

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ocrevus 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 300 mg okrelizumaba (*ocrelizumab*) 10 ml šķīduma, kas atbilst 30 mg/ml koncentrācijai. Pēc atšķaidīšanas zāļu gala koncentrācija ir aptuveni 1,2 mg/ml.

Okrelizumabs ir rekombinanta, humanizēta anti-CD20 monoklonāla antivielas, kas sintezēta Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši brūns šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ocrevus indicēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar recidivējošām multiplās sklerozes (RMS) formām, kuriem ir aktīva slimība saskaņā ar klīniskajiem vai vizuālās izmeklēšanas parametriem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ocrevus indicēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar agrīnu primāri progresējošu multiplo sklerozi (PPMS), ko nosaka slimības ilgums un invaliditātes pakāpe, kā arī ar iekaisīgiem procesiem raksturīgiem vizuālās izmeklēšanas parametriem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ocrevus terapija jāsāk un jāuzrauga ārstam speciālistam, kuram ir pieredze neiroloģisku stāvokļu diagnostikā un ārstēšanā un kuram pieejams atbilstošs medicīniskais aprīkojums smagu reakciju, piemēram, smagu ar infūzijām saistīto reakciju (*infusion-related reactions*, IRR), kontrolei.

Premedikācija ar infūziju saistīto reakciju gadījumā

IRR sastopamības un smaguma mazināšanai pirms katras Ocrevus infūzijas jāveic premedikācija ar šādām divām zālēm (papildu pasākumus IRR novēršanai skatīt "Ar infūziju saistītas reakcijas"

4.4. apakšpunktā):

- 100 mg metilprednizolona (vai līdzvērtīgu zāļu) intravenozi, aptuveni 30 minūtes pirms katras Ocrevus infūzijas;
- antihistamīna līdzeklis aptuveni 30–60 minūtes pirms katras Ocrevus infūzijas.

Papildus var apsvērt arī premedikāciju ar pretvīrusa līdzekli, piemēram, paracetamolu, aptuveni 30–60 minūtes pirms katras Ocrevus infūzijas.

Devas:

Sākotnējā deva

Sākotnējā 600 mg deva jāievada divu atsevišķu intravenozu infūziju veidā; pirmās infūzijas laikā jāievada 300 mg deva, un pēc divām nedēļām infūzijas veidā jāievada vēl viena 300 mg deva (1. tabula).

Nākamās devas

Nākamās Ocrevus devas jāievada ik pēc sešiem mēnešiem vienas 600 mg devas intravenozas infūzijas veidā (skatīt 1. tabulu). Pirmā no nākamajām 600 mg devām jāievada sešus mēnešus pēc sākotnējās devas pirmās infūzijas. Starp visām Ocrevus devām jābūt vismaz piecu mēnešu starplaikam.

Infūzijas pielāgošana IRR gadījumā

Ja jebkuras infūzijas laikā rodas IRR, skatīt tālāk sniegtos norādījumus par infūzijas pielāgošanu. Papildinformācija par IRR ir sniegta 4.4. apakšpunktā.

Dzīvībai bīstamas IRR

Ja infūzijas laikā rodas dzīvībai bīstamas vai invaliditāti izraisošas IRR pazīmes, piemēram, akūta paaugstinātas jutības reakcija vai akūts respiratorā distresa sindroms, infūzija nekavējoties jāpārtrauc, un pacients atbilstoši jāārstē. Šādiem pacientiem Ocrevus lietošana pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Smagas IRR

Ja pacientam rodas smaga IRR (piemēram, aizdusa) vai ja vienlaicīgi ir tādi simptomi kā karstuma viļņi, drudzis un sāpes kaklā, infūzija nekavējoties jāpārtrauc, un pacients jāārstē simptomātiski. Infūziju drīkst atsākt tikai tad, kad ir izzuduši visi simptomi. Atsākot infūziju, tās ātrumam jābūt pusei no tā, kas izmantots reakcijas rašanās brīdī. Nākamo jauno infūziju laikā to ātrums nav jāpielāgo, ja vien pacientam nerodas IRR.

Viegla līdz vidēji smagas IRR

Ja pacientam rodas viegla līdz vidēji smaga IRR, piemēram, galvassāpes, infūzijas ātrums jāsamazina līdz pusei no tā, kas izmantots reakcijas rašanās brīdī. Šāds samazināts ātrums jāaglabā vismaz 30 minūtes. Ja panesamība ir laba, vēlāk to var palielināt līdz pacientam izmantotajam sākotnējam infūzijas ātrumam. Nākamo jauno infūziju laikā to ātrums nav jāpielāgo, ja vien pacientam nerodas IRR.

Devas pielāgošana ārstēšanas laikā

Iepriekš minētajos piemēros par ievadīšanas pārtraukšanu vai palēnināšanu (vieglu/vidēji smagu un smagu IRR gadījumā) izmainīsies infūzijas ātrums un palielināsies infūzijas kopējais ilgums, taču kopējā deva nemainīsies.

Ocrevus devas samazināšana nav ieteicama.

Atliktas vai izlaistas devas

Ja ir izlaista Ocrevus infūzija, tā jāievada pēc iespējas drīzāk, negaidot līdz nākamajai plānotajai devai. Starp Ocrevus devām jābūt sešus mēnešus (vismaz 5 mēnešus) ilgam ārstēšanas pārtraukumam (skatīt 1. tabulu).

Īpašas pacientu grupas

Par 55 gadiem vecāki pieaugušie un gados vecāki pacienti

Pamatojoties uz pieejamajiem ierobežotajiem datiem (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu), par 55 gadiem vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Šobrīd notiekošajos klīniskajos pētījumos iekļautie pacienti turpina saņemt 600 mg okrelizumaba ik pēc sešiem mēnešiem arī pēc tam, kad viņi sasniedz 55 gadu un lielāku vecumu.

Nieru darbības traucējumi

Ocrevus drošums un efektivitāte pacientiem ar nieru darbības traucējumiem formāli nav pētīta. Klīniskajos pētījumos ir bijuši iekļauti pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem. Nav pieredzes par pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem. Ocrevus ir monoklonāla antivielā, un tās klīrensu nodrošina katabolisms (t.i., sadalīšanās par peptīdiem un aminoskābēm), tādēļ nav paredzams, ka pacientiem ar nieru darbības traucējumiem būtu jāmaina deva (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Ocrevus drošums un efektivitāte pacientiem ar aknu darbības traucējumiem formāli nav pētīta. Klīniskajos pētījumos ir bijuši iekļauti pacienti ar viegliem aknu darbības traucējumiem. Nav pieredzes par pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem. Ocrevus ir monoklonāla antivielā, un tās klīrensu nodrošina katabolisms, nevis metabolisms aknās, tādēļ nav paredzams, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem būtu jāmaina deva (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Ocrevus drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem līdz šim nav pierādīti. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Ocrevus pēc atšķaidīšanas jāievada intravenozas infūzijas veidā, izmantojot šim nolūkam paredzētu sistēmu. Ocrevus infūzijas nedrīkst ievadīt straujas intravenozas vai bolus injekcijas veidā.

1. tabula. Ocrevus devas un lietošanas shēma

		Ievadāmā Ocrevus deva	Norādījumi par infūziju
Sākotnējā deva (600 mg) sadalīta divām infūzijām	1. infūzija	300 mg 250 ml šķīduma	<ul style="list-style-type: none"> • Infūzija jāuzsāk, 30 minūtes ievadot ar ātrumu 30 ml/stundā • Pēc tam ātrumu ik pēc 30 minūtēm var palielināt par 30 ml/stundā, līdz maksimālajam ātrumam – 180 ml/stundā • Katra infūzija jāievada aptuveni 2,5 stundās
	2. infūzija (pēc divām nedēļām)	300 mg 250 ml šķīduma	
Nākamās devas (600 mg) ik pēc sešiem mēnešiem	Viena infūzija	600 mg 500 ml šķīduma	<ul style="list-style-type: none"> • Infūzija jāuzsāk, 30 minūtes ievadot ar ātrumu 40 ml/stundā • Pēc tam ātrumu ik pēc 30 minūtēm var palielināt par 40 ml/stundā, līdz maksimālajam ātrumam – 200 ml/stundā • Katra infūzija jāievada aptuveni 3,5 stundās

Ocrevus šķīdumi intravenozām infūzijām tiek pagatavoti infūzijas maisā atšķaidot ar 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu, lai galīgā koncentrācija būtu aptuveni 1,2 mg/ml. Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Infūzijas laikā un vismaz vienu stundu pēc tās pacienti rūpīgi jāuzrauga (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

- Pašlaik aktīva infekcija (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- Pacienti ar smagiem imūnās sistēmas darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- Diagnosticēti aktīvi ļaundabīgi audzēji (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ar infūziju saistītas reakcijas (IRR)

Ocrevus var izraisīt IRR, un tās var būt saistītas ar citokīnu un/vai citu ķīmisko mediatoru atbrīvošanos.

