obavijestite svog liječnika ako ste nedavno primili bilo koje cjepivo ili biste uskoro mogli primiti cjepivo.
- Tijekom liječenja lijekom Ocrevus ne smijete primiti živa ni živa atenuirana cjepiva (primjerice, BCG cjepivo za tuberkulozu ili cjepiva protiv žute groznice).
- Vaš će liječnik možda preporučiti da se cijepite sezonskim cjepivom protiv gripe.
- Vaš će liječnik provjeriti trebate li primiti bilo koje cjepivo prije nego što započnete liječenje lijekom Ocrevus. Sva cjepiva treba primijeniti najmanje 6 tjedana prije početka liječenja lijekom Ocrevus.

Djeca i adolescenti

Ocrevus nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer se nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Ocrevus

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da kažete svom liječniku:

- ako ste ikada uzimali, trenutno uzimate ili planirate uzimati **lijekove koji utječu na imunosni sustav**, kao što su kemoterapija, imunosupresivi ili drugi lijekovi koji se koriste za liječenje MS-a. Učinak tih lijekova na imunosni sustav kada se primjenjuju zajedno s lijekom Ocrevus može biti prejak. Vaš će liječnik možda odlučiti odgoditi liječenje lijekom Ocrevus ili će Vas zamoliti da prestanete uzimati te lijekove prije nego što započnete liječenje lijekom Ocrevus.
- ako uzimate **lijekove za visok krvni tlak**. Naime, Ocrevus može sniziti krvni tlak. Liječnik će Vas možda zamoliti da prestanete uzimati lijekove za krvni tlak 12 sati prije svake infuzije lijeka Ocrevus.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku prije nego što primite Ocrevus.

Trudnoća

- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek. Naime, Ocrevus može proći kroz posteljicu i utjecati na Vaše dijete.
- Nemojte primiti Ocrevus ako ste trudni, osim ako o tome prethodno niste razgovarali sa svojim liječnikom. Liječnik će razmotriti koristi liječenja lijekom Ocrevus za Vas u odnosu na rizik za Vaše dijete.
- Obratite se svom liječniku prije nego što cijepite svoje dijete.

Kontracepcija za žene

Žene koje bi mogle zatrudnjeti moraju koristiti kontracepciju:

- tijekom liječenja lijekom Ocrevus i
- 12 mjeseci nakon posljednje infuzije lijeka Ocrevus.

Dojenje

Ne smijete dojitij tijekom liječenja lijekom Ocrevus jer Ocrevus može prijeći u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije poznato može li Ocrevus utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima, rukovanja alatima ili rada sa strojevima.

Liječnik će Vam reći može li Vaš MS utjecati na sposobnost da sigurno upravljate vozilima, rukujete alatima ili radite sa strojevima.

Ocrevus sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) **natrija** po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se Ocrevus primjenjuje

Ocrevus će Vam primijeniti liječnik ili medicinska sestra koji imaju iskustva s primjenom te terapije. Pažljivo će Vas nadzirati tijekom njegove primjene, za slučaj da se pojavi bilo koja nuspojava. Ocrevus ćete uvijek primiti u obliku dripa (infuzije u venu).

Lijekovi koje ćete primiti prije primjene lijeka Ocrevus

Prije primjene lijeka Ocrevus primit ćete neke druge lijekove za sprječavanje ili ublažavanje mogućih nuspojava kao što su reakcije na infuziju (za informacije o reakcijama na infuziju pogledajte dijelove 2. i 4.).

Prije svake infuzije primit ćete kortikosteroid i antihistaminik, a možda ćete primiti i lijekove za ublažavanje vrućice.

Koliko lijeka Ocrevus ćete primiti i koliko često

Primit ćete dozu od ukupno 600 mg lijeka Ocrevus svakih 6 mjeseci.

