

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ocrevus 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Kiekviename 10 ml flakone yra 300 mg okrelizumabo, o koncentracija yra 30 mg/ml. Galutinė praskiesto vaistinio preparato koncentracija yra maždaug 1,2 mg/ml.

Okrelizumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas, pagamintas rekombinantinės DNR technologijos būdu naudojant kininio žiurkėnuko kiaušidžių ląsteles.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Koncentratas infuziniam tirpalui

Skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šviesiai rusvas skystis.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Ocrevus skirtas recidyvuojančiomis išsėtinės sklerozės (RIS) formomis, kai ligos aktyvumas apibrėžiamas klinikiniais ar vaizdinių tyrimų požymiais (žr. 5.1 skyrių), sergantiems suaugusiems pacientams gydyti.

Ocrevus skirtas ankstyvąja pirmine progresuojančia išsėtine skleroze (PPIS), kuri apibrėžiama pagal ligos trukmę, negalios laipsnį ir uždegiminių aktyvumui būdingais vaizdinių tyrimų požymiais, sergantiems suaugusiems pacientams gydyti (žr. 5.1 skyrių).

### **4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas**

Gydymą turi pradėti ir stebėti patyręs sveikatos priežiūros specialistas, taip pat turi būti prieinamos atitinkamos medicininės pagalbos priemonės, skirtos sunkioms reakcijoms, pavyzdžiui, sunkioms su infuzija susijusioms reakcijoms (SISR), gydyti.

#### Premedikacija siekiant išvengti su infuzija susijusių reakcijų

Siekiant sumažinti SISR pasireiškimo dažnį ir sunkumą, prieš kiekvieną okrelizumabo infuziją būtina skirti dvi toliau nurodytas premedikacijos priemones (žr. 4.4 skyrių, kuriame pateikiami papildomi veiksmai, siekiant palengvinti SISR):

- 100 mg intraveninio metilprednizolono (arba ekvivalentiško preparato) maždaug 30 minučių prieš kiekvieną infuziją;
- antihistamininio preparato maždaug 30-60 minučių prieš kiekvieną infuziją.

Be to, galima apsvarstyti ir premedikacijos antipiretiku (pvz., paracetamoliu) skyrimą maždaug 30-60 minučių prieš kiekvieną infuziją.

## Dozavimas

### *Pradinė dozė*

Pradinė 600 mg dozė skiriama kaip dvi atskiros intraveninės infuzijos: iš pradžių skiriama pirmoji 300 mg dozės infuzija, o vėliau po 2 savaitių skiriama antroji 300 mg dozės infuzija (žr. 1 lentelę).

### *Kitos dozės*

Kitos vėlesnės okrelizumabo dozės skiriamos kaip vienkartinė 600 mg intraveninė infuzija kas 6 mėnesius (žr. 1 lentelę). Pirmoji iš vėlesnių 600 mg dozė turi būti skiriama praėjus šešioms mėnesiams nuo pradinės dozės pirmosios infuzijos.

Tarp kiekvienos okrelizumabo dozės skyrimo turi būti išlaikytas mažiausiai 5 mėnesių trukmės intervalas.

## Infuzijos koregavimas pasireiškus SISR

### *Pavojų gyvybei lemiančios SISR*

Jeigu infuzijos metu pasireiškia pavojų gyvybei lemiančios ar negalią sukeliančios SISR požymių, pavyzdžiui, ūminė padidėjusio jautrumo reakcija ar ūminis respiracinio distreso sindromas, reikia nedelsiant nutraukti infuziją ir pacientui skirti tinkamą gydymą. Šiems pacientams infuziją būtina visam laikui nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

### *Sunkios SISR*

Jeigu pacientui pasireiškia sunki SISR (pavyzdžiui, dusulys) arba karščio pylimo, karščiavimo ir gerklės skausmo simptomų derinys, reikia nedelsiant nutraukti infuziją ir pacientui skirti simptominių gydymą. Infuziją galima vėl atnaujinti tik po to, kai visi simptomai išnyko. Pradinis atnaujintos infuzijos greitis turi būti lygus pusei greičio, nustatyto tuomet, kai infuzijos metu pasireiškė reakcija. Vėliau kitų naujai skiriamų infuzijų koreguoti nereikia, nebent pacientui vėl pasireiškia SISR.

### *Nesunkios ar vidutinio sunkumo SISR*

Jeigu pacientui pasireiškia nesunki ar vidutinio sunkumo SISR (pvz., galvos skausmas), infuzijos greitį reikia sumažinti per pusę, lyginant su infuzijos greičiu, nustatyto tuomet, kai pasireiškė reiškinys. Infuziją reikia tęsti šiuo mažesniu greičiu bent 30 minučių. Jei vaistas gerai toleruojamas, infuzijos greitį galima padidinti iki pradinio pacientui skirtos infuzijos greičio. Vėliau kitų naujai skiriamų infuzijų koreguoti nereikia, nebent pacientui vėl pasireiškia SISR.

## Dozės koregavimas gydymo metu

Anksčiau nurodyti laikino infuzijos nutraukimo ar sulėtinimo pavyzdžiai (rekomenduojami pasireiškus nesunkiai, vidutinio sunkumo ar sunkiai SISR) nulems infuzijos greičio pokyčius ir pailgins bendrąją infuzijos trukmę, tačiau neįtakos bendrosios vaisto dozės. Dozės mažinti nerekomenduojama.

## Pavėluotos ar praleistos dozės

Jeigu praleidžiama laiku skirti infuziją, vaisto reikia sulašinti kaip galima greičiau; nelaukite iki kitos suplanuotos dozės skyrimo. Vėliau tarp dozių skyrimo reikia išlaikyti 6 mėnesių (mažiausiai 5 mėnesių) trukmės gydymo intervalą (žr. 1 lentelę).

## Ypatingos populiacijos

### *Vyresni kaip 55 metų suaugusieji ir senyvi asmenys*

Remiantis turimais ribotais duomenimis (žr. 5.1 skyrių ir 5.2 skyrių), 55 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia. Į tebevykstančius klinikinius tyrimus įtrauktiems pacientams po to, kai jų amžius tapo 55 metų ar didesnis, buvo tęsiamas gydymas skiriant 600 mg okrelizumabo dozę kas šešis mėnesius.

### *Inkstų veiklos sutrikimas*

Okrelizumabo saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra inkstų veiklos sutrikimas, specialiai netirti. Į klinikinius tyrimus buvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nesunkus inkstų veiklos sutrikimas. Vaisto vartojimo patirties pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų veiklos sutrikimas, nėra. Okrelizumabas yra monokloninis antikūnas, kuris iš organizmo pašalinamas katabolizmo būdu (t. y., skaidant į peptidus ir aminorūgštis), todėl nemanoma, kad pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, reikėtų koreguoti vaisto dozę (žr. 5.2 skyrių).

### *Kepenų veiklos sutrikimas*

Okrelizumabo saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra kepenų veiklos sutrikimas, specialiai netirti. Į klinikinius tyrimus buvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nesunkus kepenų veiklos sutrikimas. Vaisto vartojimo patirties pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, nėra. Okrelizumabas yra monokloninis antikūnas, kuris iš organizmo pašalinamas katabolizmo būdu (o ne jį metabolizuojant kepenyse), todėl nemanoma, kad pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi, reikėtų koreguoti vaisto dozę (žr. 5.2 skyrių).

### *Vaikų populiacija*

Okrelizumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 0 iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

## Vartojimo metodas

Praskiedus vaistinis preparatas vartojamas infuzijos į veną būdu naudojant atskirą infuzijos sistemą. Vaistinio preparato negalima vartoti leidžiant tiesiai į veną ar boliusu.

Jeigu ankstesnės okrelizumabo infuzijos metu pacientui nepasireiškė sunki su infuzija susijusi reakcija (SISR), vėlesnes dozes galima sulašinti trumpesnės (2 valandų trukmės) infuzijos būdu (žr. 1 lentelę, 2-ąjį pasirinkimą).

**1 lentelė. Ocrevus dozė ir vartojimo schema**

		<b>Okrelizumabo kiekis, kurį reikia paskirti</b>	<b>Nurodymai infuzijai</b>
<b>Pradinė dozė (600 mg)</b> skiriama kaip 2 infuzijos	1-oji infuzija	300 mg 250 ml tūrio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infuziją pradėkite 30 ml/val. greičiu ir ją tęskite 30 minučių.</li> <li>• Kas 30 minučių greitį galima didinti po 30 ml/val. iki didžiausio 180 ml/val. greičio.</li> <li>• Kiekvieną infuziją reikia sulašinti per maždaug 2,5 val.</li> </ul>
	2-oji infuzija (po 2 savaitių)	300 mg 250 ml tūrio	
<b>Kitos dozės (600 mg)</b> skiriamos kaip vienkartinė infuzija kas 6 mėnesius	1-asis pasirinkimas	600 mg 500 ml tūrio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infuziją pradėkite 40 ml/val. greičiu ir ją tęskite 30 minučių.</li> <li>• Kas 30 minučių greitį galima didinti po 40 ml/val. iki didžiausio 200 ml/val. greičio.</li> <li>• Kiekvieną infuziją reikia sulašinti per maždaug 3,5 val.</li> </ul>
	Maždaug 3,5 valandos trukmės infuzija		
	ARBA		
	2-asis pasirinkimas	600 mg 500 ml tūrio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infuziją pradėkite 100 ml/val. greičiu ir ją tęskite 15 pirmųjų minučių.</li> <li>• Kitas 15 minučių infuzijos greitį padidinkite iki 200 ml/val. greičio.</li> <li>• Kitas 30 minučių infuzijos greitį padidinkite iki 250 ml/val. greičio.</li> <li>• Likusias 60 minučių infuzijos greitį padidinkite iki 300 ml/val. greičio.</li> <li>• Kiekvieną infuziją reikia sulašinti per maždaug 2 val.</li> </ul>
	Maždaug 2 valandų trukmės infuzija		

Tirpalas intraveninei infuzijai paruošiamas koncentratą praskiedus infuziniame maišelyje su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu iki galutinės maždaug 1,2 mg/ml okrelizumabo koncentracijos.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Pacientų būklę reikia stebėti visos infuzijos metu ir dar bent vieną valandą po infuzijos pabaigos (žr. 4.4 skyrių).

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Šiuo metu sergama aktyvia infekcija (žr. 4.4 skyrių).
- Pacientui yra ryškiai sutrikusi imuninės sistemos veikla (žr. 4.4 skyrių).
- Nustatytas aktyvus piktybinis navikas (žr. 4.4 skyrių).

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, dokumentuose turi būti aiškiai įrašyti paskirto preparato pavadinimas ir serijos numeris.

Negalima gydyti pacientų, kurių imuninės sistemos funkcija yra ryškiai sutrikusi, kol jų būklė neatsistatys.

### Su infuzija susijusios reakcijos (SISR)

Okrelizumabo vartojimas yra susijęs su SISR pasireiškimu, kurios gali būti susijusios su citokinų išsiskyrimu ir (arba) kitais cheminiais mediatoriais.

SISR simptomų gali pasireikšti bet kurios okrelizumabo infuzijos metu, tačiau dažniau jų pastebėta pirmosios infuzijos metu. SISR gali pasireikšti per 24 valandas nuo infuzijos pradžios (žr. 4.8 skyrių). Šios reakcijos gali pasireikšti kaip niežulys, bėrimas, dilgėlinė, eritema, gerklės sudirginimas, burnos ertmės ir ryklės skausmas, dusulys, ryklės ar gerklų edema, karščio pylimas, hipotenzija, karščiavimas, nuovargis, galvos skausmas, svaigulys, pykinimas, tachikardija ir anafilaksija.

### *Prieš infuziją*

#### Sunkių reakcijų valdymas

Turi būti prieinamos atitinkamos priemonės, skirtos sunkioms reakcijoms, pavyzdžiui, sunkioms SISR, padidėjusio jautrumo reakcijoms ir (arba) anafilaksinėms reakcijoms, gydyti.

#### Hipotenzija

Infuzijų metu gali pasireikšti SISR simptomas hipotenzija. Todėl reikėtų apsvarstyti priešhipertenzinio gydymo nutraukimo galimybę likus 12 valandų prieš kiekvieną infuziją ir jų metu. Vaistinio preparato poveikis pacientams, kuriems buvo nustatytas stazinis širdies nepakankamumas (III ir IV funkcinų klasių pagal Niujorko širdies asociacijos klasifikaciją), nebuvo tirtas.

#### Premedikacija

Siekiant sumažinti SISR pasireiškimo dažnį ir sunkumą, pacientams būtina skirti premedikaciją (žr. 4.2 skyrių).

#### *Infuzijos metu*

Pacientams, kuriems pasireiškia sunkių kvėpavimo sutrikimo simptomų, pavyzdžiui, bronchų spazmas ar astmos paūmėjimas, reikia imtis toliau nurodytų priemonių:

- būtina nedelsiant nutraukti infuziją ir daugiau vaisto nebeskirti;
- būtina paskirti simptominių gydymą;
- būtina stebėti paciento būklę, kol kvėpavimo sutrikimo simptomai visiškai išnyks, kadangi po pirminio klinikinių simptomų palengvėjimo jie gali vėl pasunkėti.

Padidėjusio jautrumo reakcijas gali būti sunku atskirti nuo SISR remiantis vien jų simptomais. Jeigu infuzijos metu įtariamas padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškimas, infuziją būtina nedelsiant nutraukti ir daugiau vaisto nebeskirti (žr. toliau skyrelį „Padidėjusio jautrumo reakcijos“).

#### *Po infuzijos*

Pacientų būklę reikia stebėti mažiausiai vieną valandą nuo infuzijos pabaigos ir vertinti, ar nepasireiškia kokių nors SISR simptomų.

Gydytojai turi įspėti pacientus, kad SISR gali pasireikšti 24 valandas po infuzijos.

Infuzijos koregavimo pasireiškus SISR rekomendacijos pateiktos 4.2 skyriuje.

## Padidėjusio jautrumo reakcijos

Taip pat gali pasireikšti ir padidėjusio jautrumo reakcijų (ūminių alerginių reakcijų į vaistinių preparatų). Kliniškai 1-ojo tipo ūminės padidėjusio jautrumo reakcijas (sukeliamas IgE) gali būti sunku atskirti nuo SISR simptomų.

Padidėjusio jautrumo reakcijų gali pasireikšti bet kurios infuzijos metu, tačiau paprastai jų nepasireiškia pirmosios infuzijos metu. Jeigu kitų infuzijų metu pasireiškia sunkesnių simptomų nei ankstesnių infuzijų metu arba atsiranda naujų sunkių simptomų, tuomet būtina apsvarstyti galimos padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškimo galimybę. Draudžiama gydyti pacientus, kuriems nustatytas IgE sukeliamas padidėjęs jautrumas okrelizumabui (žr. 4.3 skyrių).

## Infekcija

Okrelizumabo skyrimą būtina atidėti, jei pacientams nustatoma aktyvi infekcija, kol pacientas visiškai pasveiks.

Prieš paskiriant vaisto rekomenduojama patikslinti paciento imuninės sistemos būklę, kadangi gydymo negalima pradėti tiems pacientams, kurių imuninės sistemos veikla ryškiai sutrikusi (pvz., kai yra limfopenija, neutropenija, hipogamaglobulinemija) (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius).