IRR simptomi var rasties jebkuras infūzijas laikā, tomēr biežāk ir ziņots par simptomiem pirmās infūzijas laikā. IRR var rasties 24 stundu laikā pēc infūzijas. Šīs reakcijas var izpausties kā nieze, izsitumi, nātrene, apsārtums, rīkles kairinājums, sāpes mutē un rīklē, aizdusa, rīkles vai balsenes tūska, karstuma viļņi, hipotensija, pireksija, nespēks, galvassāpes, reibonis, slikta dūša un tahikardija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms infūzijas:

- smagu reakciju kontrole: jābūt pieejamiem piemērotiem līdzekļiem smagu reakciju, piemēram, nopietnu IRR, paaugstinātas jutības reakciju un/vai anafilaktisku reakciju kontrolei;
- hipotensija: kā IRR simptoms var rasties Ocrevus infūziju laikā, tādēļ jāapsver nepieciešamība 12 stundas pirms katras Ocrevus infūzijas un visu tās laiku atturēties no antihipertensīvu līdzekļu lietošanas. Pacienti, kuriem anamnēzē ir sastrēguma sirds mazspēja (III un IV klase pēc Ņujorkas Sirds asociācijas klasifikācijas), nav pētīti;
- premedikācija: IRR sastopamības un smaguma mazināšanai pacientiem jāsaņem premedikācija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Infūzijas laikā:

- ārstējot pacientus, kuriem rodas smagi ar plaušām saistīti simptomi, piemēram, bronhu spazmas vai astmas saasināšanās, jāveic šādi pasākumi:
 - infūzija nekavējoties un pilnīgi jāpārtrauc;
 - jāveic simptomātiska terapija;
 - pacienti ir jānovēro, līdz ir izzuduši ar plaušām saistītie simptomi, jo pēc klīnisko simptomu sākotnējās vājināšanās tie var atkal pastiprināties;
- paaugstinātu jutību var būt grūti atšķirt no IRR. Ja infūzijas laikā ir aizdomas par paaugstinātas jutības reakciju, infūzija nekavējoties un pilnīgi jāpārtrauc (skatīt tālāk, "Paaugstinātas jutības reakcijas").

Pēc infūzijas:

- ar Ocrevus ārstētie pacienti vismaz vienu stundu pēc infūzijas pabeigšanas jānovēro vai nerodas jebkādi IRR simptomi;
- ārstiem jābrīdina pacienti, ka IRR var rasties 24 stundu laikā pēc infūzijas.

Norādījumus par devām pacientiem, kuriem rodas IRR simptomi, skatīt 4.2. apakšpunktā.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Ir iespējama arī paaugstinātas jutības reakcija (akūta alerģiska reakcija uz zālēm). 1. tipa akūtas paaugstinātas jutības reakcijas (IgE pastarpinātas) var būt klīniski neatšķiramas no IRR simptomiem.

Paaugstinātas jutības reakcija var rasties jebkuras infūzijas laikā, tomēr pirmās infūzijas laikā tām parasti nevajadzētu rasties. Nākamo infūziju laikā novēroti simptomi, kas ir smagāki par iepriekš bijušajiem, vai jauni smagi simptomi var likt domāt par iespējamu paaugstinātas jutības reakciju. Nedrīkst ārstēt pacientus, kuriem ir diagnosticēta IgE pastarpināta paaugstināta jutība pret okrelizumabu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Infekcija

Ocrevus ievadīšana jāatliek pacientiem ar aktīvām infekcijām, kamēr tās nav izārstētas.

Pirms zāļu ievadīšanas ieteicams pārliecināties par pacienta imūnās sistēmas stāvokli, jo pacientus, kuriem ir smagi imūnās sistēmas darbības traucējumi (piemēram, limfopēnija, neitropēnija, hipogammaglobulinēmija) ar šīm zālēm ārstēt nedrīkst (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

Kopējais to pacientu īpatsvars, kuriem attīstījās nopietna infekcija, bija līdzīgs, kā lietojot salīdzinājuma zāles (skatīt 4.8. apakšpunktu). 4. (dzīvībai bīstamu) un 5. pakāpes (letālu) infekciju biežums visās terapijas grupās bija mazs, bet PPMS gadījumā Ocrevus lietotājiem bija lielāks gan dzīvībai bīstamu (1,6 %, salīdzinot ar 0,4 %), gan letālu (0,6 %, salīdzinot ar 0 %) infekciju biežums nekā placebo lietotājiem. Visas dzīvībai bīstamās infekcijas beidzās, nepārtraucot okrelizumaba lietošanu.

PPMS pacientiem ar apgrūtinātu rīšanu ir augstāks aspirācijas pneimonijas risks. Ocrevus terapija var vēl vairāk paaugstināt smagas pneimonijas risku šiem pacientiem. Ārstiem ir nevīlinošs jārikojas, ja pacientiem ir pneimonija.

Progresējoša multifokāla leukoencefalopātija (PML)

Nevar izslēgt PML risku, jo ar anti-CD20 antivielām vai citām MS terapijai paredzētām zālēm ārstētiem pacientiem, kā arī pacientiem ar saistītiem riska faktoriem, piemēram, pacientu populāciju, politerapiju vai imūnsupresantu lietošanu, ir novērota Džona Kaningema vīrusa (JCV) infekcija, kas izraisa PML.

Ārstiem jābūt modriem attiecībā pret PML agrīnajām pazīmēm un simptomiem, kas var izpausties kā jebkuras pirmreizējas neiroloģiskas pazīmes vai simptomi vai to saasināšanās, jo tie var būt līdzīgi MS slimībai.

Ja ir aizdomas par PML, Ocrevus lietošana uz laiku jāatliek. Jāapsver nepieciešamība veikt izmeklējumus, tajā skaitā magnētiskās rezonanses (MRI) skenēšanu, vēlams ar kontrastvielu (lai rezultātus salīdzinātu ar tiem, kas iegūti pirms ārstēšanas sākšanas), diagnozi apstiprinošu muguras smadzeņu šķidrums (MSS) testēšanu attiecībā uz Džona Kaningema (JC) vīrusa dezoksiribonukleīnskābes (DNS) klātbūtni un atkārtotu neiroloģisku izmeklēšanu. Ja apstiprinās PML diagnoze, terapija pilnīgi jāpārtrauc.

B hepatīta reaktivizēšanās

Pacientiem, kuri ārstēti ar citām anti-CD20 antivielām ir ziņots par B hepatīta vīrusa (HBV) reaktivāciju, kas dažos gadījumos ir izraisījusi zibensveida hepatītu, aknu mazspēju un nāvi.

Pirms Ocrevus terapijas sākšanas visi pacienti jāpakļauj skrīningam attiecībā uz HBV saskaņā ar vietējām vadlīnijām. Ar Ocrevus nedrīkst ārstēt pacientus, kuriem ir aktīva HBV infekcija (t. i., aktīva infekcija, ko apstiprinājuši pozitīvi HBsAg un HB testu rezultāti). Seroloģiski pozitīviem pacientiem (t. i., negatīviem attiecībā uz HBsAg un pozitīviem uz HBV kodola antivielām (HBcAb+), HBV nēsātājiem (pozitīviem uz virsmas antigēnu, HBsAg+) pirms terapijas sākšanas jākonsultējas ar aknu slimību speciālistiem, un šādi pacienti ir jānovēro un jāārstē saskaņā ar vietējiem medicīniskiem B hepatīta reaktivizēšanās profilakses standartiem.

Ļaundabīgi jaunveidojumi

Klīniskajos pētījumos ar okrelizumabu ārstētiem pacientiem novēroja palielinātu ļaundabīgu jaunveidojumu (tai skaitā krūts vēža) gadījumu skaitu, salīdzinot ar kontrolgrupām. Tomēr to sastopamība iekļaujas MS pacientu populācijā paredzamajā sastopamības fona intervālā.

Individuālā ieguvuma/riska attiecība ir jāapsver pacientiem ar zināmiem ļaundabīgo jaunveidojumu riska faktoriem, kā arī pacientiem, kuri tiek aktīvi novēroti attiecībā uz ļaundabīgo jaunveidojumu

recidīviem. Pacientus ar diagnosticētiem aktīviem ļaundabīgiem jaunveidojumiem nedrīkst ārstēt ar Ocrevus (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacienti ir jāveic krūts vēža standarta skrīnings saskaņā ar vietējām vadlīnijām. Informāciju par nepētītajām populācijām skatīt 4.2. apakšpunktā.

Klīnisko pētījumu kontrolētajā periodā ne-melanomas ādas vēžu sastopamība bija maza, un abas terapijas grupas viena no otras neatšķīrās. Sastopamības palielināšanos novēroja laikā no 3. līdz 4. terapijas gadam bazālo šūnu karcinomas dēļ, bet tā netika novērota turpmākajos gados. Sastopamība nepārsniedz fona rādītāju MS populācijā.