- Prva doza lijeka Ocrevus od 600 mg primijenit će se u 2 zasebne infuzije (svaka od 300 mg) u razmaku od 2 tjedna. Svaka će infuzija trajati približno 2 sata i 30 minuta.
- Sljedeće doze lijeka Ocrevus od 600 mg primjenjivat će se u samo jednoj infuziji. Ovisno o brzini kojom će se sljedeće infuzije primjenjivati, svaka će infuzija trajati približno 3 sata i 30 minuta ili približno 2 sata.

Kako se Ocrevus primjenjuje

- Ocrevus će Vam primijeniti liječnik ili medicinska sestra. Lijek će se primijeniti infuzijom u venu (intravenskom infuzijom ili i.v. infuzijom).
- Zdravstveno osoblje će Vas pomno nadzirati tijekom primjene lijeka Ocrevus i još najmanje 1 sat nakon infuzije za slučaj da se pojave bilo kakve nuspojave, primjerice reakcije na infuziju. Ako se pojavi reakcija na infuziju, infuzija se može usporiti, privremeno prekinuti ili trajno obustaviti, ovisno o tome koliko je reakcija ozbiljna (za informacije o reakcijama na infuziju pogledajte dijelove 2. i 4.).

Ako ste propustili primiti dozu lijeka Ocrevus

- Ako ste propustili primiti dozu lijeka Ocrevus, obratite se svom liječniku i dogovorite novi termin što prije. Nemojte čekati do sljedeće planirane infuzije.
- Da biste ostvarili punu korist liječenja lijekom Ocrevus, važno je da svaku infuziju primite u predviđeno vrijeme.

Ako prekinete liječenje lijekom Ocrevus

- Važno je da nastavite liječenje dok god Vi i Vaš liječnik budete smatrali da Vam lijek pomaže.
- Neke nuspojave mogu biti povezane s niskim brojem B-stanica. Nakon što prekinete liječenje lijekom Ocrevus, nuspojave se i dalje mogu javljati dok se broj B-stanica ne vrati u normalu. Broj B-stanica u krvi postupno će se vratiti na normalne vrijednosti. Za to može biti potrebno od šest mjeseci do dvije i pol godine, a u rijetkim slučajevima i nekoliko godina.
- Prije nego što započnete liječenje bilo kojim drugim lijekom, recite svom liječniku kada ste primili posljednju infuziju lijeka Ocrevus.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Kod primjene lijeka Ocrevus prijavljene su sljedeće nuspojave:

Ozbiljne nuspojave:

Reakcije na infuziju

- Reakcije na infuziju najčešća su nuspojava liječenja lijekom Ocrevus (vrlo često: može se javiti u više od 1 na 10 osoba). U većini se slučajeva radi o blagim reakcijama, ali mogu se javiti i neke ozbiljne reakcije.
- **Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako se pojavi bilo koji znak ili simptom reakcije na infuziju tijekom infuzije ili unutar 24 sata nakon nje.** Simptomi mogu između ostaloga uključivati:
 - svrbež kože
 - osip
 - koprivnjaču
 - crvenilo kože
 - nadraženost grla ili grlobolju
 - nedostatak zraka
 - oticanje grla
 - navale crvenila
 - nizak krvni tlak
 - vrućicu
 - umor
 - glavobolju
 - omaglicu
 - mučninu
 - ubrzane otkucaje srca
- Ako se pojavi reakcija na infuziju, primit ćete lijekove za njezino liječenje, a infuzija će se možda morati usporiti ili prekinuti. Infuzija se može nastaviti nakon što se reakcija povuče. Ako je reakcija na infuziju opasna po život, liječnik će trajno obustaviti liječenje lijekom Ocrevus.

Infekcije

- Liječenje lijekom Ocrevus može povećati podložnost infekcijama. U bolesnika koji su primali Ocrevus za liječenje MS-a primijećene su sljedeće infekcije:
 - **Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
 - grlobolja i curenje iz nosa (infekcija gornjih dišnih putova)
 - gripa
 - **Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
 - infekcija sinusa
 - bronhitis (upala dušnica)
 - herpesna infekcija (herpes simpleks ili herpes zoster)
 - infekcija želuca i crijeva (gastroenteritis)
 - infekcija dišnih putova
 - virusna infekcija
 - kožna infekcija (celulitis)

Neke od njih mogu biti ozbiljne.