Bendroji pacientų, kuriems pasireiškė sunkių infekcijų, dalis buvo panaši ir palyginamosiose grupėse (žr. 4.8 skyrių). Visose tiriamosiose grupėse 4-ojo laipsnio (keliančių pavojų gyvybei) ir 5-ojo laipsnio (lemiančių mirtį) infekcijų pasireiškimo dažnis buvo nedidelis, tačiau PPIS sirgusiems pacientams okrelizumabo vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo grupe, buvo didesnis pavojų gyvybei kėlusiu (1,6 %, lyginant su 0,4 %) bei mirtį lėmusių (0,6 %, lyginant su 0 %) infekcijų dažnis. Visos pavojų gyvybei kėlusios infekcijos išnyko nenutraukus okrelizumabo vartojimo.

PPIS sergantiems pacientams, kuriems pasunkėjęs rijimas, yra didesnė aspiracinės pneumonijos pasireiškimo rizika. Šiems pacientams skiriant okrelizumabo gali dar labiau padidėti sunkios pneumonijos rizika. Jeigu pacientui pasireikštų pneumonija, gydytojais turi imti neatidėliotinų veiksmų.

## *Progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)*

Pacientams, kuriems buvo skirta anti-CD20 antikūnų, įskaitant okrelizumabą, labai retai pastebėta *John Cunningham* viruso (JCV) infekcijos, sukeliančios PDL, atvejų, kurie daugiausia buvo susiję su kitais rizikos veiksniais (pacientų populiacija, pavyzdžiui, su limfopenija, vyresnio amžiaus, vartojanti keletą imunosupresantų).

Gydytojais turi būti budrūs bei žinoti ankstyvuosius PDL požymius ir simptomus, kuriais gali būti bet koks naujai atsiradęs ar pablogėjęs neurologinis požymis ar simptomas, kadangi jie gali būti panašūs į IS ligos sukeltus simptomus.

Jeigu įtariamas PDL pasireiškimas, okrelizumabo skyrimą būtina nutraukti. Reikia apsvarstyti paciento ištyrimo poreikį, įskaitant magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimo atlikimą (geriausia su kontrastine medžiaga ir lyginant su prieš pradedant gydymą atliktos MRT duomenimis), JCV dezoksiribonukleininės rūgšties (DNR) nustatymą smegenų skystyje ir kartotinius neurologinės būklės ištyrimus. Jeigu patvirtinamas PDL pasireiškimas, gydymą būtina visam laikui nutraukti.

## *Hepatito B reaktyvavimasis*

Pacientams, kuriems buvo skirta anti-CD20 antikūnų, buvo nustatyta hepatito B viruso (HBV) reaktyvavimosi atvejų, kurie kai kada sukėlė žaibinį hepatitą, kepenų nepakankamumą ir lėmė mirtį.

Visiems pacientams, prieš pradedant skirti gydymą, reikia atlikti HBV nustatymo tyrimus pagal vietines rekomendacijas. Pacientams, kuriems nustatoma aktyvi HBV infekcija (t. y., aktyvi infekcija

patvirtinama teigiamais HBsAg ir anti HB tyrimų rezultatais), negalima skirti gydymo okrelizumabu (žr. 4.3 skyrių). Pacientus, kuriems nustatomi teigiami serologinių tyrimų rezultatai (t. y., nenustatoma HBsAg, tačiau nustatoma antikūnų prieš HB viruso šerdies antigeną (HBcAb +); HBV nešiotojams (nustatomas viruso paviršinis antigenas (HBsAg+), prieš pradėdant gydymą turi pakonsultuoti kepenų ligų specialistas, o taip pat jų būklę reikia stebėti bei atitinkamai gydyti laikantis vietinių medicininių standartų ir siekiant apsaugoti nuo hepatito B reaktyvavimosi.

### *Vėlyvoji neutropenija*

Gauta pranešimų apie pasireiškusius vėlyvosios neutropenijos atvejus praėjus bent 4 savaitėms po paskutiniosios okrelizumabo infuzijos (žr. 4.8 skyrių). Nors keletas atvejų buvo 3-iojo ar 4-ojo laipsnių, daugelis pasireiškusių atvejų buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnių. Pacientams, kuriems pasireiškia infekcijos požymių ir simptomų, rekomenduojama ištirti neutrofilų skaičių kraujyje.

### Piktybiniai navikai

Klinikinių tyrimų metu okrelizumabo vartojusiems pacientams, lyginant su palyginamųjų grupių pacientais, pastebėtas didesnis piktybinių navikų (įskaitant krūties vėžio atvejus) skaičius. Jų pasireiškimo dažnis atitiko įprastinį dažnį, tikėtiną IS sergančiųjų populiacijoje. Okrelizumabo negalima skirti pacientams, kuriems nustatytas aktyvus piktybinis navikas (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems yra nustatyta piktybinių navikų atsiradimo rizikos veiksniai arba kurie yra aktyviai stebimi dėl piktybinio naviko recidyvo, reikia kiekvienu atveju atskirai įvertinti gydymo naudos ir rizikos santykį. Pacientams reikia laikytis įprastinių vietinėse gairėse nurodytų krūties vėžio patikros rekomendacijų. Neištirtos populiacijos nurodytos 4.2 skyriuje.

Kontroliuojamojo klinikinių tyrimų laikotarpio metu ne melanomos tipo odos vėžio atvejų dažnis buvo nedidelis, ir jokio skirtumo tarp tiriamųjų grupių nebuvo nustatyta. Buvo pastebėtas didesnis jų pasireiškimo dažnis tarp 3-ųjų ir 4-ųjų gydymo metų, dėl didesnio pamatinių odos ląstelių karcinomos atvejų skaičiaus, tačiau vėlesniais metais tokio skirtumo jau nebuvo stebima. Jų pasireiškimo dažnis atitiko įprastinį dažnį, tikėtiną IS sergančiųjų populiacijoje.

### Vaisto skyrimas pacientams, kuriems yra ryškiai sutrikusi imuninės sistemos veikla

Pacientams, kuriems yra ryškiai sutrikusi imuninės sistemos veikla, gydymo skirti negalima, kol ši būklė visiškai neišnyks (žr. 4.3 skyrių).

Kitomis autoimuninėmis ligomis sergantiems pacientams okrelizumabo vartojant kartu su imunosupresantais (pvz., ilgalaikiu gydymu kortikosteroidais, ne biologiniais ir biologiniais ligos eigą modifikuojančiais vaistais nuo reumato [LEMVNR], mikofenolato mofetiliu, ciklofosfamidu, azatioprinu), dažniau pasireiškė sunkių infekcijų, įskaitant oportunistines infekcijas. Pastarosios infekcijos pasireiškė kaip (tačiau neapsiribojant tik toliau išvardytomis): netipinė pneumonija ir *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija, vėjaraupių viruso sukelta pneumonija, tuberkuliozė, histoplazmozė. Retais atvejais kai kurios iš šių infekcijų lėmė pacientų mirtį. Žvalgomosios analizės metu buvo nustatyta toliau išvardytų su sunkių infekcijų pasireiškimu susijusių rizikos veiksnių: didesnių okrelizumabo dozių nei rekomenduojamos sergantiesiems IS vartojimas, kitos gretutinės ligos ir ilgalaikis imunosupresantų ar kortikosteroidų vartojimas.

Kartu su okrelizumabu nerekomenduojama skirti kitų imunosupresantų, išskyrus simptominiam ligos recidyvų gydymui skiriamus kortikosteroidus. Vis dar trūksta duomenų apie tai, ar simptominiam ligos recidyvų gydymui kartu skiriami steroidai klinikinėje praktikoje yra susiję su didesne infekcijų pasireiškimo rizika. Pagrindžiamųjų okrelizumabo tyrimų IS sergantiems pacientams duomenimis, ligos recidyvų gydymui skiriami kortikosteroidai nebuvo susiję su didesne sunkių infekcijų pasireiškimo rizika.

Pradedant skirti okrelizumabo po gydymo imunosupresantais pabaigos arba pradedant vartoti imunosupresantų po gydymo okrelizumabu pabaigos, reikia atsižvelgti į galimą persidengiančio



farmakodinaminio poveikio tikimybę (žr. 5.1 skyrių). Reikia laikytis atsargumo priemonių skiriant okrelizumabo, atsižvelgiant į kitų IS gydyti skiriamų ligos eigą modifikuojančių vaistinių preparatų farmakodinamiką.

### Skiepijimas vakcinomis

Skiepijimo gyvosiomis ar gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis po skirto gydymo okrelizumabu saugumas neištirtas, todėl skiepyti gyvosiomis susilpnintomis ar gyvosiomis vakcinomis nerekomenduojama, kol skiriamas gydymas ir kol neatsistato B ląstelių skaičius. Klinikinių tyrimų metu B ląstelių skaičiaus atsistatymo laiko mediana buvo 72 savaitės (žr. 5.1 skyrių).

Atsitiktinės atrankos, atvirajame klinikiniame tyrime dalyvavę RIS sirgę pacientai gebėjo įgyti humoralinį atsaką (nors ir mažesnį) prieš stabligės toksoidą, 23-valentį pneumokokinį polisacharidą su sustiprinamąja vakcinos doze arba be jos, moliuskų hemocianino (angl. *keyhole limpet haemocyanin*) neoantigeną ir sezonines gripo vakcinas (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Okrelizumabu gydomus pacientus rekomenduojama skiepyti inaktyvuota sezonine gripo vakcina.

Gydytojai turėtų peržiūrėti visus pacientams, kuriems planuojama pradėti skirti gydymą okrelizumabu, atliktus skiepus. Pacientams, kuriems reikia skirti vakcinų, imunizacija turi būti baigta likus bent 6 savaitėms iki gydymo pradžios.

*Ekspozicija in utero okrelizumabu ir tai patyrusių naujagimių ir kūdikių skiepijimas gyvosiomis ar gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis*

Dėl galimo B ląstelių skaičiaus sumažėjimo kūdikiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo okrelizumabo, rekomenduojama skiepijimą gyvosiomis arba gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis atidėti, kol B ląstelių kiekis atsistatys; dėl to prieš skiepijant naujagimius ir kūdikius rekomenduojama išmatuoti CD19 teigiamų B ląstelių kiekį.

Rekomenduojama kitomis nei gyvosios ar gyvosios susilpnintos vakcinos skiepyti pagal vietinį skiepu kalendorių bei apsvarstyti, ar nevertėtų išmatuoti vakcinos sukulto atsako titrą, norint patikrinti, ar asmenys įgijo apsauginį imuninį atsaką, nes vakcinacijos efektyvumas gali būti mažesnis.

Vakcinacijos saugumą ir skiepijimo laiką reikia aptarti su kūdikio gydytoju (žr. 4.6 skyrių).

### Natris

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y., jis beveik neturi reikšmės.

## **4.5. Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimų neatlikta, kadangi citochromo P450 fermentų, kitų metabolizme dalyvaujančių fermentų ar nešiklių sistemų įtakojamos vaistų sąveikos nesitikima.

### Skiepijimas vakcinomis

Skiepijimo gyvosiomis ar gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis po gydymo okrelizumabu saugumas neištirtas.

Yra duomenų apie stabligės toksoido, 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės, moliuskų hemocianino neoantigeno ir sezoninių gripo vakcinų veiksmingumą okrelizumabu gydytiems pacientams (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Skiriant gydymą dvejus metus nustatyta, kad pacientų, kuriems nustatoma antikūnų titrų prieš *S. pneumoniae*, kiaulytės, raudonukės ir vėjaraupių sukėlėjus, dalis paprastai buvo panaši į prieš pradedant gydymą nustatytąją pacientų dalį.

#### Imunosupresantai

Kartu su okrelizumabu nerekomenduojama skirti gydymo kitais imunosupresantais, išskyrus simptominiam ligos recidyvų gydymui skiriamus kortikosteroidus (žr. 4.4 skyrių).

### **4.6. Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys gydymo okrelizumabu metu ir dar 12 mėnesių po paskutiniosios okrelizumabo infuzijos skyrimo turi naudoti kontracepcijos priemones.

#### Nėštumas

Duomenų apie okrelizumabo vartojimą nėštumo metu nepakanka. Okrelizumabas yra imunoglobulinas G (IgG). Žinoma, kad IgG prasiskverbia pro placentos barjerą. Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų naujagimių ir kūdikių, gimusių nėštumo metu okrelizumabo vartojusioms motinoms, skiepijimą gyvosiomis arba gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis atidėti. Naujagimiams ir kūdikiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo okrelizumabo, B ląstelių skaičiaus tyrimų neatlikta, todėl galimo B ląstelių skaičiaus sumažėjimo naujagimiams ir kūdikiams trukmė nežinoma (žr. 4.4 skyrių).

Kūdikiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo kitų anti-CD20 antikūnų, nustatyta praeinančių periferinių B ląstelių skaičiaus sumažėjimo ir limfocitopenijos atvejų.

Tyrimai su gyvūnais (toksinio poveikio tyrimai embrionams ir vaisiams) teratogeninio poveikio neparodė. Tačiau nustatyta B ląstelių skaičiaus sumažėjimo embrionams ir vaisiams atvejų. Poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimų metu nustatytas toksinis poveikis reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Reikėtų vengti okrelizumabo skirti nėštumo metu, nebent galima nauda motinai viršija galimą riziką vaisiui.

#### Žindymas

Nežinoma, ar okrelizumabas / metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakodinamikos / toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad okrelizumabas išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams ir kūdikiams negalima atmesti. Moterims reikia patarti, kad gydymosi Ocrevus metu jos nutrauktų žindymą.

#### Vaisingumas

Remiantis tyrimų su *cynomolgus* beždžionių patiniais ir patelėmis rezultatais, ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmonių vaisingumui nerodo.

### **4.7. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Ocrevus gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

#### 4.8. Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo savybių santrauka

Svarbiausios ir dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo SISR (34,3 % ir 40,1 % atitinkamai RIS ir PPIS sirgusiems pacientams) bei infekcijos (58,5 % ir 72,2 % atitinkamai RIS ir PPIS sirgusiems pacientams) (žr. 4.4 skyrių).

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Klinikinių tyrimų metu pasireiškusios ir spontaniniuose pranešimuose nurodytos nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau 2 lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases ir dažnio kategorijas. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio dažnio tvarka.

##### 2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

MedDRA Organų sistemų klasė (OSK)	Labai dažnas	Dažnas	Dažnis nežinomas
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, nazofaringitas, gripas	Sinusitas, bronchitas, lūpų pūslelinė, gastroenteritas, kvėpavimo takų infekcija, virusinė infekcija, juostinė pūslelinė, konjunktyvitas, celiulitas	
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>		Neutropenija	Vėlyvoji neutropenija <sup>2</sup>
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>		Kosulys, kataras	
<b>Tyrimai</b>	Imunoglobulino M kiekio sumažėjimas kraujyje	Imunoglobulino G kiekio sumažėjimas kraujyje	
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų kompliakcijos</b>	Su infuzija susijusios reakcijos <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> Žr. toliau „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

<sup>2</sup> Pastebėta po vaistinio preparato pateikimo į rinką – dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis.

## Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

### *Su infuzija susijusios reakcijos*

RIS ir PPIS formomis sirgusių pacientų klinikinių tyrimų metu su SISR siejami simptomai buvo tokie (tačiau nepasiribojant tik toliau išvardytais): niežulys, bėrimas, dilgėlinė, eritema, karščio pylimas, hipotenzija, karščiavimas, nuovargis, galvos skausmas, svaigulys, gerklės sudirginimas, burnos ertmės ir ryklės skausmas, dusulys, ryklės ar gerklų edema, pykinimas ir tachikardija. Kontroliuojamųjų tyrimų metu mirtį lėmusių SISR nebuvo nustatyta. Be to, po vaistinio preparato pateikimo į rinką pasireiškusių SISR simptomais buvo ir anafilaksija.

Veikliuoju preparatu kontroliuojamųjų (RIS sirgusių pacientų) klinikinių tyrimų metu SISR buvo dažniausiai pasireiškusi nepageidaujama reakcija okrelizumabo vartojusiems pacientams, o bendrasis jų pasireiškimo dažnis buvo 34,3 %, lyginant su 9,9 % dažniu interferono beta-1a vartojusiųjų grupėje (kai buvo skirta placebo infuzija). SISR pasireiškimo dažnis buvo didžiausias 1-osios dozės 1-osios infuzijos metu (27,5 %) ir ilgainiui mažėjo iki < 10 % dažnio skiriant 4-ąją dozę. Dauguma SISR abejose tiriamosiose grupėse buvo nesunkios ir vidutinio sunkumo. 21,7 % ir 10,1 % okrelizumabo vartojusių pacientų pasireiškė atitinkamai nesunkių ir vidutinio sunkumo SISR, 2,4 % pacientų pasireiškė sunkių SISR, o 0,1 % pacientų – pavojų gyvybei lėmusių SISR.

Placebu kontroliuoto (PPIS sirgusių pacientų) klinikinio tyrimo metu SISR buvo dažniausiai pasireiškusi nepageidaujama reakcija okrelizumabo vartojusiems pacientams, o bendrasis jų pasireiškimo dažnis buvo 40,1 %, lyginant su 25,5 % dažniu placebo grupėje. SISR pasireiškimo dažnis buvo didžiausias 1-osios dozės 1-osios infuzijos metu (27,4 %), o skiriant kitas vaistinio preparato dozes jis mažėjo iki < 10 % dažnio skiriant 4-ąją dozę. Didesnei abiejų tiriamųjų grupių pacientų daliai SISR pasireiškė skiriant kiekvienos dozės pirmąją infuziją, lyginant su pasireiškimo dažniu skiriant antrąją tos pačios dozės infuziją. Dauguma SISR buvo nesunkios ir vidutinio sunkumo. 26,7 % ir 11,9 % okrelizumabo vartojusių pacientų pasireiškė atitinkamai nesunkių ir vidutinio sunkumo SISR, 1,4 % pacientų pasireiškė sunkių SISR, o pavojų gyvybei lėmusių SISR nenustatyta. Žr. 4.4 skyrių.

### *Alternatyvus kitų dozių skyrimas trumpesnės infuzijos būdu*

Klinikinio tyrimo (MA30143, papildomo trumpesnių infuzijų tyrimo), kuris buvo skirtas apibūdinti trumpesnių (2 valandų trukmės) okrelizumabo infuzijų saugumo pobūdį recidyvuojančia-remituojančia išsėtine skleroze sergantiems pacientams, duomenimis, SISR pasireiškimo dažnis, intensyvumas ir simptomų pobūdis buvo panašūs į nustatytuosius skiriant 3,5 valandos trukmės infuzijas (žr. 5.1 skyrių). Abėjose skirtingų trukmių infuzijas gavusiųjų grupėse bendrasis korekcinų veiksmų, kurių reikėjo imtis, skaičius buvo nedidelis, tačiau siekiant suvaldyti SISR daugiau korekcinų veiksmų (infuzijos sulėtinimo ar laikino jos nutraukimo) prireikė trumpesnes (2 valandų trukmės) infuzijas gavusių pacientų grupėje, lyginant su 3,5 valandos trukmės infuzijas gavusiųjų grupe (atitinkamai 8,7 %, lyginant su 4,8 %).

### *Infekcijos*

Veikliuoju preparatu kontroliuojamųjų RIS sirgusių pacientų tyrimų metu infekcijų pasireiškė 58,5 % okrelizumabo vartojusių pacientų, lyginant su 52,5 % dažniu interferono beta-1a vartojusiųjų grupėje. Sunkių infekcijų pasireiškė 1,3 % okrelizumabo vartojusių pacientų, lyginant su 2,9 % dažniu interferono beta-1a vartojusiųjų grupėje. Placebu kontroliuoto PPIS sirgusių pacientų tyrimo metu infekcijų pasireiškė 72,2 % okrelizumabo vartojusių pacientų, lyginant su 69,9 % dažniu placebo grupės pacientams. Sunkių infekcijų pasireiškė 6,2 % okrelizumabo vartojusių pacientų, lyginant su 6,7 % dažniu placebo grupės pacientams. Visi pacientai perėjo prie okrelizumabo vartojimo atviros fazės abiejų RIS ir PPIS sirgusių pacientų tyrimų metu. Didesnis sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis RIS sirgusiems pacientams buvo stebėtas tarp 2-ųjų ir 3-ųjų gydymo metų, tačiau vėlesniais metais šis dažnis nebuvo didesnis. PPIS sirgusiems pacientams dažnio padidėjimo nestebėta.

### Kvėpavimo takų infekcijos

Kvėpavimo takų infekcijų pasireiškimo dažnis buvo didesnis okrelizumabu gydytiems pacientams nei vartojusiesiems interferono beta-1-a ar placebo.

RIS sirgusių pacientų klinikinių tyrimų metu 39,9 % okrelizumabo vartojusių pacientų ir 33,2 % interferono beta-1-a vartojusių pacientų pasireiškė viršutinių kvėpavimo takų infekcija, o 7,5 % okrelizumabo vartojusių pacientų ir 5,2 % vartojusiųjų interferono beta-1-a pasireiškė apatinių kvėpavimo takų infekcija.

PPIS sirgusių pacientų klinikinio tyrimo metu 48,8 % okrelizumabo vartojusių pacientų ir 42,7 % vartojusiųjų placebo pasireiškė viršutinių kvėpavimo takų infekcija, o 9,9 % okrelizumabo vartojusių pacientų ir 9,2 % vartojusiųjų placebo pasireiškė apatinių kvėpavimo takų infekcija.

Okrelizumabu gydytiems pacientams nustatytos kvėpavimo takų infekcijos daugiausia buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo (80–90 % atvejų).

### Herpes infekcija

Veikliuoju preparatu kontroliuojamųjų (RIS sirgusių pacientų) klinikinių tyrimų metu okrelizumabu gydytiems pacientams dažniau nei vartojusiesiems interferono beta-1a pasireiškė herpes infekcijų, įskaitant juostinę pūslelinę (2,1 %, lyginant su 1,0 %), herpes simplex (0,7 %, lyginant su 0,1 %), lūpų pūslelinę (3,0 %, lyginant su 2,2 %), lytinių organų pūslelinę (0,1 %, lyginant su 0 %) ir herpes virusų sukeltą infekciją (0,1 %, lyginant su 0 %). Visi infekcijų atvejai buvo nesunkūs ar vidutinio sunkumo, išskyrus vieną 3-iojo laipsnio atvejį, ir pacientai pasveiko paskyrus įprastinį gydymą.

Placebu kontroliuoto (PPIS sirgusių pacientų) klinikinio tyrimo metu okrelizumabo vartojusiųjų grupėje didesnei daliai pacientų nustatyta lūpų pūslelinės atvejų (2,7 %, lyginant su 0,8 %).

### Laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčiai

#### Imunoglobulinai

Klinikinių tyrimų kontroliuojamųjų laikotarpių metu pacientams skiriant okrelizumabo, nustatytas bendrojo imunoglobulinų kiekio sumažėjimas kraujyje (daugiausia nulemtas IgM kiekio sumažėjimo). Klinikinio tyrimo duomenys rodo, kad yra ryšys tarp IgG kiekio sumažėjimo (ir mažesnis ryšys tarp IgM ar IgA kiekio sumažėjimo) bei sunkių infekcijų pasireiškimo.

#### Limfocitai

RIS sirgusiems pacientams limfocitų skaičiaus sumažėjimas žemiau apatinės normos ribos (ANR) stebėtas 20,7 % vartojusiųjų okrelizumabo, lyginant su 32,6 % interferono beta-1a vartojusiųjų grupėje. PPIS sirgusiems pacientams limfocitų skaičiaus sumažėjimas žemiau ANR stebėtas 26,3 % vartojusiųjų okrelizumabo, lyginant su 11,7 % placebo grupėje.

Dauguma limfocitų skaičiaus sumažėjimo atvejų, pastebėtų okrelizumabo vartojusiems pacientams, buvo 1-ojo (< ANR-800 ląstelių/mm<sup>3</sup>) ir 2-ojo (500-800 ląstelių/mm<sup>3</sup>) sunkumo laipsnių. Maždaug 1 % okrelizumabo vartojusių pacientų nustatyta 3-iojo laipsnio limfopenija (200-500 ląstelių/mm<sup>3</sup>). Nė vienam pacientui nebuvo nustatyta 4-ojo laipsnio limfopenijos atvejų (< 200 ląstelių/mm<sup>3</sup>).

Buvo pastebėtas sunkių infekcijų pasireiškimo dažnio padidėjimas okrelizumabo vartojusiems pacientams, kai buvo nustatyti bendrojo limfocitų skaičiaus sumažėjimo epizodai. Tačiau sunkių infekcijų atvejų skaičius buvo pernelyg mažas, kad būtų galima padaryti patikimas išvadas.

## Neutrofilai

Veikliuoju preparatu kontroliuotu (RIS sirgusiems pacientams) laikotarpiu neutrofilų skaičiaus sumažėjimas žemiau ANR pastebėtas 14,7 % okrelizumabo vartojusių pacientų, lyginant su 40,9 % dažniu vartojusiesiems interferono beta-1a. Placebu kontroliuoto (PPIS sirgusių pacientų) klinikinio tyrimo metu neutrofilų skaičiaus sumažėjimas nustatytas didesnei daliai pacientų okrelizumabo vartojusiųjų grupėje (12,9 %) nei placebo grupėje (10,0 %); tarp šių atvejų didesnei daliai pacientų okrelizumabo vartojusiųjų grupėje (4,3 %) pasireiškė 2-ojo ar didesnio laipsnio neutropenija, lyginant su 1,3 % dažniu placebo grupėje; maždaug 1 % pacientų okrelizumabo vartojusiųjų grupėje nustatyta 4-ojo laipsnio neutropenija, lyginant su 0 % dažniu placebo grupėje.

Dauguma sumažėjusio neutrofilų skaičiaus atvejų buvo laikini (konkrečiam okrelizumabo vartojusiam pacientui nustatyti tik vieną kartą) ir 1-ojo (nuo žemesnės už ANR reikšmės iki 1 500 ląstelių/mm<sup>3</sup>) arba 2-ojo (1 000-1 500 ląstelių/mm<sup>3</sup>) sunkumo laipsnių. Iš viso, maždaug 1 % pacientų okrelizumabo vartojusiųjų grupėje buvo nustatyta 3-iojo ar 4-ojo laipsnių neutropenija. Vienam pacientui buvo nustatyta 3-iojo laipsnio neutropenija (500-1 000 ląstelių/mm<sup>3</sup>) ir vienam pacientui nustatyta 4-ojo laipsnio (< 500 ląstelių/mm<sup>3</sup>) neutropenija, dėl kurios reikėjo skirti specifinį gydymą granulocitų kolonijas stimuliuojančiuoju faktoriumi; tačiau abu šie pacientai praėjus neutropenijos epizodui toliau vartojo okrelizumabo. Neutropenija gali pasireikšti praėjus keliems mėnesiams po okrelizumabo suleidimo (žr. 4.4 skyrių).

## *Kita informacija*

Vienas pacientas, kuriam buvo skirta 2 000 mg okrelizumabo, mirė dėl nežinomos etiologijos sisteminio uždegiminio atsako sindromo (SUAS), pasireiškusio po magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimo atlikimo praėjus 12 savaičių nuo paskutiniosios vaisto infuzijos; anafilaktoidinė reakcija į MRT gadolinio kontrastinį preparatą galėjo prisidėti prie SUAS pasireiškimo.

## Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9. Perdozavimas**

Klinikinių tyrimų patirties skiriant didesnes dozes nei patvirtinta intraveninė okrelizumabo dozė nepakanka. Didžiausia iki šiol IS sergantiems pacientams tirta vaisto dozė yra 2 000 mg, ji buvo skirta kaip dvi po 1 000 mg dozės intraveninės infuzijos kas 2 savaites (II fazės dozės nustatymo tyrimo metu RRIS sirgusiems pacientams). Pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo panašios į pagrindžiančiųjų klinikinių tyrimų metu nustatytąsias saugumo savybes.

Specifinio antidoto perdozavimo atveju nėra; reikia nedelsiant nutraukti infuziją ir stebėti paciento būklę dėl galimo SISR pasireiškimo (žr. 4.4 skyrių).

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1. Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, selektyvieji imunosupresantai, ATC kodas – L04AA36.

## Veikimo mechanizmas

Okrelizumabas yra rekombinantinis humanizuotas monokloninis antikūnas, kuris selektyviai jungiasi prie CD20 ekspresuojančių B ląstelių.

CD20 yra ląstelės paviršiaus antigenas, aptinkamas ant B ląstelių pirmtakų, subrendusių ir atminties B ląstelių; tačiau šio antigeno nenustatoma ant limfoidinių kamieninių ląstelių ir plazminių ląstelių.

Tikslus veikimo mechanizmas, kaip pasireiškia terapinis okrelizumabo poveikis IS sergantiems pacientams, nėra iki galo išaiškintas, tačiau manoma, kad dėl CD20 ekspresuojančių B ląstelių skaičiaus sumažėjimo bei jų funkcijos susilpnėjimo pasireiškia imunomoduliuojantis poveikis. Prisijungęs prie ląstelės paviršiaus antigeno okrelizumabas selektyviai sumažina CD20 ekspresuojančių B ląstelių skaičių veikdamas per nuo antikūno priklausomos ląstelių fagocitozės (angl. *antibody-dependent cellular phagocytosis* – ADCP), nuo antikūno priklausomo citotoksinio poveikio ląstelėms (angl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity* – ADCC), nuo komplemento priklausomo citotoksinio poveikio (angl. *complement-dependent cytotoxicity* – CDC) ir apoptozės mechanizmus. Tačiau išlieka B ląstelių skaičiaus ir anksčiau buvusio humoralinio imuniteto atsistatymo galimybė. Be to, vaistas neįtakoja įgimto imuniteto ir bendrojo T ląstelių skaičiaus.