Pacientu ar smagiem imūnās sistēmas darbības traucējumiem ārstēšana

Pacientus ar smagiem imūnās sistēmas darbības traucējumiem nedrīkst ārstēt, līdz traucējumi nav izzuduši (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ārstējot citus autoimūnus stāvokļus, Ocrevus lietošana vienlaicīgi ar imūnsupresīvām zālēm (piemēram, ilgstoši lietotiem kortikosteroīdiem, nebioloģiskas un bioloģiskas izcelsmes slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem [*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARDs], mikofenolāta mofetilu, ciklofosfamīdu vai azatioprīnu) ir palielinājusi nopietnu infekciju, tai skaitā oportūnistisku infekciju, sastopamību. Izņemot citas infekcijas, ir novērota arī netipiska pneimonija, un *Pneumocystis jirovecii* izraisīta pneimonija, vējbaku izraisīta pneimonija, tuberkuloze un histoplazmoze. Retos gadījumos dažas no šīm infekcijām ir bijušas letālas. Pētnieciskā analīze identificēja šādus nopietnu infekciju riska faktorus: Ocrevus devas, kas lielākas par MS ārstēšanai ieteiktajām, citas blakusslimības, ilgstoša imūnsupresantu vai kortikosteroīdu lietošana.

Vienlaicīgi ar Ocrevus nav ieteicams lietot citus imūnsupresantus, izņemot kortikosteroīdus simptomātiskai recidīvu terapijai. Informācija par to, vai vienlaicīga steroīdu lietošana recidīvu simptomātiskai ārstēšanai ir saistīta ar paaugstinātu infekciju risku klīniskajā praksē, ir ierobežota. Okrelizumaba MS pivotālajos pētījumos kortikosteroīdu lietošana recidīva ārstēšanai nebija saistīta ar paaugstinātu nopietnas infekcijas risku.

Sākot Ocrevus lietošanu pēc ārstēšanas ar imūnsupresantiem vai sākot imūnsupresīvu terapiju pēc Ocrevus lietošanas, jāņem vērā farmakodinamiskās ietekmes pārklāšanās iespējamība (skatīt 5.1. apakšpunktu, "Farmakodinamiskā iedarbība"). Nozīmējot Ocrevus, jāievēro piesardzība un jāņem vērā citu MS ārstēšanai paredzēto slimību modificējošo zāļu farmakodinamika.

Vakcinācija

Imunizēšanas drošums, pēc Ocrevus terapijas ievadot dzīvas vai dzīvas novājinātas vakcīnas, nav pētīts, un terapijas laikā, kā arī tik ilgi, kamēr nav atjaunojušies B šūnu krājumi, vakcinēšana ar dzīvām novājinātām vai nenovājinātām vakcīnām nav ieteicama (klīniskajos pētījumos novērotā B šūnu krājumu atjaunošanās ilguma mediāna bija 72 nedēļas). Skatīt 5.1. apakšpunktu.

Randomizētā, atklātā pētījumā pacienti ar RMS spēja sasniegt, kaut arī samazinātu, bet humorālu atbildes reakciju pret stingumkrampju toksoīdu, 23-valento pneimokoku polisaharīdu vakcīnu ar vakcināciju vai bez tās, moluska *Megathura crenulata* hemocianīna neoantigēnu un sezonālo gripas vakcīnu. Skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu.

Pacientus, kurus ārstē ar Ocrevus, ieteicams vakcinēt ar inaktivētām sezonālajām gripas vakcīnām.

Ārstiem jāizvērtē to pacientu imunizācijas statuss, kuriem tiek apsvērta ārstēšana ar Ocrevus. Ja pacientiem ir nepieciešama vakcinācija, tai ir jābūt pabeigtai vismaz sešas nedēļas pirms Ocrevus lietošanas uzsākšanas.

Sīkāku informāciju par vakcināciju skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktā.

Pakļaušana okrelizumaba iedarbībai in utero un jaundzimušo un zīdaiņu vakcinācija ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām

Tā kā zīdaiņiem, kuri dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā pakļautas Ocrevus iedarbībai, var būt samazināts B šūnu skaits, ir ieteicams vakcināciju ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām atlikt līdz brīdim, kad B šūnu līmenis ir normalizējies; tāpēc jaundzimušajiem un zīdaiņiem pirms vakcinācijas ieteicams noteikt CD19 pozitīvo B šūnu līmeni.

Cita vakcinācija, ne vakcinācija ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām, jāveic saskaņā ar vietējo imunizācijas grafiku, un, lai pārbaudītu, vai indivīdiem ir panākta aizsargājoša imūnā atbildes reakcija, jāapsver iespēja noteikt vakcīnu inducēto atbildes reakcijas titru, jo var būt samazināta vakcīnu efektivitāte.

Vakcinācijas drošums un laiks jāpārrunā ar zīdaiņa ārstu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Formāli zāļu mijiedarbības pētījumi nav notikuši, jo nav paredzama zāļu mijiedarbība ar citohroma P450 enzīmu, citu metabolizējošo enzīmu vai transportsistēmu starpniecību.

Vakcinācija

Imunizācijas drošums, kad pēc Ocrevus terapijas ir lietotas dzīvas vai dzīvas novājinātas vakcīnas, nav pētīts.

Pieejami dati par stingumkrampju toksoīda, 23-valentās pneimokoku polisaharīdu vakcīnas, moluska [*Megathura crenulata*](#) hemociāna neoantigēna un sezonālo gripas vakcīnu ietekmi uz pacientiem, kuri saņem Ocrevus. Skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu.

Pēc divus gadus ilgas ārstēšanas ar Ocrevus to pacientu īpatsvars, kuriem bija pozitīvi *S. pneumoniae*, cūciņu, masaliņu un vējbaku antivielu titri, kopumā bija līdzīga šādu pacientu īpatsvaram pētījuma sākumā.

Imūnsupresanti

Citu imūnsupresantu lietošana vienlaicīgi ar Ocrevus nav ieteicama, izņemot kortikosteroīdu lietošanu recidīvu simptomātiskai ārstēšanai.

Informāciju par imūnsupresantu lietošanu pirms Ocrevus terapijas, tās laikā vai pēc tās skatīt 4.4. apakšpunktu “Pacientu ar smagiem imūnās sistēmas darbības traucējumiem ārstēšana”.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā Ocrevus lietošanas laikā un vēl 12 mēnešus pēc Ocrevus pēdējās infūzijas jāizmanto droša kontracepcijas metode (skatīt tālāk un 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Grūtniecība

Ocrevus ir humanizēta monoklonāla G1 apakštipa imūnglobulīnu grupas antiViela, un ir zināms, ka imūnglobulīni šķērso placentāro barjeru.

Dati par Ocrevus lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Jaundzimušajiem un zīdaiņiem, kuri *in utero* bijuši pakļauti Ocrevus iedarbībai, jāapsver iespēja atlikt vakcināciju ar dzīvām vai dzīvām

novājinātām vakcīnām. Dati par B šūnu skaitu jaundzimušajiem un zīdaiņiem, kuri pakļauti okrelizumaba iedarbībai, nav apkopoti, un iespējamais samazināta B šūnu skaita saglabāšanās ilgums jaundzimušajiem un zīdaiņiem nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ir ziņots, ka to zīdaiņu mātēm, kuras grūtniecības laikā ir bijušas pakļautas citu anti-CD20 antivielu iedarbībai, ir novērots pārejošs perifēro B šūnu deficīts un limfocitopēnija.

Pētījumi ar dzīvniekiem (embriotoksicitātes un fetotoksicitātes) neliecina par teratogenitāti. *In utero* novērots B šūnu deficīts. Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumos ir novērota toksiska ietekme uz reprodukcijas spēju (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecības laikā no Ocrevus lietošanas ir jāizvairās, ja vien potenciālais ieguvums mātei neatsver iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai okrelizumabs/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģie dati dzīvniekiem liecina par okrelizumaba izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem un zīdaiņiem. Sievietēm jāiesaka Ocrevus terapijas laikā pārtraukt barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Pamatojoties uz neklīniskajiem pētījumiem par garastes pērtiķu mātīšu un tēviņu fertilitāti, īpašs risks cilvēkam nav atklāts.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ocrevus neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbūtiskākās un visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības (NBP) bija IRR un infekcijas. Sīkāku informāciju skatīt 4.4. apakšpunktā un 4.8. apakšpunktā (“Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Ocrevus kopējo drošuma profilu, ārstējot multiplo sklerozi, pamato dati par pacientiem, kuri ir piedalījušies MS (RMS un PPMS) pivotālos klīniskajos pētījumos.

2. tabulā apkopotas ziņotās ar Ocrevus lietošanu saistītās NBP 1311 pacientiem (3054 pacientgadi) MS klīnisko pētījumu kontrolētās terapijas periodos.