- **Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koji od ovih znakova infekcije:**
 - vrućicu ili zimicu
 - kašalj koji ne prolazi
 - herpes (kao što su herpes simpleks, herpes zoster ili genitalni herpes)

Ostale nuspojave:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- smanjenje vrijednosti određenih proteina u krvi (imunoglobulina) koji pomažu u borbi protiv infekcije

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- iscjedak iz oka praćen svrbežom, crvenilom i oticanjem (konjunktivitis)
- kašalj
- nakupljanje guste sluzi u nosu, grlu ili prsnom košu
- niske vrijednosti jedne vrste bijelih krvnih stanica (neutropenija)

Nepoznato (nije poznato koliko se često ove nuspojave javljaju)

- smanjenje broja bijelih krvnih stanica, koje može biti odgođeno

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ocrevus

Ocrevus će čuvati zdravstveni radnici u bolnici ili klinici pod sljedećim uvjetima:

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „Rok valjanosti” ili „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati lijek u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne smije se zamrzavati. Bočice se moraju čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ocrevus se prije primjene mora razrijediti. Razrjeđivanje će provesti zdravstveni radnik. Preporučuje se primijeniti lijek odmah nakon razrjeđivanja. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su zdravstvenog radnika. Pripremljeni lijek ne bi se smio čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, a nakon toga dulje od 8 sati na sobnoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ocrevus sadrži

- Djelatna tvar je okrelizumab. Jedna bočica sadrži 300 mg okrelizumaba u 10 ml, što daje koncentraciju od 30 mg/ml.
- Drugi sastojci su natrijev acetat trihidrat (pogledajte odlomak „Ocrevus sadrži natrij“ u dijelu 2.), ledena acetatna kiselina, trehaloza dihidrat, polisorbit 20 i voda za injekcije.

Kako Ocrevus izgleda i sadržaj pakiranja

- Ocrevus je bistra do blago opalescentna, bezbojna do bljedosmeđa otopina.
- Dolazi u obliku koncentrata za otopinu za infuziju.
- Lijek je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1 ili 2 bočice (bočice s 10 ml koncentrata). Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Whylen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Za dodatne informacije pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka.

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Doziranje

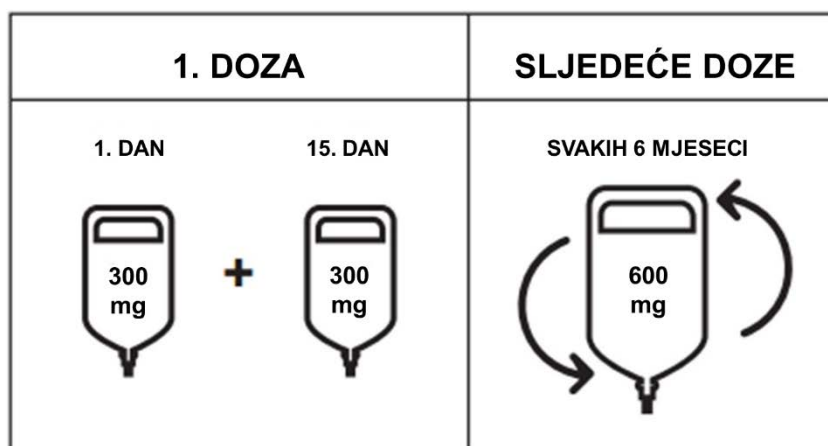
- Početna doza

Početna doza od 600 mg primjenjuje se u dvije zasebne intravenske infuzije – najprije se primjenjuje jedna infuzija od 300 mg, a 2 tjedna kasnije druga infuzija od 300 mg

- Sljedeće doze

Doze okrelizumaba koje slijede nakon toga primjenjuju se u obliku jedne intravenske infuzije od 600 mg svakih 6 mjeseci (vidjeti Tablicu 1). Prvu sljedeću dozu od 600 mg treba primijeniti šest mjeseci nakon prve infuzije početne doze. Potrebno je održavati interval od najmanje 5 mjeseci između dviju doza okrelizumaba.