## Farmakodinaminis poveikis

Paskyrus gydymą okrelizumabu greitai sumažėja CD19+ B ląstelių skaičius kraujyje; tai pastebima per 14 dienų nuo gydymo pradžios (pirmojo vertinimo laikotarpio metu) ir tai yra laukiamas farmakologinis poveikis. Šis poveikis išliko visą gydymo laikotarpį. Vertinant B ląstelių skaičių tiriamas CD19 antigenas, kadangi okrelizumabo skyrimas įtakoja CD20 nustatymą tyrimų metu.

III fazės tyrimų metu iki 5 % pacientų bent vieno vertinimo metu tarp dviejų okrelizumabo dozių skyrimo nustatytas B ląstelių skaičiaus atsistatymas (t. y., jų kiekis tapo didesnis už apatinę normos ribą (ANR) arba atsistatė iki prieš pradedant gydymą buvusių reikšmių). PPIS ir RIS sirgusių pacientų tyrimų metu B ląstelių skaičiaus sumažėjimo mastas ir trukmė buvo panašūs.

Ilgiausio stebėjimo laikotarpio metu po paskutiniosios infuzijos skyrimo (II fazės tyrimas WA21493, N = 51) gauti duomenys rodo, kad B ląstelių skaičiaus atsistatymo (t. y., atsistatymo iki prieš pradedant gydymą buvusių reikšmių arba iki ANR, priklausomai nuo to, kas įvyko anksčiau) laiko mediana buvo 72 savaitės (svyravimo nuo 27 iki 175 savaičių). 90 % visų pacientų B ląstelių skaičius atsistatė iki ANR arba iki prieš pradedant gydymą buvusių reikšmių per maždaug dvejus su puse metų po paskutiniosios vaisto infuzijos.

## Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

### *Recidyvuojančios išsėtinės sklerozės (RIS) formos*

Okrelizumabo veiksmingumas ir saugumas buvo tirti atlikus du atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, dvigubai maskuotus, veikliuoju preparatu kontroliuojamus, identiško projekto klininius tyrimus (WA21092 ir WA21093), kuriuose dalyvavo recidyvuojančiomis IS formomis (nustatyta remiantis 2010 metų *McDonald* kriterijais) sirgę pacientai, kai jiems per paskutinius dvejus metus buvo nustatyta ligos aktyvumo reiškiniai (apibrėžiamų klinikiniais ar vaizdinių tyrimų požymiais). Tyrimų projektas ir pradinės tiriamosios populiacijos ypatybės apibendrinti 3 lentelėje.

Demografiniai duomenys ir pradinės populiacijos ypatybės abejose tiriamosiose grupėse buvo panašūs. Okrelizumabo vartojusių grupėje (A grupėje) pacientams buvo skiriama po 600 mg vaisto dozę kas 6 mėnesius (1-oji dozė skirta kaip dvi atskiros intraveninės infuzijos po 300 mg, lašinant 2 savaičių intervalu tarp dozių, o kitos dozės skirtos kaip viena 600 mg intraveninė infuzija). B grupės pacientams buvo skirtas interferonas beta-1a po 44 mkg dozę leidžiant injekcijomis po oda 3 kartus per savaitę.

**3 lentelė. Tyrimo projektas, demografiniai duomenys ir pradinės populiacijos ypatybės**

	1-asis tyrimas		2-asis tyrimas	
<b>Tyrimo pavadinimas</b>	<b>WA21092 (OPERA I)</b> (n = 821)		<b>WA21093 (OPERA II)</b> (n = 835)	
<b>Tyrimo projektas</b>				
Tiriamoji populiacija	Recidyvuojančiomis IS formomis sergantys pacientai			
Ligos ypatybės tyrimo atrankos laikotarpiu	Bent du ligos recidyvai per paskutiniuosius dvejus metus arba vienas recidyvas per paskutiniuosius metus; EDSS* balas tarp 0 ir 5,5 (įskaitytinai)			
Tyrimo trukmė	2 metai			
Tiriamosios grupės	A grupė: okrelizumabas 600 mg B grupė: interferonas beta-1a 44 mkg s.c. (IFN)			
<b>Pradinės populiacijos ypatybės</b>	Okrelizumabas 600 mg (n = 410)	IFN 44 mkg (n = 411)	Okrelizumabas 600 mg (n = 417)	IFN 44 mkg (n = 418)
Vidutinis amžius (metais)	37,1	36,9	37,2	37,4
Amžiaus intervalas (metais) įtraukimo į tyrimą metu	18 – 56	18 – 55	18 – 55	18 – 55
Pasiskirstymas pagal lytį (% vyrų / % moterų)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Ligos trukmės nuo diagnozės nustatymo vidutinė reikšmė / mediana (metais)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Pacientų dalis, kuriems anksčiau nebuvo skirtas ligos eigą modifikuojantis gydymas (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Per paskutiniuosius metus buvusių ligos recidyvų skaičiaus vidurkis	1,31	1,33	1,32	1,34
Pacientų dalis, kuriems nustatyta Gd kaupiančių T1 pažeidimų (%)	42,5	38,1	39,0	41,4
EDSS įvertinimo vidurkis*	2,82	2,71	2,73	2,79

\* Išplėstinė negalios vertinimo skalė (angl. *Expanded Disability Status Scale*).

\*\* Pacientai, kuriems per paskutiniuosius 2 metus iki atsitiktinės atrankos į tyrimą nebuvo skirta gydymo ligos eigą modifikuojančiais vaistiniais preparatais.

Svarbiausieji klinikiniai ir MRT veiksmingumo rezultatai pateikti 4 lentelėje ir 1 pav.

Šių tyrimų rezultatai rodo, kad skiriant okrelizumabo reikšmingai sumažėjo ligos recidyvų, subklinikinis ligos aktyvumas vertinant pagal MRT pokyčius ir ligos progresavimas, lyginant su interferono beta-1a 44 mkg injekcijomis po oda vartojusiųjų grupe.



**4 lentelė. Svarbiausios tyrimų WA21092 ir WA21093 klinikinės bei MRT vertinamosios baigtys (RIS sirgusiems pacientams)**

Vertinamosios baigtys	1-asis tyrimas: WA21092 (OPERA I)		2-asis tyrimas: WA21093 (OPERA II)	
	Okrelizumabas 600 mg (n = 410)	IFN 44 mkg (n = 411)	Okrelizumabas 600 mg (n = 417)	IFN 44 mkg (n = 418)
<b>Klinikinės vertinamosios baigtys</b>				
Recidyvų dažnis per metus (pagrindinė vertinamoji baigtis) <sup>8</sup> Santykinis sumažėjimas	0,156 46 % (p < 0,0001)	0,292	0,155 47 % (p < 0,0001)	0,290
Pacientų, kuriems nustatytas 12 savaičių trukmės Patvirtintas negalios progresavimas, dalis <sup>3</sup> Rizikos sumažėjimas (apibendrinta analizė <sup>1</sup> ) Rizikos sumažėjimas (atskirų tyrimų duomenys <sup>2</sup> )	9,8 % okrelizumabo grupėje, lyginant su 15,2 % IFN 40 % (p = 0,0006) <sup>7</sup>			
	43 % (p = 0,0139) <sup>7</sup>		37 % (p = 0,0169) <sup>7</sup>	
Pacientų, kuriems nustatytas 24 savaičių trukmės Patvirtintas negalios progresavimas, dalis <sup>3</sup> Rizikos sumažėjimas (apibendrinta analizė <sup>1</sup> ) Rizikos sumažėjimas (atskirų tyrimų duomenys <sup>2</sup> )	7,6 % okrelizumabo grupėje, lyginant su 12,0 % IFN 40 % (p = 0,0025) <sup>7</sup>			
	43 % (p = 0,0278) <sup>7</sup>		37 % (p = 0,0370) <sup>7</sup>	
Pacientų, kuriems nustatytas bent 12 savaičių trukmės Patvirtintas negalios pagerėjimas, dalis <sup>4</sup> Santykinis padidėjimas (apibendrinta analizė <sup>1</sup> ) Santykinis padidėjimas (atskirų tyrimų duomenys <sup>2</sup> )	20,7 % okrelizumabo grupėje, lyginant su 15,6 % IFN 33 % (p = 0,0194)			
	61 % (p = 0,0106)		14 % (p = 0,4019)	
Pacientų, kuriems per 96 tyrimo savaites, nebuvo nustatyta recidyvų, dalis <sup>2</sup>	80,4 % (p < 0,0001)	66,7 %	78,9 % (p < 0,0001)	64,3 %
Pacientų, kuriems nenustatyta ligos aktyvumo požymių, dalis <sup>5</sup> Santykinis padidėjimas <sup>2</sup>	48 % 64 % (p < 0,0001)	29 %	48 % 89 % (p < 0,0001)	25 %
<b>MRT vertinamosios baigtys</b>				
T1 Gd kaupiančių pažaidų skaičiaus vidurkis MRT tyrime Santykinis sumažėjimas	0,016 94 % (p < 0,0001)	0,286	0,021 95 % (p < 0,0001)	0,416
Naujų ir (arba) padidėjusių T2 hiperintensinių pažaidų skaičiaus vidurkis MRT tyrime Santykinis sumažėjimas	0,323 77 % (p < 0,0001)	1,413	0,325 83 % (p < 0,0001)	1,904
Procentinis galvos smegenų tūrio pokytis nuo 24 sav. iki 96 sav. Santykinais mažesnis smegenų tūrio sumažėjimas	-0,572 22,8 % (p = 0,0042) <sup>6</sup>	-0,741	-0,638 14,9 % (p = 0,0900)	-0,750

<sup>1</sup> Prospektyviai apibendrinti duomenys iš 1-ojo ir 2-ojo tyrimų.

<sup>2</sup> Ne patvirtinamoji p reikšmės analizė; nebuvo iš anksto numatytos analizės hierarchijos dalimi.

<sup>3</sup> Patvirtintas negalios progresavimas (PNP) apibrėžiamas kaip padidėjimas  $\geq 1,0$  balu nuo pradinio įvertinimo Išplėstinės negalios vertinimo skalėje (angl. *Expanded Disability Status Scale – EDSS*) tiems pacientams, kurių pradinis EDSS įvertinimas buvo 5,5 balo ar mažesnis, arba padidėjimas  $\geq 0,5$  balo, kai pradinis įvertinimas buvo  $> 5,5$  balo; apskaičiuota *Kaplan-Meier* metodu 96-ąją savaitę.

<sup>4</sup> Apibrėžiamas kaip sumažėjimas  $\geq 1,0$  balu nuo pradinio įvertinimo EDSS skalėje tiems pacientams, kurių pradinis EDSS įvertinimas buvo  $\geq 2$  balo ir  $\leq 5,5$  balo, arba sumažėjimas  $\geq 0,5$  balo, kai pradinis įvertinimas buvo  $> 5,5$  balo. Pacientų, kuriems pradinis įvertinimas buvo  $< 2$  balų, duomenys nebuvo įtraukiami į analizę.

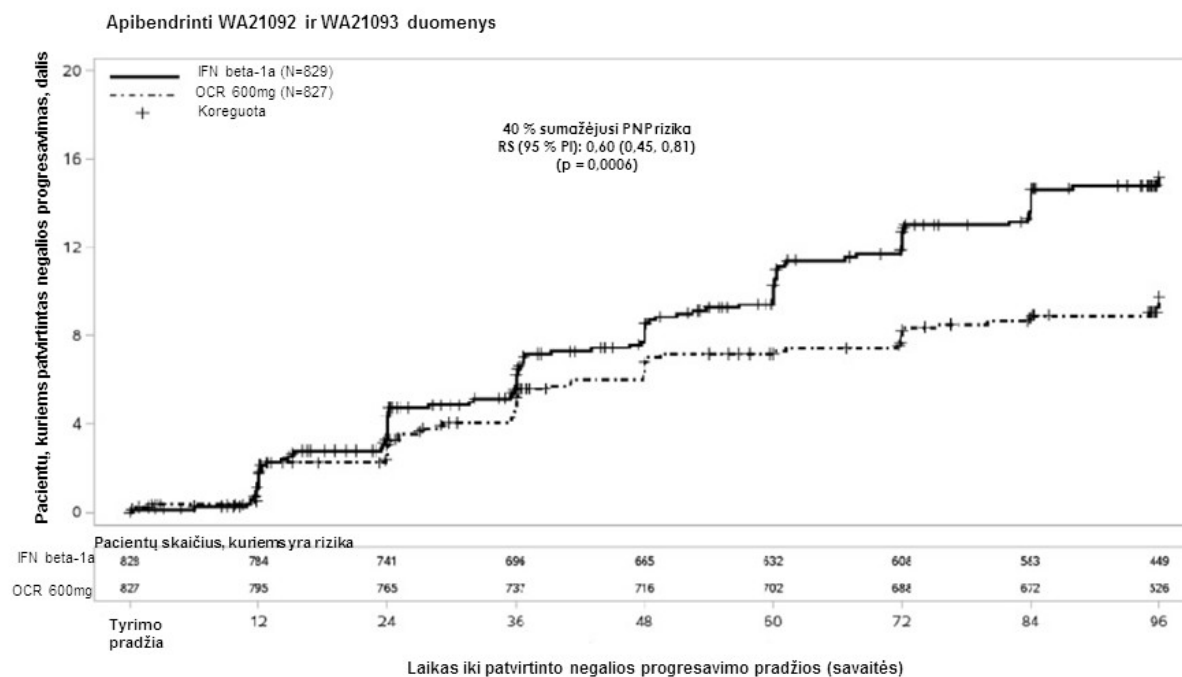
<sup>5</sup> Nenustatoma ligos aktyvumo požymių (angl. *No Evidence of Disease Activity – NEDA*) – rodiklis apibrėžiamas kaip tyrimo protokole apibūdintų recidyvų, 12 savaičių trukmės PNP ir bet kokių MRT nustatomų aktyvumo požymių (arba Gd kaupiančių T1 pažeidimų, arba naujų ar padidėjusių T2 pažeidimų) nebuvimas per visą 96 savaičių trukmės tiriamojo vaistinio preparato vartojimo laikotarpį. Žvalgomosios analizės rezultatai pagrįsti visos ITT populiacijos duomenimis.

<sup>6</sup> Ne patvirtinamoji p reikšmė; hierarchinės analizės procedūra baigta prieš pasiekiant vertinamąją baigtį.

<sup>7</sup> Log-rank testas.

<sup>8</sup> Patvirtinti recidyvai (kuriuos lydi kliniškai reikšmingi EDSS skalės pokyčiai).

**1 pav. Kaplan-Meier kreivė, rodanti laiką iki Patvirtinto negalios progresavimo (PNP), išliekančio bent 12 savaičių, pasireiškimo pradžios, kai pirminis neurologinės būklės pablogėjimas pasireiškė dvigubai kodo to gydymo laikotarpio metu (apibendrinti WA21092 ir WA21093 tyrimų ITT populiacijos duomenys)\***



\* Iš anksto numatyta apibendrinta WA21092 ir WA21093 tyrimų duomenų analizė.

Iš anksto numatytos apibendrintos laiko iki PNP, išliekančio bent 12 savaičių, pasireiškimo pradžios analizės rezultatai (40 % rizikos sumažėjimas okrelizumabo vartojusiems pacientams, lyginant su interferono beta-1a vartojusiųjų grupe; p = 0,0006) ryškiai koreliavo su laiko iki PNP, išliekančio bent 24 savaites, pasireiškimo pradžios rezultatais (40 % rizikos sumažėjimas okrelizumabo vartojusiems pacientams, lyginant su interferono beta-1a vartojusiųjų grupe; p = 0,0025).