Biežums ir definēts, kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\ 000$). Katrā orgānu sistēmu klasifikācijas grupā nevēlamās blakusparādības norādītas to sastopamības samazinājuma secībā.

2. tabula. Pēc Ocrevus lietošanas ziņotās NBP (pacienti ar RMS vai PPMS)

<i>MedDRA</i> orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Ļoti bieži	Bieži
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcijas, nazofaringīts, gripa	Sinusīts, bronhīts, mutes dobuma herpes infekcija, gastroenterīts, elpceļu infekcija, vīrusu infekcija, <i>herpes zoster</i> , konjunktivīts, celulīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus, katars
Izmeklējumi	Pazemināts imūnglobulīna M līmenis asinīs	Pazemināts imūnglobulīna G līmenis asinīs
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Neitropēnija
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Ar infūziju saistīta reakcija ¹	

¹ Kā IRR ziņotie simptomi, kas radušies 24 stundu laikā pēc infūzijas, ir aprakstīti tālāk (“Ar infūziju saistītas reakcijas”).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ar infūziju saistītas reakcijas

Visos RMS un PPMS pētījumos, izņemot citus ar IRR saistītus simptomus, ir novērota nieze, izsitumi, nātrene, apsārtums, karstuma viļņi, hipotensija, drudzis, nespēks, galvassāpes, reibonis, rīkles kairinājums, sāpes mutē un balsenē, aizdusa, rīkles vai balsenes tūska, slikta dūša un tahikardija. Kontrolētajos pētījumos letālas IRR nav bijušas.

Aktīvi kontrolētajos (RMS) klīniskajos pētījumos IRR bija visbiežākā nevēlamā blakusparādība pacientiem, kuri ārstēti ar Ocrevus, un tās kopējā sastopamība bija 34,3 % salīdzinājumā ar 9,9 % sastopamību bēta-1a interferona terapijas grupā (placebo infūzijas). Vislielākā IRR sastopamība (27,5 %) bija 1. devas infūzijas laikā, un ar laiku sastopamība samazinājās līdz < 10 % 4. devas ievadīšanas laikā. Abās terapijas grupās vairumā gadījumu IRR bija vieglas vai vidēji smagas. 21,7 % un 10,1 % ar Ocrevus ārstēto pacientu bija attiecīgi vieglas un vidēji smagas IRR, 2,4 % pacientu bija smagas IRR, un 0,1 % pacientu bija dzīvībai bīstamas IRR. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Placebo kontrolētajā (PPMS) klīniskajā pētījumā IRR bija visbiežākā nevēlamā blakusparādība pacientiem, kuri ārstēti ar Ocrevus, un tās kopējā sastopamība bija 40,1 % salīdzinājumā ar 25,5 % sastopamību placebo grupā. Vislielākā IRR sastopamība (27,4 %) bija 1. devas infūzijas laikā, un pēc nākamā devu ievadīšanas sastopamība samazinājās līdz < 10 % 4. devas ievadīšanas laikā. Abās grupās pēc visu devu ievadīšanas IRR pēc pirmās infūzijas bija lielākam pacientu īpatsvaram nekā pēc tādas pašas devas otrās infūzijas. Vairumā gadījumu IRR bija vieglas vai vidēji smagas. 26,7 % un

11,9 % ar Ocrevus ārstēto pacientu bija attiecīgi vieglas un vidēji smagas IRR, un 1,4 % pacientu bija smagas IRR. Dzīvībai bīstamas IRR netika novērotas. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Infekcijas

Aktīvi kontrolētajos RMS pētījumos infekcijas attīstījās 58,5 % pacientu, kuri saņēma Ocrevus, salīdzinot ar 52,5 % pacientu, kuri saņēma bēta-1a interferonu. Nopietnas infekcijas bija 1,3 % pacientu Ocrevus grupā salīdzinot ar 2,9 % bēta-1a interferonu saņēmušo pacientu. Placebo kontrolētajā PPMS pētījumā infekcijas attīstījās 72,2 % pacientu, kuri saņēma Ocrevus, salīdzinot ar 69,9 % pacientu, kuri saņēma placebo. Nopietnas infekcijas bija 6,2 % Ocrevus saņēmušo pacientu salīdzinot ar 6,7 % placebo saņēmušo pacientu. Nopietnu infekciju rādītāja palielināšanos novēroja RMS gadījumā laikā no 2. līdz 3. gadam, bet ne turpmākajos gados. PPMS palielināšanos novēroja.

Elpceļu infekcijas

To pacientu īpatsvars, kuriem bija elpceļu infekcijas, pacientiem, kuri tika ārstēti ar Ocrevus, bija lielāks nekā ar bēta-1a interferonu ārstētajiem vai placebo saņēmušajiem pacientiem. RMS klīniskajos pētījumos 39,9 % ar Ocrevus ārstēto pacientu un 33,2 % ar bēta-1a interferonu ārstēto pacientu bija augšējo elpceļu infekcijas, un 7,5 % ar Ocrevus ārstēto pacientu un 5,2 % ar bēta-1a interferonu ārstēto pacientu bija dziļo elpceļu infekcijas. PPMS klīniskajā pētījumā 48,8 % ar Ocrevus ārstēto pacientu un 42,7 % placebo saņēmušo pacientu bija augšējo elpceļu infekcijas, un 9,9 % ar Ocrevus ārstēto pacientu un 9,2 % placebo saņēmušo pacientu bija dziļo elpceļu infekcijas. Šīs ar Ocrevus ārstētajiem pacientiem ziņotās elpceļu infekcijas galvenokārt (80–90 % gadījumu) bija vieglas vai vidēji smagas.

Herpes infekcija

Aktīvi kontrolētajos RMS pētījumos par herpes infekciju tajā skaitā par *herpes zoster* (2,1 %, salīdzinot ar 1,0 % gadījumu), *herpes simplex* (0,7 %, salīdzinot ar 0,1 % gadījumu), mutes dobuma herpes infekciju (3,0 %, salīdzinot ar 2,2 % gadījumu), dzimumorgānu herpes infekciju (0,1 %, salīdzinot ar 0 % gadījumu) un herpes vīrusu infekcijām (0,1 %, salīdzinot ar 0 % gadījumu) biežāk ziņots ar Ocrevus ārstētajiem pacientiem nekā ar bēta-1a interferonu ārstētajiem pacientiem. Infekcijas galvenokārt bija vieglas vai vidēji smagas, un pacienti atveseļojās pēc standartterapijas izmantošanas.

Placebo kontrolētā PPMS klīniskajā pētījumā lielāku pacientu īpatsvaru ar mutes dobuma herpes infekciju (2,7 % gadījumu, salīdzinot ar 0,8 % gadījumu) novēroja Ocrevus terapijas grupā.

Laboratorisko analīžu rezultātu novirzes

Imūnglobulīni

Pētījumu kontrolētajos periodos ārstēšana ar Ocrevus izraisīja kopējā imūnglobulīnu, galvenokārt IgM, līmeņa pazemināšanos. Iespējams, ka ilgstoša IgG, IgM vai IgA līmeņa pazemināšanās ir saistīta ar nopietnām infekcijām, tomēr ierobežotās iedarbības un nelielā pacientu skaita dēļ pārliecinošus secinājumus nav iespējams izdarīt.

Aktīvi kontrolētajos (RMS) pētījumos to pacientu īpatsvars, kuriem pētījuma sākumā IgG, IgA vai IgM līmenis bija zemāks par normas apakšējo robežu (*lower limit of normal*, LLN), Ocrevus terapijas grupā bija attiecīgi 0,5 %, 1,5 % un 0,1 %. Pēc ārstēšanas to Ocrevus saņēmušo pacientu īpatsvars kuriem ziņots, ka IgG, IgA vai IgM līmenis bija zemāks par LLN, pēc 96 nedēļām bija attiecīgi 1,5 %, 2,4 % un 16,5 %.

Placebo kontrolētajā (PPMS) pētījumā to pacientu īpatsvars, kuriem pētījuma sākumā IgG, IgA vai IgM līmenis bija zemāks par LLN, Ocrevus terapijas grupā bija attiecīgi 0,0 %, 1,2 % un 0,2 %. Pēc ārstēšanas to Ocrevus saņēmušo pacientu īpatsvars, kuriem ziņots, ka IgG, IgA vai IgM līmenis bija zemāks par LLN, pēc 120 nedēļām bija attiecīgi 1,1 %, 0,5 % un 15,5 %.

Limfocīti

RMS gadījumā limfocītu skaita samazināšanās < LLN tika novērota 20,7 % pacientu, kuri lietoja Ocrevus, salīdzinot ar 32,6 % pacientu, kuri tika ārstēti ar bēta-1a interferonu. PPMS gadījumā limfocītu skaita samazināšanās <LLN tika novērota 26,3 % ar Ocrevus ārstēto pacientu, salīdzinot ar 11,7 % ar placebo ārstēto pacientu.