Slika 1: Doza i raspored primjene lijeka Ocrevus



Zbrinjavanje reakcija na infuziju prije infuzije

- Liječenje mora započeti i nadzirati iskusan liječnik koji ima pristup odgovarajućoj medicinskoj potpori za zbrinjavanje teških reakcija kao što su ozbiljne reakcije na infuziju, reakcije preosjetljivosti i/ili anafilaktičke reakcije.

- Premedikacija za reakcije na infuziju

Prije svake infuzije okrelizumaba moraju se primijeniti sljedeća dva lijeka kao premedikacija kako bi se smanjile učestalost i težina reakcija na infuziju:

- 100 mg intravenski primijenjenog metilprednizolona (ili ekvivalenta) približno 30 minuta prije svake infuzije;
- antihistaminik približno 30 – 60 minuta prije svake infuzije

Uz to se može razmotriti i premedikacija antipiretikom (npr. paracetamolom) približno 30 – 60 minuta prije svake infuzije.

- Tijekom infuzija može se pojaviti hipotenzija kao simptom reakcije na infuziju. Stoga treba razmotriti privremeni prekid primjene antihipertenziva 12 sati prije i tijekom svake infuzije

lijeka Ocrevus. Bolesnici s anamnezom kongestivnog zatajivanja srca (NYHA kategorije III i IV) nisu se ispitivali.

Upute za razrjeđivanje

- Lijek treba pripremiti zdravstveni radnik primjenom aseptične tehnike. Bočica se ne smije tresti. Za pripremu razrijeđene otopine za infuziju treba upotrijebiti sterilnu iglu i štrcaljku.
- Lijek je namijenjen samo za jednokratnu uporabu.
- Koncentrat može sadržavati sitne prozirne i/ili reflektirajuće čestice, koje su povezane s pojačanom opalescencijom. Koncentrat se ne smije primijeniti ako je promijenio boju ili ako sadrži strane čestice.
- Lijek se mora razrijediti prije primjene. Otopine lijeka za intravensku primjenu pripremaju se tako da se koncentrat razrijedi u infuzijskoj vrećici koja sadrži izotoničnu otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) (300 mg/250 ml ili 600 mg/500 ml), kako bi se dobila konačna koncentracija okrelizumaba od približno 1,2 mg/ml.
- Razrijeđena otopina za infuziju mora se primijeniti kompletom za infuziju koji ima ugrađen linijski (engl. *in-line*) filter s porama veličine 0,2 ili 0,22 mikrometra.
- Prije početka intravenske infuzije, sadržaj vrećice mora dosegnuti sobnu temperaturu kako bi se izbjegla reakcija na infuziju zbog primjene otopine niske temperature.

Način primjene

- Lijek se nakon razrjeđivanja primjenjuje intravenskom infuzijom kroz zasebnu liniju.
- Infuzije se ne smiju primijeniti kao brze intravenske ili bolus injekcije.

Tablica 1: Doza i raspored primjene

		Količina okrelizumaba koju treba primijeniti	Upute za infuziju
Početa doza (600 mg) podijeljena na 2 infuzije	1. infuzija	300 mg u 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Infuziju treba započeti brzinom od 30 ml/h tijekom 30 minuta • Brzina se može povećavati u koracima od 30 ml/h svakih 30 minuta do najviše 180 ml/h • Primjena svake infuzije treba trajati približno 2,5 sata
	2. infuzija (2 tjedna kasnije)	300 mg u 250 ml	
Sljedeće doze (600 mg) jedna infuzija jedanput svakih 6 mjeseci	1. mogućnost	600 mg u 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Infuziju treba započeti brzinom od 40 ml/h tijekom 30 minuta • Brzina se može povećavati u koracima od 40 ml/h svakih 30 minuta do najviše 200 ml/h • Primjena svake infuzije treba trajati približno 3,5 sata
	Infuzija u trajanju od približno 3,5 sata		
	ILI		
	2. mogućnost	600 mg u 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Infuziju treba započeti brzinom od 100 ml/h tijekom prvih 15 minuta • Povećati brzinu infuzije na 200 ml/h tijekom narednih 15 minuta • Povećati brzinu infuzije na 250 ml/h tijekom narednih 30 minuta • Povećati brzinu infuzije na 300 ml/h tijekom preostalih 60 minuta • Primjena svake infuzije treba trajati približno 2 sata
	Infuzija u trajanju od približno 2 sata		