Į tyrimus buvo įtraukiami pacientai, kuriems nustatyta aktyvi liga, įskaitant tiek aktyvia liga sirgusius ir anksčiau negydytus pacientus, tiek pacientus, kuriems anksčiau buvo skiriamas gydymas, tačiau nebuvo pasiektas pakankamas atsakas; ligos aktyvumas buvo apibrėžiamas klinikiniais ar vaizdinių tyrimų požymiais. Atskirų pacientų populiacijų su skirtingais pradiniais ligos aktyvumo rodikliais, įskaitant aktyvia ir itin aktyvia liga sergančius pacientus, analizės rezultatai rodo, kad okrelizumabo poveikis recidyvų dažniui per metus ir 12 savaičių trukmės PNP rodikliams buvo panašus kaip ir bendrojoje populiacijoje.

*Pirminė progresuojančioji išsėtinė sklerozė (PPIS)*

Okrelizumabo veiksmingumas ir saugumas taip pat buvo ištirti atlikus atsitiktinių imčių, dvigubai kodo to, placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo pirminė progresuojančia IS sergantys pacientai (Tyrimas WA25046), kai pagal svarbiausiuosius įtraukimo kriterijus jiems buvo

nustatyta ankstyvoji ligos stadija, t. y., pacientų amžius buvo 18-55 metų įskaitytinai; EDSS skalės įvertinimas atrankos laikotarpiu buvo 3,0-6,5 balo; ligos trukmė nuo IS simptomų pasireiškimo pradžios tiems pacientams, kuriems EDSS skalės įvertinimas atrankos laikotarpiu buvo  $\leq 5,0$  balo, buvo mažesnė kaip 10 metų, o pacientams, kuriems EDSS skalės įvertinimas atrankos laikotarpiu buvo  $> 5,0$  balo, ligos trukmė buvo mažesnė kaip 15 metų. Vertinant ligos aktyvumą, net ir progresuojančia IS sergantiems pacientams vaizdiniuose tyrimuose gali būti nustatomi uždegiminiam aktyvumui būdingi požymiai (t. y., T1 režime Gd kaupiančios pažaidos ir (arba) aktyvios [naujos ar didėjančios, ar  $\geq 9$ ] pažaidos T2 režime). Į tyrimą nebuvo įtraukiami vyresni kaip 55 metų pacientai. Tyrimo projektas ir pradinės tiriamosios populiacijos ypatybės pateikiami 5 lentelėje.

Demografiniai duomenys ir pradinės populiacijos ypatybės abejose tiriamosiose grupėse buvo panašūs. Atlikus galvos smegenų MRT tyrimą, buvo nustatyti uždegiminiam aktyvumui būdingi požymiai, t. y. T1 režime Gd kaupiančios pažaidos arba T2 pažaidos.

III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo PPIS sirgę pacientai, metu visą gydymo laikotarpį pacientams buvo skirta 600 mg okrelizumabo kas 6 mėnesius kaip dvi atskiros intraveninės infuzijos po 300 mg, lašinant dviejų savaitių intervalu tarp dozių. Skiriant 600 mg dozės infuzijas RIS sirgusiems pacientams ir dvi po 300 mg infuzijas PPIS sirgusiems pacientams, nustatytos panašios vaistinio preparato FK/FD savybės. SISR pasireiškimo pobūdis infuzijų metu taip pat buvo panašus ir nepriklausė nuo to, ar 600 mg dozė buvo skirta kaip viena 600 mg infuzija, ar kaip dvi atskiros infuzijos po 300 mg lašinant dviejų savaitių intervalu tarp pastarųjų dozių (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius), tačiau kadangi dozuojant 2 x 300 mg režimu bendrasis atskirų infuzijų skaičius buvo didesnis, bendrasis SISR pasireiškimo skaičius taip pat buvo didesnis. Todėl po 1-osios dozės skyrimo toliau okrelizumabo rekomenduojama skirti kaip vieną 600 mg dozės infuziją (žr. 4.2 skyrių), kad būtų mažesnis bendrasis atskirų infuzijų skaičius (o kartu ir mažesnė ekspozicija profilaktiniam gydymui skiriamais metilprednizolonui bei antihistamininiams preparatams) ir mažesnis su infuzija susijusių reakcijų dažnis.

**5 lentelė. WA25046 tyrimo projektas, demografiniai duomenys ir pradinės populiacijos ypatybės**

<b>Tyrimo pavadinimas</b>	<b>Tyrimas WA25046 ORATORIO (n = 732)</b>	
<b>Tyrimo projektas</b>		
Tiriamoji populiacija	Pirmine progresuojančia IS forma sergantys pacientai	
Tyrimo trukmė	Nulemta reiškinio pasireiškimo ( <i>Mažiausiai 120 savaičių ir 253 patvirtintų negalios progresavimo atvejų</i> ) ( <i>Stebėjimo laikotarpio trukmės mediana: okrelizumabo grupėje 3,0 metų, placebo grupėje 2,8 metų</i> )	
Ligos ypatybės tyrimo atrankos laikotarpiu	Amžius 18-55 metai, EDSS 3,0-6,5 balo	
Tiriamosios grupės	A grupė: okrelizumabas 600 mg B grupė: placebo, atsitiktinė atranka santykiu 2:1	
<b>Pradinė ypatybės</b>	Okrelizumabas 600 mg (n = 488)	Placebas (n = 244)
Vidutinis amžius (metais)	44,7	44,4
Amžiaus intervalas (metais) įtraukimo į tyrimą metu	20–56	18–56
Pasiskirstymas pagal lytį (% vyrų / % moterų)	51,4/48,6	49,2/50,8
Ligos trukmės nuo PPIS diagnozės nustatymo vidutinė reikšmė / mediana (metais)	2,9/1,6	2,8/1,3
EDSS įvertinimo vidurkis	4,7	4,7

Svarbiausieji klinikiniai ir MRT veiksmingumo rezultatai pateikti 6 lentelėje ir 2 pav.

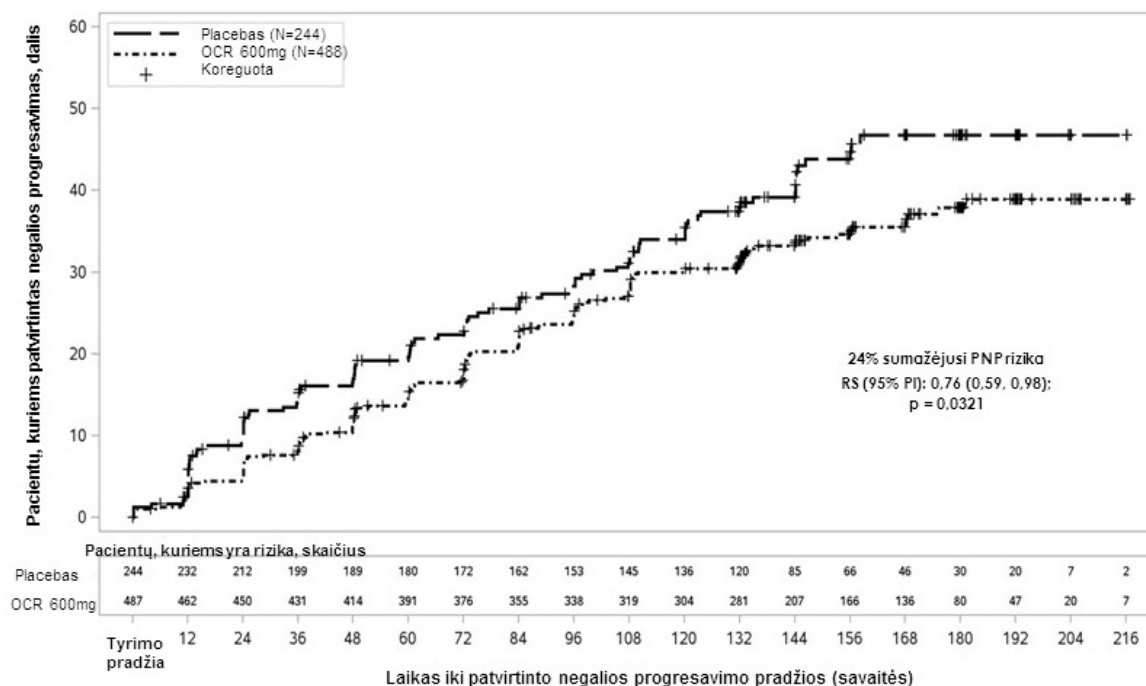
Šio tyrimo rezultatai rodo, kad skiriant okrelizumabo reikšmingai sulėtėjo ligos progresavimas ir sumažėjo ėjimo greičio blogėjimas, lyginant su placebo vartojusiųjų grupe.

**6 lentelė. Svarbiausios WA25046 tyrimo klinikinės ir MRT vertinamosios baigtys (sergantiesiems PPIS)**

Vertinamosios baigtys	3-iasis tyrimas	
	WA25046 (Oratorio)	
	Okrelizumabas 600 mg (n = 488)	Placebas (n = 244)
<b>Klinikinės vertinamosios baigtys</b>		
<b>Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis</b> Pacientų, kuriems nustatytas 12 savaičių trukmės Patvirtintas negalios progresavimas, dalis <sup>1</sup> (pagrindinė vertinamoji baigtis) Rizikos sumažėjimas	30,2 %	34,0 %
	24 % (p = 0,0321)	
Pacientų, kuriems nustatytas 24 savaičių trukmės Patvirtintas negalios progresavimas, dalis <sup>1</sup> Rizikos sumažėjimas	28,3 %	32,7 %
	25 % (p = 0,0365)	
Procentinis 25 pėdų ėjimo laiko pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 120-osios savaitės Santykinis ėjimo laiko rodiklio progresavimo sumažėjimas	38,9	55,1
	29,4 % (p = 0,0404)	
<b>MRT vertinamosios baigtys</b>		
Procentinis T2 hiperintensinių pažaidų tūrio pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 120-osios savaitės	-3,4	7,4
	(p < 0,0001)	
Procentinis galvos smegenų tūrio pokytis nuo 24-osios savaitės iki 120-osios savaitės Santykinai mažesnis smegenų tūrio sumažėjimas	-0,902	-1,093
	17,5 % (p = 0,0206)	

<sup>1</sup> Apibrėžiamas kaip padidėjimas  $\geq 1,0$  balu nuo pradinio įvertinimo EDSS skalėje tiems pacientams, kurių pradinis EDSS įvertinimas buvo 5,5 balo ar mažesnis, arba padidėjimas  $\geq 0,5$  balo, kai pradinis įvertinimas buvo  $> 5,5$  balo; apskaičiuota *Kaplan-Meier* metodu 120-ąją savaitę.

**2 pav. Kaplan-Meier kreivė, rodanti laiką iki Patvirtinto negalios progresavimo (PNP), išliekančio bent 12 savaičių, pasireiškimo pradžios, kai pirminis neurologinės būklės pablogėjimas pasireiškė dvigubai koduoto gydymo laikotarpio metu (apibendrinti WA25046 tyrimo ITT populiacijos duomenys)\***



\* Į šią analizę įtrauktų visų pacientų būklė buvo stebima mažiausiai 120 savaičių. Pagrindinė analizė paremta visais sukauptais atvejais.

Iš anksto suplanuotos pagrindinės vertinamosios baigties pogrupių analizės, kuri neturėjo pakankamos galios, duomenys rodo, kad jaunesniems pacientams arba tiems, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta T1 režime Gd kaupiančių pažeidimų, pasiekama didesnė gydymo nauda, lyginant su vyresniais pacientais arba tais, kuriems nebuvo T1 režime Gd kaupiančių pažeidimų ( $\leq 45$  metų: RS 0,64 (0,45; 0,92),  $> 45$  metų: RS 0,88 (0,62; 1,26). Pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta T1 režime Gd kaupiančių pažeidimų: RS 0,65 (0,40; 1,06), pacientams, kuriems tyrimo pradžioje nebuvo nustatyta T1 režime Gd kaupiančių pažeidimų: RS 0,84 (0,62; 1,13).

Be to, *post-hoc* duomenų analizės rodo, kad jaunesniems pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta T1 režime Gd kaupiančių pažeidimų, pasireiškė geresnis gydomasis poveikis:  $\leq 45$  metų: RS 0,52 (0,27; 1,00);  $\leq 46$  metų (amžiaus mediana WA25046 tyrimo): RS 0,48 (0,25; 0,92);  $< 51$  metų: RS 0,53 (0,31; 0,89).

Atlikta *post-hoc* duomenų analizė vertinant Pailgintą kontroliuojamą laikotarpį (PKL), kurį sudarė dvigubai koduoto gydymo etapas ir maždaug 9 papildomų mėnesių trukmės kontroliuojamas stebėjimo laikotarpis prieš pacientams pradendant dalyvauti Tęstiniame atvirajame tyrimo (TAT) arba kol pacientas nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą. Po 144 savaičių pacientų dalis, kuriems nustatytas 24 savaičių trukmės Patvirtintas negalios progresavimas EDSS skalėje iki  $\geq 7,0$  balo (24 sav.-PNP reikšmė EDSS skalėje  $\geq 7,0$  balo, t. y. laikas iki neįgaliojo vežimėlio), buvo 9,1 % placebo grupėje, lyginant su 4,8 % dalimi okrelizumabo vartojusiųjų grupėje, o tai rodo 47 % mažesnę riziką laikui iki neįgaliojo vežimėlio (RS 0,53 [0,31; 0,92]) Pailgintu kontroliuojamu laikotarpiu. Kadangi šie rezultatai buvo tik žvalgomojo pobūdžio ir apėmė duomenis jau po atkodavimo, rezultatus reikėtų interpretuoti atsargiai.

## *Papildomas trumpesnės infuzijos tyrimas*

Trumpesnės (2 valandų trukmės) okrelizumabo infuzijos saugumas buvo ištirtas atlikus prospektyvinį, daugiacentrį, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, kontroliuojamą, lygiagrečių grupių papildomą tyrimą, kuris buvo MA30143 tyrimo (Ensemble) dalimi. Buvo įtraukti recidyvuojančia-remituojančia išsėtine skleroze sergantys pacientai, kuriems anksčiau nebuvo skirtas kitoks ligos eigą modifikuojantis gydymas. Pirmoji okrelizumabo dozė buvo skiriama kaip dvi infuzijos po 300 mg (iš viso 600 mg), tarp kurių buvo 14 dienų intervalas. Antrosios ir vėlesnių dozių (nuo 2-osios iki 6-osios dozių) infuzijoms pacientai atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo suskirstyti į dvi grupes: įprastinės infuzijos grupę, kai okrelizumabas buvo lašinamas per maždaug 3,5 valandos kas 24 savaites, arba trumpesnės infuzijos grupę, kai okrelizumabas buvo lašinamas per maždaug 2 valandas kas 24 savaites. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal geografinį regioną ir pagal dozę, kuri pacientams buvo skirta pirmosios randomizacijos metu.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems pirmosios nuo atsitiktinės atrankos sulašintos infuzijos metu arba per 24 valandas po jos pasireiškė SISR, dalis. Pirminė analizė buvo atlikta tuomet, kai buvo randomizuota 580 pacientų. Pacientų, kuriems pirmosios nuo atsitiktinės atrankos sulašintos infuzijos metu arba per 24 valandas po jos pasireiškė SISR, dalis trumpesnės infuzijos grupėje buvo 24,6 %, lyginant su 23,1 % rodmeniu įprastinės infuzijos grupėje. Skirtumai tarp stratifikuotų pogrupių buvo panašūs. Apibendrinant, visose randomizuotų dozių grupėse daugelis SISR buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo, ir tik dvi SISR buvo intensyvaus pobūdžio (po vieną tokią SISR kiekvienoje grupėje). Nebuvo nustatyta pavojų gyvybei kėlusių, mirtį lėmusių ar sunkių SISR.