Vairumā gadījumu šī samazināšanās, par kuru ir ziņots ar Ocrevus ārstētajiem pacientiem, bija 1. (< LLN – 800 šūnas/mm³) un 2. (500 - 800 šūnas/mm³) smaguma pakāpes. Aptuveni 1 % pacientu Ocrevus grupā bija 3. pakāpes limfopēnija (200 - 500 šūnas/mm³). Nevienam pacientam nav ziņots par 4. pakāpes limfopēniju (< 200 šūnas/mm³).

Palielināts nopietnu infekciju rādītājs tika novērots laikā, kad ar okrelizumabu ārstētiem pacientiem bija apstiprinātas kopējo limfocītu skaita samazināšanās epizodes. Nopietnu infekciju skaits bija pārāk mazs, lai izdarītu viennozīmīgus secinājumus.

Neitrofilo leikocītu skaits

Aktīvi kontrolētajā (RMS) terapijas periodā neitrofilo leikocītu skaita samazināšanās līdz līmenim, kas zemāks par LLN, tika novērota 14,7 % Ocrevus saņēmušo pacientu, salīdzinot ar 40,9 % ar bēta-1a interferonu ārstēto pacientu. Placebo kontrolētajā (PPMS) klīniskajā pētījumā Ocrevus saņēmušo pacientu īpatsvars, kuriem bija samazinājies neitrofilo leikocītu skaits, bija lielāks (12,9 %) nekā placebo grupas pacientu īpatsvars (10,0 %); no šiem pacientiem Ocrevus grupā bija lielāks pacientu īpatsvars (4,3 %) ar 2. pakāpes vai smagāku neitropēniju, salīdzinot ar 1,3 % placebo grupā; aptuveni 1 % pacientu Ocrevus grupā bija 4. pakāpes neitropēnija, salīdzinot ar 0 % placebo grupā.

Vairumā gadījumu neitrofilo leikocītu skaita samazināšanās bija pārejoša (ar Ocrevus ārstētajiem pacientiem bija tikai vienreizēji gadījumi), un tie bija 1. (<1500 šūnas/mm³) un 2. smaguma pakāpes (1000 - 1500 šūnas/mm³).

Vienam pacientam ar 3. pakāpes (500 – 1000 šūnas/mm³) un vienam pacientam ar 4. pakāpes (< 500 šūnas/mm³) neitropēniju bija nepieciešama specifiska ārstēšana ar granulocītu koloniju stimulējošo faktoru, un viņi turpināja lietot okrelizumabu pēc epizodes.

Citas

Viens pacients, kurš saņēma 2000 mg Ocrevus, nomira no nezināmas etioloģijas sistēmiskas iekaisīgas reakcijas sindroma (SIRS) pēc magnētiskās rezonanses izmeklējuma (MRI) 12 nedēļas pēc pēdējās infūzijas; iespējams, ka SIRS veicināja anafilaktoīdā reakcija uz MRI izmantoto gadolīnija kontrastvielu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos ir iegūta ierobežota pieredze par tādu Ocrevus devu lietošanu, kuras lielākas par apstiprinātajām šo zāļu intravenozajām devām. Līdz šim vislielākā MS pacientiem pārbaudītā deva ir 2000 mg, kas ievadīta divu atsevišķu 1000 mg devu intravenozas infūzijas veidā ar divu nedēļu starplaiku (2. fāzes devas noteikšanas pētījumā RRMS pacientiem). Zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības atbilda pivotālo klīnisko pētījumu laikā novērotajām Ocrevus drošuma īpašībām.

Informāciju par sistēmiskas iekaisīgas reakcijas sindromu (SIRS), kas attīstījās ar Ocrevus 2000 mg ārstētam pacientam, skatīt 4.8. apakšpunktā.

Specifisks antidots pārdozēšanas gadījumā nav zināms, tādēļ nekavējoties jāpārtrauc infūzija, un pacients jānovēro vai nerodas IRR (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: selektīvo imūnsupresantu grupa, ATĶ kods: L04AA36.

Darbības mehānisms

Okrelizumabs ir rekombinanta humanizēta monoklonāla antivielas, kas selektīvi iedarbojas uz B šūnām, kam raksturīga CD20 ekspresija.

CD20 ir šūnu virsmas antigēns, kas atrodams B šūnu priekštečos, nobriedušās B šūnās un B atmiņas šūnās, kam nav raksturīga ekspresija limfoidajās cilmes šūnās un plazmas šūnās.

Precīzi mehānismi, ar kuru starpniecību okrelizumabs terapeitiski un klīniski ietekmē MS, nav pilnībā noskaidroti, tomēr tiek uzskatīts, ka ir iesaistīta imūnmodulācija, samazinoties to B šūnu, kuras ekspresē CD20 antigēnu, skaitam un pavājinoties to funkcijām. Pēc saistīšanās ar šūnu virsmu okrelizumabs ar antivielu atkarīgas šūnu fagocitozes (ADCP), antivielu atkarīgas šūnu citotoksicitātes (ADCC), no komplementa atkarīgas citotoksicitātes un apoptozes starpniecību selektīvi samazina B šūnu ar CD20 ekspresiju skaitu. B šūnu atjaunošanās un tām raksturīgās humorālās imunitātes spējas saglabājas, turklāt netiek ietekmēta dabiskā imunitāte un kopējais T šūnu skaits.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ocrevus terapija kā paredzēto farmakoloģisko iedarbību izraisa strauju CD19+ B šūnu skaita samazināšanos asinīs, kas notiek līdz 14. dienai (pirmās izmeklēšanas laikam) pēc ārstēšanas, un šis efekts saglabājas visā terapijas periodā. B šūnu skaita noteikšanai tiek izmantotas CD19 šūnas, jo Ocrevus klātbūtne traucē analītiski atpazīt CD20 šūnas.

3. fāzes pētījumos laikā starp visu Ocrevus devu ievadīšanu līdz 5 % pacientu vismaz vienu reizi ir novērota B šūnu skaita atjaunošanās līdz līmenim, kas augstāks par normas zemāko robežu (LLN) vai lielāks par sākotnējo skaitu. B šūnu skaita samazināšanās pakāpe un ilgums PPMS un RMS pētījumos bija līdzīgs.

Visilgākajā novērošanas laikā pēc pēdējās Ocrevus infūzijas (2. fāzes pētījums WA21493, n = 51) tika atklāts, ka B šūnu skaita atjaunošanās (atgriešanās sākotnējā stāvoklī/ LLN, atkarībā no tā, kas notiek agrāk) laika mediāna bija 72 nedēļas (27–175 nedēļas). 90 % visu pacientu B šūnu skaits atjaunojās līdz LLN vai sākotnējam stāvoklim aptuveni 2,5 gadu laikā pēc pēdējās infūzijas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Recidivējošas MS formas

Ocrevus efektivitāte un drošums ir vērtēta divos identiska dizaina randomizētos, dubultmaskētos un dubulti slēptos, aktīvas salīdzinājuma vielas kontrolētos klīniskajos pētījumos WA21092 un WA21093 pacientiem, ar recidivējošām MS formām (saskaņā ar Makdonalda 2010. gada kritērijiem) un pierādījumiem par slimības aktivitāti (saskaņā ar klīniskajiem vai vizuālās izmeklēšanas parametriem) iepriekšējo divu gadu laikā. Pētījuma dizains un pētāmās populācijas sākotnējās īpašības ir apkopotas 3. tabulā.

Demogrāfiskā un sākotnējā stāvokļa raksturojums abās terapijas grupās bija ļoti līdzsvarots. Pacienti Ocrevus grupā (A grupa) saņēma 600 mg Ocrevus ik pēc sešiem mēnešiem (1. deva kā 2 x 300 mg intravenozas infūzijas tika ievadīta ar divu nedēļu starplaiku, bet nākamās devas tika ievadītas kā viena 600 mg intravenoza infūzija). Pacientiem B grupā subkutānas injekcijas veidā ievadīja 44 µg bēta-1a interferona (Rebif) trīs reizes nedēļā.

3. tabula. Pētījuma plānojums, demogrāfiskā un sākotnējā stāvokļa raksturojums

	1. pētījums		2. pētījums	
Pētījuma nosaukums	WA21092 (OPERA I) (n = 821)		WA21093 (OPERA II) (n = 835)	
Pētījuma plānojums				
Pētījuma populācija	Pacienti ar recidivējošām MS formām			
Slimības anamnēze skrīninga laikā	Vismaz divi recidīvi divu iepriekšējo gadu laikā vai viens recidīvs iepriekšējā gada laikā. 0–5,5 novērtējuma punkti pēc EDSS* skalas			
Pētījuma ilgums	Divi gadi			
Terapijas grupas	A grupa: Ocrevus 600 mg B grupa: bēta-1a interferons 44 µg s.c. (IFN)			
Sākotnējā stāvokļa raksturojums	Ocrevus 600 mg (n = 410)	IFN 44 µg (n = 411)	Ocrevus 600 mg (n = 417)	IFN 44 µg (n = 418)
Vidējais vecums (gadi)	37,1	36,9	37,2	37,4
Vecuma (gados) diapazons iekļaušanas laikā	18–56	18–55	18–55	18–55
Sadalījums pēc dzimuma (vīrieši/sievietes, %)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Slimības vidējais ilgums/ilguma mediāna kopš diagnozes noteikšanas (gadi)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Slimību modificējošu terapiju vēl nesaņēmušie pacienti (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Vidējais recidīvu skaits pēdējā gadā	1,31	1,33	1,32	1,34
To pacientu īpatsvars, kuriem ir ar Gd uzkrājumi T1 bojājumi	42,5	38,1	39,0	41,4
Vidējais novērtējuma punktu skaits pēc EDSS skalas*	2,82	2,71	2,73	2,79

* Paplašinātā invaliditātes statusa skala (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS).