Zbrinjavanje reakcija na infuziju tijekom i nakon infuzije

Bolesnike treba nadzirati tijekom infuzije i još najmanje jedan sat nakon njezina završetka.

Tijekom infuzije

- Prilagodbe infuzije u slučaju reakcija na infuziju

Ako se tijekom bilo koje infuzije pojave reakcije na infuziju, treba provesti sljedeće prilagodbe.

Po život opasne reakcije na infuziju

Ako se tijekom infuzije pojave znakovi po život opasne ili onesposobljavajuće reakcije na infuziju, kao što su akutna preosjetljivost ili akutni respiratorni distress sindrom, infuzija se mora odmah prekinuti, a bolesniku pružiti odgovarajuće liječenje. U tih se bolesnika infuzija mora trajno obustaviti (vidjeti dio 4.3).

Teške reakcije na infuziju

Ako se u bolesnika pojavi teška reakcija na infuziju (kao što je dispneja) ili kombinacija navale crvenila, vrućice i grlobolje, treba odmah privremeno prekinuti infuziju i primijeniti simptomatsko liječenje. Infuzija se može nastaviti tek nakon što se svi simptomi povuku. Početna brzina primjene pri nastavku infuzije mora biti upola manja od one kojom se infuzija primjenjivala kad je nastupila reakcija. Nisu potrebne nikakve prilagodbe kod sljedećih infuzija, osim ako se ne pojavi reakcija na infuziju.

Blage do umjerene reakcije na infuziju

Ako bolesnik doživi blagu do umjerenu reakciju na infuziju (npr. glavobolju), brzinu kojom se infuzija primjenjivala u trenutku nastupa reakcije treba prepoloviti. Infuzija se tom smanjenom brzinom treba primjenjivati najmanje 30 minuta. Ako je bolesnik dobro podnosi, brzina infuzije može se ponovno povećati u skladu s početnom brzinom infuzije. Nisu potrebne nikakve prilagodbe kod sljedećih infuzija, osim ako se ne pojavi reakcija na infuziju.

- U bolesnika u kojih se jave teški plućni simptomi, kao što su bronhospazam ili egzacerbacija astme, primjena infuzije mora se odmah i trajno obustaviti. Nakon primjene simptomatskog liječenja bolesnika treba nadzirati sve dok se plućni simptomi ne povuku, jer nakon početnog poboljšanja kliničkih simptoma može uslijediti njihovo pogoršanje.
- Simptome preosjetljivosti može biti teško razlikovati od simptoma reakcije na infuziju. Ako se tijekom infuzije posumnja na reakciju preosjetljivosti, infuzija se mora odmah i trajno obustaviti .

Nakon infuzije

- Bolesnike treba nadzirati najmanje jedan sat nakon završetka infuzije kako bi se uočili mogući simptomi reakcije na infuziju.
- Liječnici moraju upozoriti bolesnike da se reakcija na infuziju može pojaviti unutar 24 sata nakon infuzije.

Rok valjanosti

Neotvorena bočica

2 godine

Razrijeđena otopina za intravensku infuziju

- Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, a nakon toga tijekom 8 sati na sobnoj temperaturi.
- S mikrobiološkog stanovišta, pripremljena infuzija mora se odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika. Pripremljeni lijek ne bi se smio čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, a nakon toga dulje od 8 sati na sobnoj temperaturi, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.
- U slučaju da se intravenska infuzija ne može dovršiti isti dan, preostalu otopinu treba baciti.