## Imunogeniškumas

IS tyrimuose (WA21092, WA21093 ir WA25046) dalyvavusiems pacientams įvairiais laikotarpiais (prieš pradėdant skirti vaistinių preparatų ir kas 6 mėnesius po jų skyrimo visu klinikinių tyrimų laikotarpiu) buvo atlikti antikūnų prieš vaistinį preparatą (angl., *anti-drug antibodies* – ADA) nustatymo tyrimai. 12 iš 1 311 pacientų (maždaug 1 %), kuriems buvo skirta okrelizumabo, nustatyta ADA prieš vaistinį preparatą, o iš pastarųjų 2 pacientams buvo nustatyta neutralizuojančių antikūnų. ADA prieš vaistinį preparatą įtakos vaisto saugumui ir veiksmingumui negalima įvertinti, atsižvelgiant į nedidelį su okrelizumabo vartojimu susijusių ADA nustatymo dažnį.

## Imunizacijos

RIS sirgusių pacientų (N = 102) atsitiktinės atrankos atviro klinikinio tyrimo metu pacientų, kuriems 8-ąją savaitę po skiepavimo atsakas į stabligės vakciną buvo teigiamas, procentinė dalis okrelizumabo grupėje buvo 23,9 %, o kontrolės grupėje - 54,5 % (be gydymo ligos eigą modifikuojančiais vaistais arba beta interferonu). Specifinių antikūnų prieš stabligės toksoidą geometrinis titrų vidurkis 8-ąją savaitę buvo, atitinkamai, 3,74 ir 9,81 TV / ml. Teigiamas atsakas į  $\geq 5$  23-PP vakcinos serotipus 4-ąją savaitę po skiepavimo okrelizumabo grupėje buvo 71,6 % ir 100 % kontrolės grupėje. Okrelizumabu gydytiems pacientams papildoma vakcinacijos dozė (13-PCV), sušvirkšta po skiepavimo 23-PP vakcina praėjus 4 savaitėms, atsako į 12 serotipų, esančių ir 23-PP vakcinoje reikšmingai nepagerino. Pacientų, kurie įgijo seroprotekcinis titrus prieš penkias gripo viruso padermes, procentinė dalis gydytų okrelizumabu grupėje ir kontrolinėje grupėje buvo, atitinkamai, prieš skiepijant 75,0 - 97,0 % ir 20,0 - 60,0 %, o 4-ąją savaitę buvo 16,7 - 43,8 % ir 55,6 - 80,0 %. Žiūrėkite 4.4 ir 4.5 skyrius.

## Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Ocrevus tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių gydant išsėtine skleroze sergančius pacientus duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Okrelizumabo farmakokinetinės savybės IS sergančių pacientų tyrimų metu buvo apibūdintos dviejų terpių modelyje su nuo laiko priklausomu klirensu, o nustatyti FK rodikliai buvo būdingi kaip ir IgG1 monokloninių antikūnų grupei.

Bendroji ekspozicija (AUC rodiklis per 24 savaitių trukmės dozavimo intervalą) buvo identiška tiek vaistą skiriant 2 x 300 mg režimu PPIS sergantiems pacientams, tiek 1 x 600 mg režimu RIS sergantiems pacientams, kaip ir buvo tikimasi atsižvelgiant į tai, jog skirtos identiškos vaisto dozės. Plotas po koncentracijos kreive (AUC<sub>τ</sub>) po ketvirtosios 600 mg okrelizumabo dozės skyrimo buvo 3 510 μg/ml•parą, o didžiausios koncentracijos (C<sub>max</sub>) vidurkis buvo 212 μg/ml RIS sergantiems pacientams (skiriant 600 mg infuziją) ir 141 μg/ml PPIS sergantiems pacientams (skiriant 300 mg infuzijas).

### Absorbicija

Okrelizumabas skiriamas intraveninės infuzijos būdu. Tyrimų vaisto skiriant kitu būdu neatlikta.

### Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenimis apskaičiuota, kad pasiskirstymo centrinėje terpėje tūris yra 2,78 litro. Apskaičiuota, kad pasiskirstymo periferinėje terpėje tūris ir klirenso tarp terpių rodiklis yra atitinkamai 2,68 litro ir 0,294 litro per parą.

### Biotransformacija

Okrelizumabo metabolizmas tiesiogiai netirtas, kadangi antikūnai daugiausia pašalinami vykstant jų katabolizmui (t. y., skaidant į peptidus ir aminorūgštis).

### Eliminacija

Apskaičiuota, kad pastovus klirensas yra 0,17 litro per parą, pradinis nuo laiko priklausantis klirensas yra 0,0489 litro per parą ir jis mažėja esant 33 savaitių pusėjimo intervalui. Okrelizumabo galutinis pusinės eliminacijos laikas yra 26 dienos.

### Ypatingos populiacijos

#### *Vaikų populiacija*

Tyrimų, kurių metu būtų tirta okrelizumabo farmakokinetika vaikams ar jaunesniems kaip 18 metų amžiaus paaugliams, neatlikta.

#### *Senyvi pacientai*

Specifinių tyrimų, kurių metu būtų tirta okrelizumabo farmakokinetika ≥ 55 metų pacientams, neatlikta, kadangi turima nedaug klinikinės patirties (žr. 4.2 skyrių).

#### *Inkstų veiklos sutrikimas*

Specialiųjų farmakokinetikos tyrimų šioje populiacijoje neatlikta. Į klinikinius tyrimus buvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nesunkus inkstų veiklos sutrikimas, ir šiems pacientams okrelizumabo farmakokinetikos pokyčių nustatyta nebuvo. Neturima informacijos apie FK savybes pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų veiklos sutrikimas.



## *Kepenų veiklos sutrikimas*

Specialiųjų farmakokinetikos tyrimų šioje populiacijoje neatlikta. Į klinikinius tyrimus buvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nesunkus kepenų veiklos sutrikimas, ir šiems pacientams farmakokinetikos pokyčių nustatyta nebuvo. Neturima informacijos apie FK savybes pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, toksinio poveikio embrionų ir vaisių vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Kancerogeninio ar mutageninio okrelizumabo poveikio tyrimų neatlikta.

Su *cynomolgus* beždžionėmis atliktų dviejų poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimų duomenys rodo, kad okrelizumabo skyrimas nuo 20-osios dienos po gestacijos pradžios bent iki jauniklių atsivedimo buvo susijęs su glomerulopatijos pasireiškimu, limfoidinių folikulų susidarymu kaulų čiulpuose, limfoplazmocitiniu inkstų uždegimu ir sumažėjusiu sėklidžių svoriu palikuoniams. Šių tyrimų metu patelėms skirtos tokios preparato dozės, kad susidariusios didžiausios koncentracijos serume ( $C_{max}$ ) vidurkis buvo nuo 4,5 karto iki 21 karto didesnis nei tikėtina koncentracija vaisto skiriant žmonėms.

Nustatyti penki jauniklių naujagimių nugaišimo atvejai, vienas iš kurių buvo susijęs su organizmo nusilpimu dėl priešlaikinio atsivedimo ir kartu buvusios oportunistinės bakterinės infekcijos, kitas – su infekciniu meningoencefalitu, pažeidusiu smegenėles, atsivestam jaunikliui, kai patelei pasireiškė aktyvi bakterinė infekcija (mastitas), o dar trys atvejai buvo susiję su geltos ir kepenų pažaidos požymių pasireiškimu, įtariant virusinę etiologiją (galimai sukeltą poliomaviruso). Visų šių penkių patvirtintų ar įtartų infekcijų eiga galimai buvo įtakojama sumažėjusio B ląstelių skaičiaus. Nustatyta, kad atsivestiems jaunikliams, kai patelėms buvo skirta okrelizumabo, postnataliniu laikotarpiu buvo sumažėjęs B ląstelių populiacijų skaičius. Patelių piene laktacijos laikotarpiu buvo nustatyti išmatuojami okrelizumabo kiekiai (lygūs maždaug 0,2 % mažiausiosios koncentracijos serume, nustatytos nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Natrio acetatas trihidratas (E 262)  
Ledinė acto rūgštis  
Trehalozė dihidratas  
Polisorbatas 20 (E 432)  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Nesuderinamumo tarp šio vaistinio preparato ir polivinilchlorido (PVC) ar poliolefino (PO) maišelių ir intraveninių infuzinių sistemų nenustatyta.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

#### Neatidarytas flakonas

2 metai

## Praskiestas tirpalas infuzijai į veną

Nustatyta, kad paruoštas tirpalas fiziškai ir chemiškai išlieka stabilus 24 valandas, laikant 2 °C - 8 °C temperatūroje, ir vėliau dar 8 valandas, laikant kambario temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą infuzinį tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu paruoštas tirpalas tuoj pat nesuvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas. Paprastai paruošto tirpalo negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C - 8 °C temperatūroje ir vėliau dar 8 valandas kambario temperatūroje, nebent tirpalas buvo praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Jeigu infuzijos į veną negalima pabaigti tą pačią dieną, likusį tirpalą reikia išmesti.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

10 ml koncentrato flakone (bespalviame I tipo stiklo flakone).

Pakuotėje yra 1 arba 2 flakonai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

#### Skiedimo instrukcijos

Šį vaistinį preparatą turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas, naudodamas aseptinę techniką. Flakono negalima purtyti. Praskiesto infuzinio tirpalo paruošimui reikia naudoti sterilią adatą ir švirkštą.

Vaistinis preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Jeigu pastebima, jog pakitusi koncentrato spalva arba jame yra dalelių, tirpalo vartoti negalima (žr. 3 skyrių).

Vaistinį preparatą prieš vartojimą būtina praskiesti. Ocrevus tirpalas intraveniniam vartojimui paruošiamas praskiedžiant koncentratą infuziniam maišelyje, kuriame yra izotoninio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo (300 mg / 250 ml arba 600 mg / 500 ml), iki galutinės okrelizumabo koncentracijos, kuri yra maždaug 1,2 mg/ml.

Praskiestą infuzinį tirpalą būtina suleisti naudojant infuzinę sistemą su 0,2 mikrono ar 0,22 mikrono vidiniu filtru.

Prieš pradėdant infuziją į veną infuzinio maišelio turinys turi būti kambario temperatūros.

#### Tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2018 m. sausio 08 d.  
Paskutinio perregistravimo data

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS (-AD) IR GAMINTOJAS (-AD), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Genentech Inc.  
1000 New Horizons Way  
Vacaville  
CA 95688  
Jungtinės Amerikos Valstijos

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyttame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ocrevus 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui  
okrelizumabas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Viename 10 ml flakone yra 300 mg okrelizumabo (30 mg/ml).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Natrio acetatas trihidratas  
Ledinė acto rūgštis  
Trehalozė dihidratas  
Polisorbatas 20  
Injekcinis vanduo

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Koncentratas infuziniam tirpalui  
300 mg/10 ml  
1 flakonas  
2 flakonai

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį  
Praskiedus leisti į veną  
Flakono negalima purtyti

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki



**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve

Negalima užšaldyti

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/17/1231/001 1 - flakono pakuotė

EU/1/17/1231/002 2 - flakonų pakuotė

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Ocrevus 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui  
okrelizumabas  
Praskiedus leisti i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

300 mg/10 ml

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Ocrevus 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui okrelizumabas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ocrevus ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Ocrevus
3. Kaip skiriamas Ocrevus
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ocrevus
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Ocrevus ir kam jis vartojamas

##### Kas yra Ocrevus

Ocrevus sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos okrelizumabu. Tai yra baltymo, vadinamo monokloniniu antikūnu, tipas. Antikūnai veikia Jūsų organizme prisijungdami prie specifinių taikinių.

##### Kam Ocrevus vartojamas

Ocrevus vartojamas gydyti suaugusiesiems, sergantiems:

- recidyvuojančia išsėtinės sklerozės (RIS) forma;
- ankstyvąja pirmine progresuojančia išsėtine skleroze (PPIS).

##### Kas yra išsėtinė sklerozė

Išsėtinė sklerozė (IS) pažeidžia centrinę nervų sistemą, ypačingai galvos smegenyse ir nugaros smegenyse esančias nervines skaidulas. Sergant IS, imuninė sistema (organizmo apsauginė sistema) funkcionuoja neteisingai, žaloja aplink nervines ląsteles esantį apsauginį dangalą (vadinamą mielino apvalkalu) ir sukelia uždegimą. Pažeidus mielino apvalkalą sutrinka įprasta nervų veikla.

IS simptomai priklauso nuo to, kuri centrinės nervų sistemos dalis pažeidžiama, taigi gali pasireikšti vaikščiojimo ir pusiausvyros sutrikimų, raumenų silpnumas, tirpimo pojūtis, dvejinimasis ar neryškus matymas, sutrikusi koordinacija ir šlapinimosi sutrikimų.

- **Recidyvuojančiomis IS formomis sergantiems pacientams** pasireiškia pasikartojančių ligos simptomų atkryčių (recidyvų). Tuomet ligos simptomų gali pasireikšti greitai per kelias valandas arba jie vystosi lėtai per keletą dienų. Tarp atkryčių ligos simptomai visiškai išnyksta arba palengvėja, tačiau pažeidų gali vis kauptis ir tai gali sukelti nuolatinę negalią.
- **Pirminė progresuojančia IS sergantiems pacientams** pasireiškiantys simptomai paprastai nuo ligos pradžios palaipsniui vis blogėja.

## Kaip Ocrevus veikia?

Ocrevus prisijungia prie specifinių B ląstelių; tai yra tam tikro tipo baltosios kraujo ląstelės, kurios dalyvauja imuninės sistemos veikloje ir yra svarbios vystantis IS. Ocrevus tikslingai veikia ir pašalina šias specifines B ląsteles. Dėl to sumažėja uždegimas bei mielino apvalkalo pažeidimas, mažėja tikimybė pasireikšti ligos recidyvui ir sulėtėja Jūsų ligos progresavimas.

- **Recidyvuojančiomis IS (RIS) formomis sergantiems pacientams** Ocrevus padeda reikšmingai sumažinti ligos atkryčių (recidyvų) skaičių ir reikšmingai sulėtinti ligos progresavimą. Vartojant Ocrevus taip pat reikšmingai padidėja tikimybė, kad pacientui nebus nustatoma jokių ligos aktyvumo požymių (galvos smegenų pažeidimų, recidyvų ir negalios progresavimo).
- **Pirmine progresuojančia IS (PPIS) sergantiems pacientams** Ocrevus padeda sulėtinti ligos progresavimą ir ėjimo greičio blogėjimą.