** Pacienti, kuri divu gadu laikā pirms randomizācijas nav saņēmuši nekādas zāles MS ārstēšanai.

Efektivitātes galvenie klīniskie un ar MRI rezultāti ir parādīti 4. tabulā un 1. attēlā.

Šo pētījumu rezultāti norāda uz to, ka Ocrevus salīdzinājumā ar 44 µg bēta-1a interferona subkutāni nozīmīgi samazināja recidīvus, slimības subklīnisko aktivitāti, nosakot ar MRI, kā arī palēnināja slimības progresēšanu.

4. tabula. Pētījuma WA21092 un WA21093 (RMS) galvenie klīniskie un MRI mērķa kritēriji

Mērķa kritēriji	1. pētījums: WA21092 (OPERA I)		2. pētījums: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrevus 600 mg (n = 410)	IFN 44 µg (n = 411)	Ocrevus 600 mg (n = 417)	IFN 44 µg (n = 418)
Klīniskie mērķa kritēriji				
Ikgadējais recidīvu rādītājs (<i>Annualised Relapse Rate – ARR</i>) (primārais mērķa kritērijs) Relatīvā samazināšanās	0,156	0,292	0,155	0,290
	46 % (p = 0,0001)		47 % (p = 0,0001)	
Pacientu īpatsvars ar apstiprinātu invaliditātes progresēšanu pēc 12 nedēļām ³ Riska samazināšanās (apvienoto datu analīze ¹) Riska samazināšanās (atsevišķi pētījumi ²)	9,8 % Ocrevus grupā salīdzinot ar 15,2 % IFN grupā 40 % (p = 0,0006) ⁷			
	43 % (p = 0,0139) ⁷		37 % (p = 0,0169) ⁷	
Pacientu īpatsvars ar apstiprinātu invaliditātes progresēšanu pēc 24 nedēļām ³ Riska samazināšanās (apvienoto datu analīze ¹) Riska samazināšanās (atsevišķi pētījumi ²)	7,6 % Ocrevus grupā salīdzinot ar 12,0 % IFN grupā 40 % (p = 0,0025) ⁷			
	43 % (p = 0,0278) ⁷		37 % (p = 0,0370) ⁷	
Pacientu īpatsvars ar apstiprinātu invaliditātes mazināšanos pēc 12 nedēļām ⁴ Relatīvā palielināšanās (apvienoto datu analīze ¹) Relatīvā palielināšanās (atsevišķi pētījumi ²)	20,7 % Ocrevus grupā salīdzinot ar 15,6 % IFN grupā 33 % (p = 0,0194)			
	61 % (p = 0,0106)		14 % (p = 0,4019)	
Pacientu īpatsvars bez recidīva līdz 96. nedēļai ²	80,4 %	66,7 %	78,9 %	64,3 %
	(p < 0,0001)		(p < 0,0001)	
Pacientu īpatsvars bez pierādītas slimības aktivitātes (<i>no evidence of disease activity, NEDA</i>) ⁵ Relatīvā palielināšanās ²	48 %	29 %	48 %	25 %
	64 % (p = 0,0001)		89 % (p = 0,0001)	

Mērķa kritēriji	1. pētījums: WA21092 (OPERA I)		2. pētījums: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrevus 600 mg (n = 410)	IFN 44 µg (n = 411)	Ocrevus 600 mg (n = 417)	IFN 44 µg (n = 418)
MRI mērķa kritēriji				
Gd uzkrājamo T1 bojājumu vidējais skaits vienas MRI skenēšanas laikā	0,016	0,286	0,021	0,416
Relatīvā samazināšanās	94 % (p = 0,0001)		95 % (p = 0,0001)	
Jauno un/vai palielinājušos hiperintensīvo T2 bojājumu vidējais skaits vienas MRI skenēšanas laikā	0,323	1,413	0,325	1,904
Relatīvā samazināšanās	77 % (p = 0,0001)		83 % (p = 0,0001)	
Galvas smadzeņu tilpuma procentuālās izmaiņas no 24. līdz 96. nedēļai	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Galvas smadzeņu tilpuma zuduma relatīvā samazināšanās	22,8 % (p = 0,0042) ⁶		14,9 % (p = 0,0900)	

¹ Prospektīvi apvienoti 1. un 2. pētījuma dati.

² Neapstiprinošas p vērtības analīzes rezultāti, nav daļa no iepriekš definētās testēšanas hierarhijas.

³ Definēta kā paplašinātās invaliditātes statusa skalas (EDSS) sākotnējā stāvokļa novērtējuma punktu skaita palielināšanās par $\geq 1,0$ vērtējuma punktu pacientiem, kuriem sākotnējā stāvokļa novērtējuma punktu skaits bija par 5,5 vai zemāks, vai palielināšanās par $\geq 0,5$ vērtējuma punktiem, ja sākotnējā stāvokļa novērtējuma punktu skaits bija $> 5,5$, aprēķins pēc Kaplana-Meijera metodes 96. nedēļā.

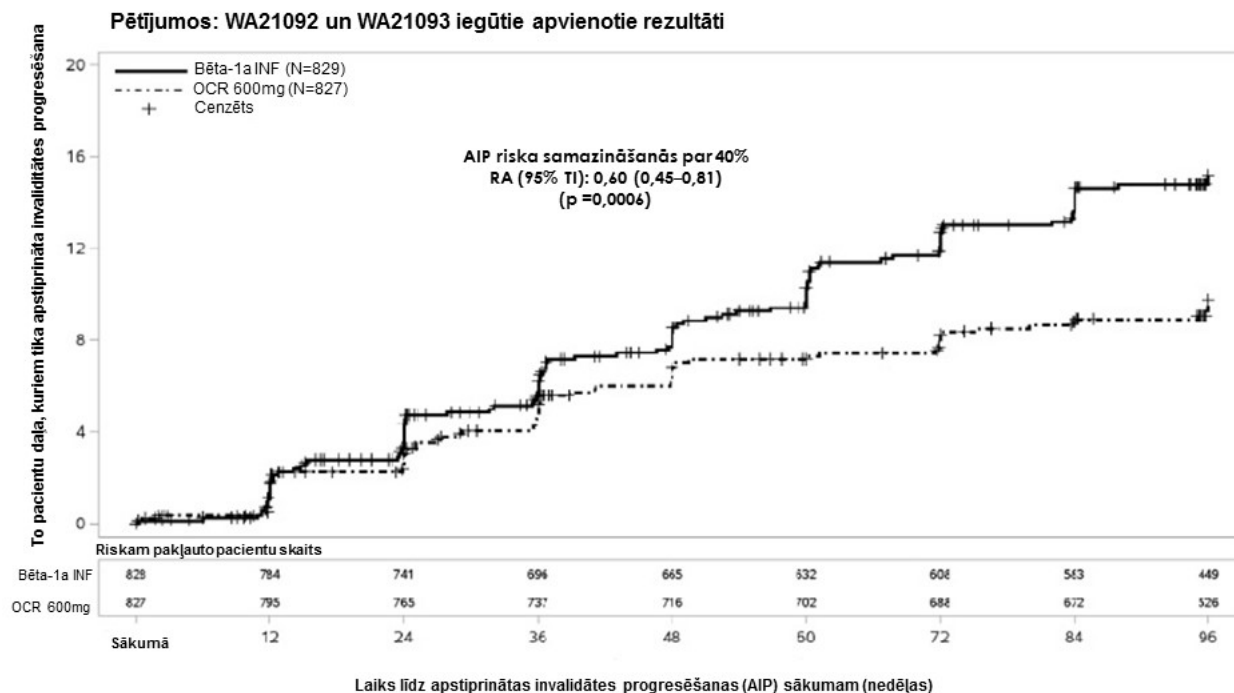
⁴ Definēta kā EDSS sākotnējā stāvokļa novērtējuma punktu skaita samazināšanās par $\geq 1,0$ novērtējuma punktu pacientiem, kuriem sākotnējā stāvokļa EDSS novērtējuma punktu skaits bija no ≥ 2 līdz $\leq 5,5$, vai samazināšanās par $\geq 0,5$ novērtējuma punktiem, ja sākotnējā stāvokļa novērtējuma punktu skaits bija $> 5,5$. Pacienti, kuriem sākotnējā stāvokļa novērtējuma punktu skaits bija < 2 , netika iekļauti analīzē.

⁵ NEDA ir definēta kā gadījumi, kad 96 nedēļas ilgas ārstēšanas laikā nav novēroti protokolā definētie recidīvi, 12. nedēļā apstiprināta invaliditātes progresēšana (*Confirmed Disability Progression*, CDP) un jebkāda aktivitāte MRI (Gd uzkrājamo T1 bojājumi vai jauni, vai nesen palielinājušies T2 bojājumi). Pētnieciskais rezultāts pamatojas uz visu ITT populāciju.

⁶ Neapstiprinošas p vērtības; hierarhiskā testēšanas procedūra pārtraukta pirms mērķa kritērija sasniegšanas.

⁷ Log-rank testa rezultāti.

1. attēls. Kaplana-Meijera līkne laikam līdz apstiprinātai vismaz 12 nedēļas noturīgai invaliditātes progresēšanai ar pirmo neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanos dubultmaskētajā terapijas periodā (apvienotā WA21092 un WA21093 ITT populācija)*



* Iepriekš definētā WA21092 un WA21093 apvienotā analīze

Iepriekš definētās apvienotās analīzes rezultāti par laiku līdz vismaz 12 nedēļas noturīgai CDP (riska samazināšanās par 40 %, lietojot Ocrevus, salīdzinājumā ar bēta-1a interferona lietošanu, p = 0,0006) bija ļoti līdzīgi tiem, kas tika iegūti par vismaz 24 nedēļas noturīgu CDP (riska samazināšanās par 40 %, lietojot Ocrevus, salīdzinājumā ar bēta-1a interferona lietošanu, p = 0,0025).

Pētījumos tika iekļauti pacienti ar aktīvu slimību. Tie bija gan pacienti, kas iepriekš nebija aktīvi ārstēti, gan iepriekš ārstēti pacienti ar neatbilstošu atbildes reakciju saskaņā ar klīniskajiem vai vizuālās izmeklēšanas parametriem. Analizējot pacientu populācijas ar atšķirīgu slimības sākotnējo aktivitāti, tajā skaitā aktīvu un ļoti aktīvu slimību, atklāja, ka Ocrevus efektivitāte saistībā ar ARR un 12 nedēļu CDP bija līdzīga tai, kas novērota kopējā populācijā.

Primāri progresējoša MS

Ocrevus efektivitāte un drošums ir vērtēts arī randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pacientiem ar primāri progresējošu MS (pētījums WA25046), kuru slimība bija sākuma stadijā saskaņā ar galvenajiem iekļaušanas kritērijiem, t.i., vecums no 18 līdz 55 gadiem, ieskaitot; 3,0 – 6,5 novērtējuma punkti pēc EDSS skrīninga laikā; slimības ilgums kopš MS simptomu rašanās mazāk kā 10 gadi pacientiem ar novērtējumu pēc EDSS skalas skrīninga laikā ≤5,0, un mazāk kā 15 gadi pacientiem ar novērtējumu pēc EDSS skalas skrīninga laikā >5,0. Vērtējot slimības aktivitāti, iekaisīgiem procesiem raksturīgie parametri pat progresējošas MS gadījumā var būt saistīti ar vizuālo izmeklējumu (t.i., Gd uzkrājošie T1 bojājumi un/vai aktīvi [jauni vai palielinājušies] T2 bojājumi). MRI pierādījumi ir jāizmanto, lai apstiprinātu iekaisīgos procesus visiem pacientiem.

Pacienti, kuri bija vecāki par 55 gadiem, netika pētīti. Pētījuma plānojums un pētāmās populācijas sākotnējā stāvokļa raksturojums ir parādīts 5. tabulā.

Demogrāfiskā un sākotnējā stāvokļa raksturojums abās terapijas grupās bija labi līdzsvarots. Galvaskausa MRI uzrādīja iekaisīgiem procesiem raksturīgus vizuālos parametrus: vai nu Gd uzkrājošus T1 bojājumus, vai T2 bojājumus.

PPMS 3. fāzes pētījuma laikā pacienti visā terapijas periodā saņēma 600 mg Ocrevus divu 300 mg infūziju veidā ik pēc 6 mēnešiem, ar divu nedēļu starplaiku. 600 mg infūzijām RMS gadījumā un 2 x 300 mg infūzijām PPMS gadījumā FK/FD raksturojums bija konsekvents. IRR raksturojums atsevišķas infūzijas gadījumā arī bija līdzīgs neatkarīgi no tā, vai 600 mg devas tika ievadītas vienas 600 mg devas infūzijas veidā vai divu 300 mg devu infūziju veidā ar divu nedēļu starplaiku (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu), tomēr tādēļ, ka 2 x 300 mg shēmā bija lielāks kopējais infūziju skaits, kopējais IRR gadījumu skaits bija lielāks. Tādēļ pēc pirmās devas ievadīšanas ir ieteicama Ocrevus ievadīšana vienas 600 mg infūzijas veidā (skatīt 4.2. apakšpunktu), lai mazinātu infūziju (vienlaicīgi pacientiem profilaktiski lietojot metilprednizolonu un antihistamīna līdzekli) un ar tām saistīto reakciju kopējo skaitu.

5. tabula. Pētījuma WA25046 plānojums un pētāmās populācijas demogrāfiskā un sākotnējā stāvokļa raksturojums

Pētījuma nosaukums	Pētījums WA25046 ORATORIO (n = 732)	
Pētījuma plānojums		
Pētījuma populācija	Pacienti ar primāri progresējošu MS	
Pētījuma ilgums	Atkarībā no gadījumu skaita (vismaz 120 nedēļas un 253 apstiprināti invaliditātes progresēšanas gadījumi) (<i>novērošanas ilguma mediāna: Ocrevus – 3,0 gadi, placebo – 2,8 gadi</i>)	
Slimības anamnēze skrīninga laikā	Vecums 18–55 gadi, 3,0–6,5 novērtējuma punkti pēc EDSS skalas	
Terapijas grupas	A grupa: Ocrevus 600 mg B grupa: placebo, randomizācija attiecībā 2:1	
Sākotnējā stāvokļa raksturojums	Ocrevus 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
Vidējais vecums (gadi)	44,7	44,4
Vecuma (gados) diapazons iekļaušanas laikā	20–56	18–56
Sadalījums pēc dzimuma (vīrieši/sievietes, %)	51,4/48,6	49,2/50,8
Slimības vidējais ilgums/ilguma mediāna kopš PPMS diagnozes noteikšanas (gadi)	2,9/1,6	2,8/1,3
Vidējais novērtējuma punktu skaits pēc EDSS skalas	4,7	4,7

Efektivitātes galvenie klīniskie un MRI rezultāti ir parādīti 6. tabulā un 2. attēlā.

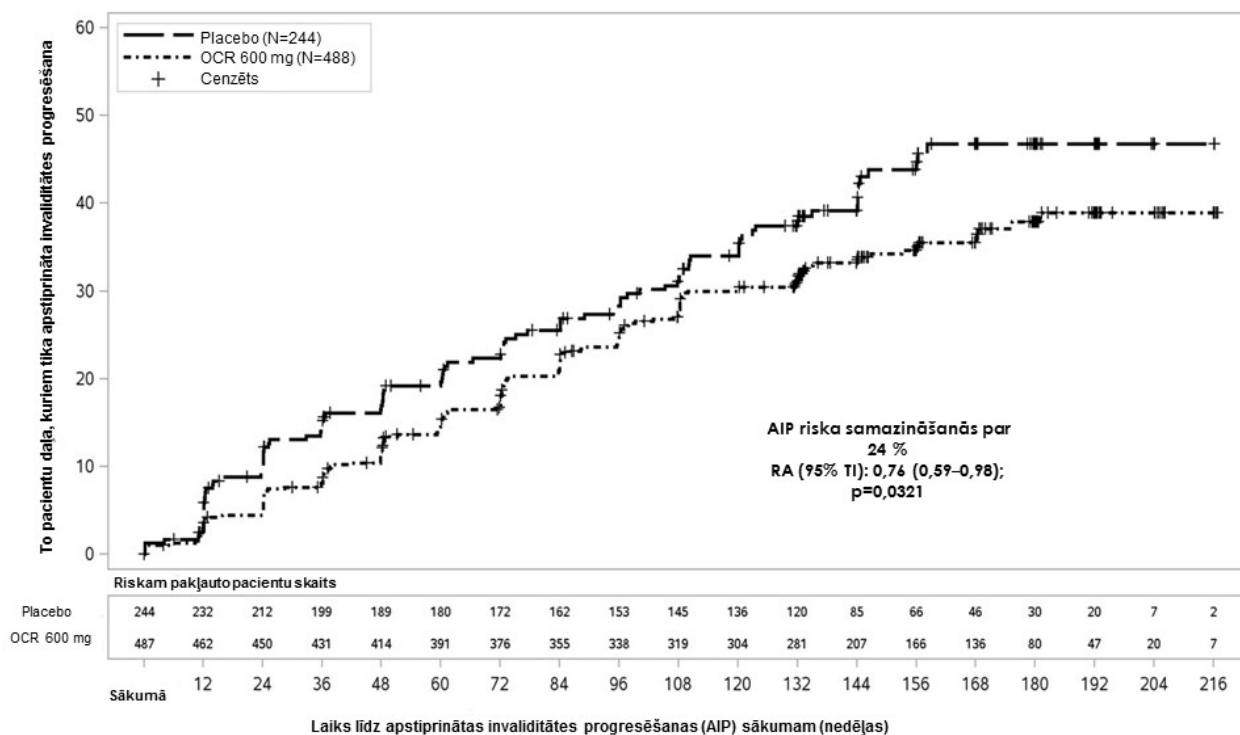
Šī pētījuma rezultāti norāda uz to, ka Ocrevus salīdzinājumā ar placebo nozīmīgi aizkavē slimības progresēšanu un iešanas ātruma samazināšanos.