## 2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Ocrevus

### Ocrevus Jums skirti negalima:

- jeigu yra alergija okrelizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu šiuo metu sergate infekcine liga;
- jeigu kas nors Jums yra sakęs, kad ryškiai sutrikusi Jūsų imuninės sistemos veikla;
- jeigu sergate vėžiu.

Jeigu nesate tikri dėl šių sąlygų, prieš Jums paskiriant Ocrevus pasitarkite su gydytoju.

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

**Pasitarkite su gydytoju prieš Jums paskiriant Ocrevus**, jeigu Jums tinka bet kuri iš toliau nurodytų sąlygų. Gydytojas gali nuspręsti atidėti Jūsų gydymo Ocrevus pradžia arba gali nuspręsti, jog Jums negalima skirti Ocrevus, jeigu:

- sergate **infekcine liga**. Prieš paskirdamas Jums Ocrevus gydytojas nurodys palaukti, kol infekcija visiškai praeis;
- kada nors anksčiau sirgote **hepatitu B** arba Jūs esate hepatito B viruso nešiotoju. Tai svarbu dėl to, kad į Ocrevus panašių vaistų vartojimas gali sukelti pakartotinį hepatito B viruso suaktyvėjimą. Prieš paskirdamas gydymą Ocrevus gydytojas patikrins, ar Jums nėra hepatito B infekcijos pasireiškimo rizikos. Pacientai, kurie anksčiau sirgo hepatitu B arba kurie yra hepatito B viruso nešiotojais, turės atlikti kraujo tyrimus, ir jų būklę gydytojas stebės dėl hepatito B infekcijos pasireiškimo požymių;
- sergate **vėžiu** arba sirgote vėžiu anksčiau. Gydytojas gali nuspręsti atidėti Jūsų gydymo Ocrevus pradžia.

### Poveikis imuninei sistemai

- **Ligos, kurios pažeidžia Jūsų imuninę sistemą:** jeigu sergate kita liga, kuri pažeidžia imuninę sistemą. Tokiu atveju Jums galbūt negalima vartoti Ocrevus.
- **Vaistai, kurie slopina Jūsų imuninę sistemą:** jeigu anksčiau vartojote, šiuo metu vartojate ar planuojate vartoti vaistų, kurie slopina imuninės sistemos veiklą, pavyzdžiui, chemoterapijos preparatų, imunosupresantų ar kitų IS gydyti skiriamų vaistų. Gydytojas gali nuspręsti atidėti Jūsų gydymo Ocrevus pradžia arba gali paprašyti nutraukti šių vaistų vartojimą prieš Jums paskiriant Ocrevus. Daugiau informacijos patiekama toliau poskyryje „Kiti vaistai ir Ocrevus“.

### Su infuzija susijusios reakcijos

- Su infuzija susijusios reakcijos yra dažniausias šalutinis Ocrevus sukeliamas poveikis.
- **Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireiškia bet kokia su infuzija susijusi reakcija** (su infuzija susijusių reakcijų sąrašas nurodytas 4 skyriuje). Su infuzija susijusių reakcijų gali pasireikšti infuzijos metu ar iki 24 valandų po infuzijos pabaigos.
- Siekiant sumažinti su infuzija susijusių reakcijų pasireiškimo riziką, gydytojas prieš kiekvieną Ocrevus infuziją paskirs kitų vaistų (žr. 3 skyrių) ir atidžiai stebės Jūsų būklę infuzijos metu ir dar bent vieną valandą po infuzijos pabaigos.

### Infekcijos

- Pasitarkite su gydytoju prieš Jums paskiriant Ocrevus, jeigu manote, jog sergate infekcine liga. Prieš paskirdamas Ocrevus gydytojas palauks, kol infekcija visiškai išnyks.
- Vartodami Ocrevus galite lengviau užsikrėsti infekcinėmis ligomis. Taip yra todėl, kad imuninės ląstelės, kurias veikia Ocrevus, taip pat padeda kovoti su infekcijomis.
- Prieš pradėdant gydymą Ocrevus ir prieš skiriant kitas vaisto infuzijas, gydytojas gali Jums nurodyti atlikti kraujo tyrimus, kad galėtų ištirti Jūsų imuninės sistemos veiklą, kadangi ryškiai sutrikus imuninės sistemos veiklai galite dažniau sirgti infekcinėmis ligomis.
- Jeigu Ocrevus Jums skiriamas dėl to, kad sergate pirmine progresuojančia išsėtine skleroze, ir kartu Jums yra apsunkintas rijimas, Ocrevus vartojimas gali didinti sunkaus plaučių uždegimo pasireiškimo riziką.
- **Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu gydymo Ocrevus metu ar jį baigus Jums pasireiškė bet kurių iš toliau nurodytų infekcijos požymių:**
  - karščiavimas arba šaltkrėtis;
  - kosulys, kuris nepraeina;
  - *herpes* infekcija (pavyzdžiui, lūpų pūslelinė, juostinė pūslelinė ar lytinių organų pūslelinė).
- **Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu manote, kad Jūsų IS pablogėjo arba jeigu pastebėtumėte bet kokių naujų simptomų.** Tai svarbu dėl to, kad labai retai gali pasireikšti gyvybei pavojų lemianti galvos smegenų infekcija, vadinama progresuojančiąja daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL), kurios sukeliama simptomai yra panašūs į IS simptomus. PDL atvejų gali pasireikšti pacientams, kurie vartoja Ocrevus.
- **Pasakykite savo partneriui ar globėjui,** kad Jums skiriamas gydymas Ocrevus. Jie gali pastebėti PDL simptomų, kurių patys nepastebite, pavyzdžiui, atminties spragas, apsunkintą mąstymą, apsunkintą vaikščiojimą, regėjimo lauko netekimą, Jūsų kalbėjimo pobūdžio pokyčius, ir kuriuos gali reikėti ištirti gydytojui.

### Skiepijimas vakcinomis

- Pasakykite gydytojui, jeigu Jums neseniai buvo skirta bet kokia vakcina arba jeigu ketinate ją skiepytis artimiausioje ateityje.
- Kol Jums skiriamas gydymas Ocrevus, Jums negalima skirti gyvųjų ar gyvųjų susilpnintų vakcinų (pavyzdžiui, BCG skiepijimas nuo tuberkuliozės ar vakcinų nuo geltonosios karštinės).
- Jūsų gydytojas gali rekomenduoti Jums pasiskiepyti sezonine gripo vakcina.
- Gydytojas prieš Jums paskirdamas gydymą Ocrevus patikrins, ar Jus reikia skiepyti kokia nors vakcina. Bet kokia vakcina turi būti paskirta likus bent 6 savaitėms iki gydymo Ocrevus pradžios.

### **Vaikams ir paaugliams**

Ocrevus nėra skirtas vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų amžiaus paaugliams. Taip yra dėl to, kad vaisto poveikis šios amžiaus grupės pacientams dar neištirtas.

## Kiti vaistai ir Ocrevus

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Ypatingai svarbu, kad gydytojui pasakytumėte, jeigu:

- kada nors anksčiau vartojote, šiuo metu vartojate ar ketinate vartoti **vaistų, kurie slopina imuninės sistemos veiklą**, pavyzdžiui, chemoterapijos preparatų, imunosupresantų ar kitų IS gydyti skiriamų vaistų. Šių vaistų, vartojamų kartu su Ocrevus, poveikis imuninei sistemai gali būti per stiprus. Gydytojas gali nuspręsti atidėti Jūsų gydymo Ocrevus pradžia arba gali paprašyti nutraukti šių vaistų vartojimą prieš Jums paskiriant Ocrevus;
- vartojate **padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti skiriamų vaistų**. Tai svarbu dėl to, kad vartojant Ocrevus gali sumažėti kraujospūdis. Gydytojas gali nurodyti nutraukti šių padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti skiriamų vaistų vartojimą likus 12 valandų iki kiekvienos Ocrevus infuzijos.

Jeigu Jums tinka bet kuri iš anksčiau išvardytų sąlygų (arba nesate dėl to tikri), prieš Jums paskiriant Ocrevus pasitarkite su gydytoju.

## Nėštumas

- Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Tai svarbu dėl to, kad Ocrevus gali prasiskverbti pro placentą ir paveikti Jūsų kūdikį.
- Nevartokite Ocrevus nėštumo metu, nebent tai aptarėte su gydytoju. Gydytojas apsvarstys Ocrevus vartojimo naudą Jums ir galimą riziką Jūsų kūdikiui.
- Prieš skiepydami savo kūdikį pasitarkite su gydytoju.

## Kontracepcijos priemonės moterims

Pastoti galinčios moterys privalo naudoti kontracepcijos priemones:

- gydymo Ocrevus metu ir
- dar 12 mėnesių po paskutiniosios Ocrevus infuzijos.

## Žindymo laikotarpis

Gydymo Ocrevus metu nežindykite kūdikio. Tai svarbu dėl to, kad Ocrevus gali išsiskirti į motinos pieną.

## Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nėra žinoma, ar Ocrevus gali įtakoti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti įrankius ar mechanizmus. Gydytojas Jums pasakys, ar IS gali įtakoti Jūsų gebėjimą saugiai vairuoti ir valdyti įrankius ar mechanizmus.

## Ocrevus sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) **natrio**, t. y., jis beveik neturi reikšmės.

## 3. Kaip skiriamas Ocrevus

Ocrevus Jums suleis gydytojas arba slaugytojas, kurie turi tokio gydymo skyrimo patirties. Šio vaisto leidimo metu jie atidžiai stebės Jūsų būklę. Tai reikalinga dėl to, kad Jums gali pasireikšti kokių nors šalutinių reiškinių. Ocrevus visada bus leidžiamas lašinės infuzijos į veną būdu.

## **Vaistai, kurie Jums bus paskirti prieš Ocrevus infuziją**

Prieš Jums pradėdant skirti Ocrevus, Jums bus paskirti kiti vaistai, siekiant apsaugoti nuo galimo šalutinio poveikio, pavyzdžiui, su infuzija susijusių reakcijų, pasireiškimo ar sumažinti jo simptomus (informacija apie su infuzija susijusias reakcijas pateikiama 2 ir 4 skyriuose).

Prieš kiekvieną infuziją Jums bus paskirta kortikosteroido ir antihistamininio preparato, taip pat Jums gali būti paskirta karščiavimą malšinančių vaistų.

## **Kokia Ocrevus dozė ir kaip dažnai ji bus skiriama**

Jums bus paskirta bendroji 600 mg Ocrevus dozė kas 6 mėnesius.

- Pirmoji 600 mg Ocrevus dozė bus skiriama kaip dvi atskiros infuzijos (kiekviena po 300 mg dozę), lašinant 2 savaitių intervalu. Kiekviena infuzija truks maždaug 2 valandas ir 30 minučių.
- Kitos 600 mg Ocrevus dozės bus skiriamos kaip viena infuzija. Priklausomai nuo kitos dozės infuzijos greičio, kiekviena infuzija truks arba maždaug 3 valandas ir 30 minučių, arba 2 valandas.

## **Kaip skiriamas Ocrevus**

- Ocrevus Jums paskirs gydytojas arba slaugytojas. Vaistas bus skiriamas lašinės infuzijos į veną būdu (intraveninės infuzijos arba IV infuzijos būdu).
- Jūsų būklė bus atidžiai stebima Ocrevus infuzijos metu ir dar bent 1 valandą po infuzijos pabaigos. Tai svarbu dėl to, kad Jums gali pasireikšti kokių nors šalutinių reiškinių, pavyzdžiui, su infuzija susijusių reakcijų. Jeigu Jums pasireikštų su infuzija susijusių reakcijų, priklausomai nuo jų sunkumo, infuzijos greitis gali būti sumažintas arba infuzija gali būti laikinai ar visam laikui nutraukta (informacija apie su infuzija susijusias reakcijas pateikiama 2 ir 4 skyriuose).

## **Ką daryti praleidus Ocrevus infuziją?**

- Jeigu praleisite Ocrevus infuziją, kreipkitės į gydytoją, kad jis paskirtų infuziją kaip galima greičiau. Nelaukite, kol ateis laikas kitai planuotai infuzijai.
- Norint, kad pasireikštų kuo veiksmingesnis Ocrevus poveikis, svarbu, jog kiekviena infuzija Jums būtų paskirta laiku.

## **Nustojus vartoti Ocrevus**

- Svarbu tęsti gydymą tiek laiko, kiek Jūs ir gydytojas manote, jog jis Jums padeda.
- Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti susiję su sumažėjusiu B ląstelių skaičiumi. Nutraukus gydymą Ocrevus, Jums vis tiek gali pasireikšti šalutinių reiškinių, kol B ląstelių skaičius vėl netaps normaliu. B ląstelių skaičius Jūsų kraujyje laipsniškai didės iki normalių reikšmių. Tai gali užtrukti nuo šešių mėnesių iki dvejų su puse metų, o retais atvejais gali trukti ir keletą metų.
- Prieš pradėdami vartoti bet kokių kitų vaistų, pasakykite gydytojui, kada Jums buvo skirta paskutinioji Ocrevus infuzija.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Vartojant Ocrevus nustatyta toliau išvardytų šalutinių reiškinių.



## Sunkus šalutinis poveikis

### Su infuzija susijusios reakcijos

- Su infuzija susijusios reakcijos yra dažniausias šalutinis gydymo Ocrevus poveikis (labai dažnas: gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių). Daugeliu atvejų šios reakcijos yra nesunkios, tačiau kai kada gali pasireikšti ir sunkių reakcijų.
- **Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu infuzijos metu arba per 24 valandas po infuzijos pabaigos Jums pasireikštų bet kurių su infuzija susijusios reakcijos požymių ar simptomų.** Simptomai gali būti tokie (tačiau neapsiribojant tik toliau išvardytais):
  - odos niežėjimas;
  - bėrimas;
  - dilgėlinė;
  - odos paraudimas;
  - gerklės sudirginimas ar skausmas;
  - dusulys;
  - gerklės patinimas;
  - karščio pylimas;
  - sumažėjęs kraujospūdis;
  - karščiavimas;
  - nuovargio jausmas;
  - galvos skausmas;
  - svaigulio pojūtis;
  - šleikštulys (pykinimas);
  - pagreitėjęs širdies susitraukimų ritmas.
- Jeigu Jums pasireiškia su infuzija susijusi reakcija, Jums bus paskirta ją gydančių vaistų ir infuzija gali būti sulėtinta arba nutraukta. Reakcijai pasibaigus, infuzija gali būti tęsiama. Jeigu pasireikštų gyvybei pavojų lemianti su infuzija susijusi reakcija, gydytojas visam laikui nutrauks Jūsų gydymą Ocrevus.

### Infekcijos

- Vartodami Ocrevus galite lengviau susirgti infekcinėmis ligomis. IS sirgusiems ir Ocrevus vartojusiems pacientams nustatyta toliau išvardytų infekcijų.
  - **Labai dažnos** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):
    - gerklės skausmas ir sloga (viršutinių kvėpavimo takų infekcija);
    - gripas.
  - **Dažnos** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):
    - sinusų infekcija;
    - bronchitas (bronchus sudarančių takų uždegimas);
    - *herpes* infekcija (lūpų pūslelinė ar juostinė pūslelinė);
    - skrandžio ir žarnyno infekcija (gastroenteritas);
    - kvėpavimo takų infekcija;
    - virusinė infekcija;
    - odos infekcija (celiulitas).

Kai kurios infekcijos gali būti sunkios.

- **Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireikštų bet kurių iš toliau išvardytų infekcijos požymių:**
  - karščiavimas ar šaltkrėtis;
  - kosulys, kuris nepraeina;
  - *herpes* infekcija (pavyzdžiui, lūpų pūslelinė, juostinė pūslelinė ar lytinių organų pūslelinė).

## **Kitas šalutinis poveikis**

**Labai dažnas** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- specifinių baltymų (imunoglobulinų), kurie padeda kovoti su infekcijomis, kiekio sumažėjimas kraujyje.

**Dažnas** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- išskyros iš akies su akies niežėjimu, paraudimu ir patinimu (konjunktyvitas);
- kosulys;
- tirštų gleivių susidarymas nosies ertmėje, gerklėje ar krūtinės ląstoje;
- sumažėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių skaičius (neutropenija).

**Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas, kuris gali pasireikšti vėlai.

## **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Ocrevus**

Ocrevus laikys sveikatos priežiūros specialistai ligoninėje ar kitoje gydymo įstaigoje, laikydamiesi toliau išvardytų sąlygų:

- Šį vaistą reikia laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šį vaistą reikia laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Jo negalima užšaldyti. Flakonus reikia laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Prieš vartojant Ocrevus būtina praskiesti. Vaistą praskies sveikatos priežiūros specialistas.

Rekomenduojama, kad vaistas būtų vartojamas nedelsiant po praskiedimo. Jeigu paruoštas tirpalas tuoj pat nesuvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant atsako sveikatos priežiūros specialistas. Paprastai paruošto tirpalo negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C - 8 °C temperatūroje ir vėliau dar 8 valandas kambario temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Ocrevus sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra okrelizumabas. Kiekviename 10 ml flakone yra 300 mg okrelizumabo, jo koncentracija yra 30 mg/ml.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio acetatas trihidratas (žr. 2 skyriaus poskyrį „Ocrevus sudėtyje yra natrio“), ledinė acto rūgštis, trehalozė dihidratas, polisorbatas 20, injekcinis vanduo.

### **Ocrevus išvaizda ir kiekis pakuotėje**

- Ocrevus yra skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šviesiai rusvas skystis.
- Vaistas tiekiamas kaip koncentratas infuziniam tirpalui.

- Vaistas tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 1 arba 2 flakonai (flakonuose yra 10 ml koncentrato). Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **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.

#### **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: +385 1 4722 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy

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

**Sverige**

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products Ltd. (Ireland)

Tel: +44 (0) 1707 366000

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

## Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Papildoma informacija pateikiama PCS.

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

### Dozavimas

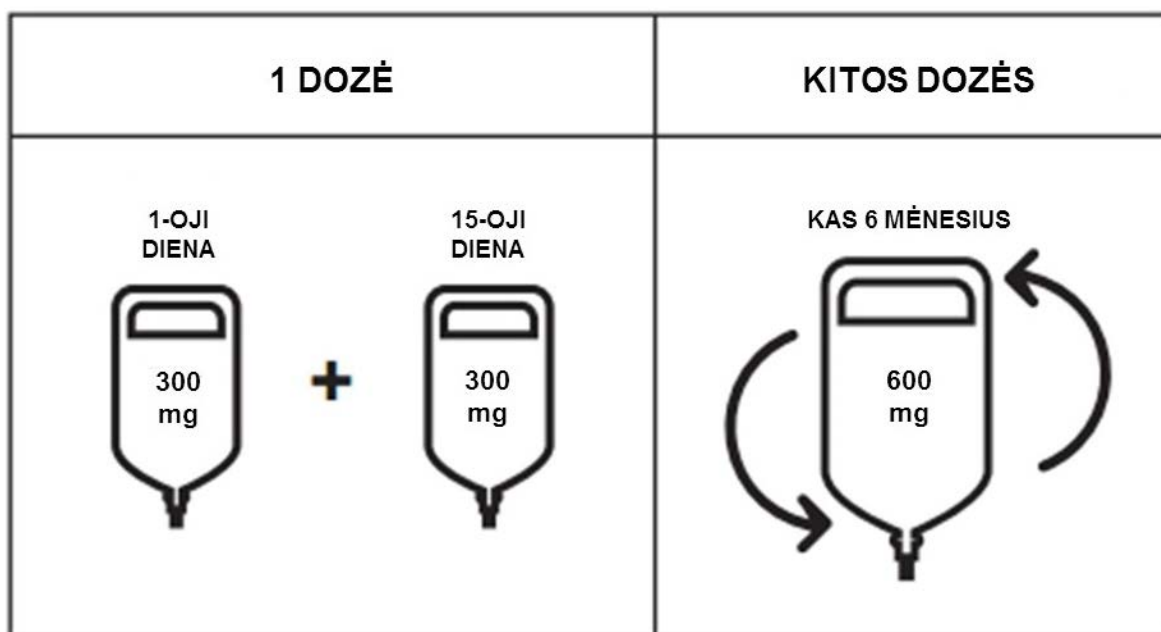
- Pradinė dozė

Pradinė 600 mg dozė skiriama kaip dvi atskiros intraveninės infuzijos: iš pradžių skiriama pirmoji 300 mg dozės infuzija, o vėliau po 2 savaičių skiriama antroji 300 mg dozės infuzija.

- Kitos dozės

Kitos vėlesnės okrelizumabo dozės skiriamos kaip vienkartinė 600 mg intraveninė infuzija kas 6 mėnesius (žr. 1 lentelę). Pirmoji iš vėlesnių 600 mg dozė turi būti skiriama praėjus šešiams mėnesiams nuo pradinės dozės pirmosios infuzijos. Tarp kiekvienos okrelizumabo dozės skyrimo turi būti išlaikytas mažiausiai 5 mėnesių trukmės intervalas.

### 1 pav. Ocrevus dozė ir vartojimo schema



### Pasireiškusių SISR valdymas prieš pradėdant infuziją

- Gydyimą turi pradėti ir stebėti patyręs sveikatos priežiūros specialistas, taip pat turi būti prieinamos atitinkamos medicininės pagalbos priemonės, skirtos sunkioms reakcijoms, pavyzdžiui, sunkioms su infuzija susijusioms reakcijoms (SISR), padidėjusio jautrumo reakcijoms ir (arba) anafilaksinėms reakcijoms, gydyti.
- Premedikacija siekiant išvengti SISR  
Siekiant sumažinti SISR pasireiškimo dažnį ir sunkumą, prieš kiekvieną okrelizumabo infuziją būtina skirti dvi toliau nurodytas premedikacijos priemones:

- 100 mg intraveninio metilprednizolono (arba ekvivalentiško preparato) maždaug 30 minučių prieš kiekvieną infuziją;
  - antihistamininio preparato maždaug 30-60 minučių prieš kiekvieną infuziją.
- Be to, galima apsvarstyti ir premedikacijos antipiretiku (pvz., paracetamoliu) skyrimą maždaug 30-60 minučių prieš kiekvieną infuziją.

- Infuzijų metu gali pasireikšti SISR simptomas hipotenzija. Todėl reikėtų apsvarstyti priešhipertenzinio gydymo nutraukimo galimybę likus 12 valandų prieš kiekvieną Ocrevus infuziją ir jų metu. Vaisto poveikis pacientams, kuriems buvo nustatytas stazinis širdies nepakankamumas (III ir IV funkcinų klasių pagal Niujorko širdies asociacijos klasifikaciją), nebuvo tirtas.

### **Skiedimo instrukcijos**

- Vaistinį preparatą turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas, naudodamas aseptinę techniką. Flakono negalima purtyti. Praskiesto infuzinio tirpalo paruošimui reikia naudoti sterilią adatą ir švirkštą.
- Vaistinis preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.
- Koncentrate gali būti smulkių permatomų ir (arba) šviesą atspindinčių dalelių, sukeliančių padidėjusį opalescavimą. Jeigu pastebima, jog pakitusi koncentrato spalva arba jame yra kitokių dalelių, koncentrato vartoti negalima.
- Vaistinį preparatą prieš vartojimą būtina praskiesti. Tirpalas intraveniniam vartojimui paruošiamas praskiedžiant koncentratą infuziniame maišelyje, kuriame yra izotoninio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo (300 mg/250 ml arba 600 mg/500 ml), iki galutinės okrelizumabo koncentracijos, kuri yra maždaug 1,2 mg/ml.
- Praskiestą infuzinį tirpalą būtina suleisti naudojant infuzinę sistemą su 0,2 mikrono ar 0,22 mikrono vidiniu filtru.
- Prieš pradėdant infuziją į veną infuzinio maišelio turinį būtina palaikyti kambario temperatūroje, kad būtų išvengta su infuzija susijusių reakcijų dėl per žemos temperatūros tirpalo skyrimo.

### **Vartojimo metodas**

- Praskiedus skiriama infuzijos į veną būdu naudojant atskirą infuzijos sistemą.
- Infuzijų negalima skirti suleidžiant tiesiai į veną ar boliusu.

## 1 lentelė. Ocrevus dozė ir vartojimo schema

		Okrelizumabo kiekis, kurį reikia paskirti	Nurodymai infuzijai
<b>Pradinė dozė (600 mg)</b> skiriama kaip 2 infuzijos	1-oji infuzija	300 mg 250 ml tūrio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infuziją pradėkite 30 ml/val. greičiu ir ją tęskite 30 minučių.</li> <li>• Kas 30 minučių greitį galima didinti po 30 ml/val. iki didžiausio 180 ml/val. greičio.</li> <li>• Kiekvieną infuziją reikia sulašinti per maždaug 2,5 val.</li> </ul>
	2-oji infuzija (po 2 savaitėjų)	300 mg 250 ml tūrio	
<b>Kitos dozės (600 mg)</b> skiriamos kaip vienkartinė infuzija kas 6 mėnesius	1-asis pasirinkimas	600 mg 500 ml tūrio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infuziją pradėkite 40 ml/val. greičiu ir ją tęskite 30 minučių.</li> <li>• Kas 30 minučių greitį galima didinti po 40 ml/val. iki didžiausio 200 ml/val. greičio.</li> <li>• Kiekvieną infuziją reikia sulašinti per maždaug 3,5 val.</li> </ul>
	Maždaug 3,5 valandos trukmės infuzija		
	ARBA		
	2-asis pasirinkimas	600 mg 500 ml tūrio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infuziją pradėkite 100 ml/val. greičiu ir ją tęskite 15 pirmųjų minučių.</li> <li>• Kitas 15 minučių infuzijos greitį padidinkite iki 200 ml/val. greičio.</li> <li>• Kitas 30 minučių infuzijos greitį padidinkite iki 250 ml/val. greičio.</li> <li>• Likusias 60 minučių infuzijos greitį padidinkite iki 300 ml/val. greičio.</li> <li>• Kiekvieną infuziją reikia sulašinti per maždaug 2 val.</li> </ul>
	Maždaug 2 valandų trukmės infuzija		

### Pasireiškusių SISR valdymas infuzijos metu ir po jos

Pacientų būklę reikia stebėti infuzijos metu ir dar bent vieną valandą po infuzijos pabaigos.

#### **Infuzijos metu**

- Infuzijos koregavimas pasireiškus SISR

Bet kurios infuzijos metu pasireiškus SISR, reikia vadovautis toliau pateikiamais infuzijos koregavimo nurodymais.

#### Pavojų gyvybei lemiančios SISR

Jeigu infuzijos metu pasireiškia pavojų gyvybei lemiančios ar negalią sukeliančios SISR požymių, pavyzdžiui, ūminė padidėjusio jautrumo reakcija ar ūminis respiracinio distreso sindromas, reikia nedelsiant nutraukti infuziją ir pacientui skirti tinkamą gydymą. Šiems pacientams infuziją būtina visam laikui nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

### Sunkios SISR

Jeigu pacientui pasireiškia sunki SISR (pavyzdžiui, dusulys) arba karščio pylimo, karščiavimo ir gerklės skausmo simptomų derinys, reikia nedelsiant nutraukti infuziją ir pacientui skirti simptominių gydymą. Infuziją galima vėl atnaujinti tik po to, kai visi simptomai išnyko. Pradinis atnaujintos infuzijos greitis turi būti lygus pusei greičio, nustatyto tuomet, kai infuzijos metu pasireiškė reakcija. Vėliau kitų naujai skiriamų infuzijų koreguoti nereikia, nebent pacientui vėl pasireiškia SISR.

### Nesunkios ar vidutinio sunkumo SISR

Jeigu pacientui pasireiškia nesunki ar vidutinio sunkumo SISR (pvz., galvos skausmas), infuzijos greitį reikia sumažinti per pusę, lyginant su infuzijos greičiu, nustatytu tuomet, kai pasireiškė reiškinys. Infuziją reikia tęsti šiuo mažesniu greičiu bent 30 minučių. Jei vaistas gerai toleruojamas, infuzijos greitį galima padidinti iki pradinio pacientui skirtos infuzijos greičio. Vėliau kitų naujai skiriamų infuzijų koreguoti nereikia, nebent pacientui vėl pasireiškia SISR.

- Pacientams, kuriems pasireiškia sunkių kvėpavimo sutrikimo simptomų, pavyzdžiui, bronchų spazmas ar astmos paūmėjimas, būtina nedelsiant nutraukti infuziją ir daugiau vaisto nebeskirti. Paskyrus simptominių gydymą, reikia stebėti paciento būklę, kol kvėpavimo sutrikimo simptomai visiškai išnyks, kadangi po pirminio klinikinių simptomų palengvėjimo jie gali vėl pasunkėti.
- Padidėjusio jautrumo reakcijas gali būti sunku atskirti nuo SISR remiantis vien jų simptomais. Jeigu infuzijos metu įtariamas padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškimas, infuziją būtina nedelsiant nutraukti ir daugiau vaisto nebeskirti.

### **Po infuzijos**

- Pacientų būklę reikia stebėti mažiausiai vieną valandą po infuzijos pabaigos dėl bet kurių SISR simptomų pasireiškimo.
- Gydytojai turėtų įspėti pacientus, kad SISR gali pasireikšti 24 valandas po infuzijos.

### **Tinkamumo laikas**

#### Neatidarytas flakonas

2 metai

#### Praskiestas tirpalas intraveninei infuzijai

- Nustatyta, kad paruoštas tirpalas fiziškai ir chemiškai išlieka stabilus 24 valandas, laikant 2 °C - 8 °C temperatūroje, ir vėliau dar 8 valandas, laikant kambario temperatūroje.
- Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą infuzinį tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu paruoštas tirpalas tuoj pat nesuvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas. Paprastai paruošto tirpalo negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C - 8 °C temperatūroje ir vėliau dar 8 valandas kambario temperatūroje, nebent tirpalas buvo praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.
- Jeigu intraveninės infuzijos negalima pabaigti tą pačią dieną, likusį tirpalą reikia išmesti.