6. tabula. Pētījuma WA25046 (PPMS) galvenie klīniskie un MRI mērķa kritēriji

Mērķa kritēriji	3. pētījums	
	WA25046 (Oratorio)	
	Ocrevus 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
Klīniskie mērķa kritēriji		
Primārais efektivitātes mērķa kritērijs Pacientu īpatsvars ar apstiprinātu invaliditātes progresēšanu ¹ pēc 12 nedēļām (primārais mērķa kritērijs)	30,2 %	34,0 %
Riska samazināšanās	24 % (p = 0,0321)	
Pacientu īpatsvars ar apstiprinātu invaliditātes progresēšanu ¹ pēc 24 nedēļām	28,3 %	32,7 %
Riska samazināšanās	25 % (p = 0,0365)	
Hronometrētas 25 pēdu distances noiešanas laika procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 120. nedēļai	38,9	55,1
Iešanas laika progresēšanas ātruma relatīvā samazināšanās	29,4 % (p = 0,0404)	
MRI mērķa kritēriji		
Hiperintensīvo T2 bojājumu tilpuma procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 120. nedēļai	-3,4	7,4
	(p < 0,0001)	
Galvas smadzeņu tilpuma procentuālās izmaiņas no 24. līdz 120. nedēļai	-0,902	-1,093
Galvas smadzeņu tilpuma zuduma ātruma relatīvā samazināšanās	17,5 % (p = 0,0206)	

¹ Definēta kā sākotnējā stāvokļa pēc EDSS novērtējuma punktu skaita palielināšanās par $\geq 1,0$ novērtējuma punktu pacientiem, kuriem sākotnējā stāvokļa novērtējuma punktu skaits nebija lielāks par 5,5, vai palielināšanās par $\geq 0,5$ novērtējuma punktiem, ja sākotnējā stāvokļa novērtējuma punktu skaits bija $> 5,5$, aprēķins pēc Kaplana-Meijera metodes 120. nedēļā

2. attēls. Kaplana-Meijera likne laikam līdz apstiprinātai vismaz 12 nedēļas noturīgai invaliditātes progresēšanai ar pirmo neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanos dubultmaskētajā terapijas periodā (WA25046 ITT populācija)*



* Visi šajā analizē iekļautie pacienti bija novēroti vismaz 120 nedēļas. Primārā analīze pamatojas uz visiem zināmajiem gadījumiem.

Primārā mērķa kritērija analīze iepriekš noteiktās apakšgrupās bez statistiskās jaudas liecina, ka jaunāki pacienti un pacienti, kuriem sākotnējā stāvoklī ir Gd uzkrājoši T1 bojājumi, no terapijas gūst lielāku labumu, nekā pacienti, kas ir vecāki, un pacienti, kuriem nav Gd uzkrājošu T1 bojājumu [≤ 45 gadi: RA 0,64 [0,45; 0,92], >45 gadi: RA 0,88 [0,62; 1,26]; Gd uzkrājoši T1 bojājumi sākotnējā stāvoklī: RA 0,65 [0,40-1,06], bez Gd uzkrājošiem T1 bojājumiem sākotnējā stāvoklī: RA 0,84 [0,62-1,13].

Turklāt *post hoc* analīze liecina, ka jaunāki pacienti ar Gd uzkrājošiem T1 bojājumiem sākotnējā stāvoklī, no terapijas gūst lielāku labumu, nekā vecāki pacienti (≤ 45 gadi: RA 0,52 [0,27-1,00]; ≤ 46 gadi [vecuma mediāna pētījumā WA25046]; RA 0,48 [0,25-0,92]; <51 gadi: RA 0,53 [0,31-0,89].

Imūnogenitāte

Pacienti MS pētījumos (WA21092, WA21093 un WA25046) dažādos laikos (pētījuma sākumā un ik pēc sešiem mēnešiem pēc ārstēšanas visu pētījuma laiku) daudzkārt tika pārbaudīti attiecībā uz antivielu pret zālēm (*anti-drug antibodies*, ADA) veidošanos. No 1311 ar Ocrevus ārstētajiem pacientiem 12 pārbaudītie pacienti (~ 1 %) bija pozitīvi attiecībā uz ADA, un no šiem pacientiem divi pacienti bija pozitīvi attiecībā uz neitralizējošajām antivielām. ADA ietekmi uz drošumu un efektivitāti nav iespējams novērtēt, jo ar Ocrevus lietošanu saistīta ADA sastopamība ir maza.

Imunizācija

RMS pacientu (N=102) randomizētā, atklātā pētījumā ar tādu pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem 8 nedēļas pēc vakcinācijas bija pozitīva atbildes reakcija uz stingumkrampju vakcīnu, bija 23,9% okrelizumaba grupā un 54,5% kontroles grupā (bez slimību modificējošas terapijas, izņemot bēta interferonu). Specifisko antivielu pret stingumkrampju toksoidu ģeometriskais vidējais titrs pēc 8 nedēļām bija attiecīgi 3,74 un 9,81 SV/ml. Pozitīva atbildes reakcija pret ≥ 5 serotipiem 23-PPV 4 nedēļas pēc vakcinācijas bija 71,6% pacientu okrelizumaba grupā un 100% pacientu kontroles grupā. Revakcinācija (13-PCV) 4 nedēļas pēc 23-PPV pacientiem, kuri saņēma okrelizumabu, būtiski neuzlaboja atbildes reakciju pret 12 serotipiem, kuri bija ietverti arī 23-PPV. Tādu pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem bija izveidojies seroloģiski aizsargājošs titrs pret pieciem gripas vīrusa celmiem, okrelizumaba grupa pirms vakcinācijas bija robežās no 20,0 līdz 60,0% un 4 nedēļas pēc vakcinācijas — no 55,6 līdz 80,0%, bet kontroles grupā no 16,7 līdz 43,8% un no 75,0 līdz 97,0%. Skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu. Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt Ocrevus pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās multiplās sklerozes ārstēšanai. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Okrelizumaba farmakokinētika MS pētījumos ir aprakstīta kā divu nodalījumu modelis, ar klīrensu, kas atkarīgs no laika, un FK parametriem, kas ir tipiski IgG1 monoklonālai antivielai. Zāļu kopējā iedarbība (AUC pēc devu ievadīšanas ar 24 nedēļu starplaiku) pēc 2 x 300 mg devu ievadīšanas PPMS pētījumos un pēc 1 x 600 mg devu ievadīšanas RMS pētījumos bija identiska – kā paredzams pēc identisku devu ievadīšanas. Pēc ceturtais 600 mg okrelizumaba devas ievadīšanas laukums zem līknes (AUC_τ) bija 3510 μg/ml•dienā, un vidējā maksimālā koncentrācija (C_{max}) pēc 600 mg infūzijām RMS pacientiem bija 212 μg/ml, bet pēc 300 mg infūzijām PPMS pacientiem tā bija 141 μg/ml.

Uzsūkšanās

Ocrevus jāievada intravenozas infūzijas veidā. Citi ievadīšanas veidi nav pētīti.

Izkliede

Saskaņā ar populācijas farmakokinētikas analīzes datiem ir aprēķināts, ka centrālais izkļiedes tilpums ir 2,78 l. Aprēķinātais perifērais tilpums un starpnodalījumu klīrenss ir 2,68 l un 0,294 l dienā.

Biotransformācija

Ocrevus metabolisms nav pētīts tieši, jo antivielu klīrensu galvenokārt nodrošina katabolisms (t.i., sadalīšanās par peptīdiem un aminoskābēm).

Eliminācija

Aprēķinātais pastāvīgais klīrenss ir 0,17 l dienā, un sākotnējais no laika atkarīgais klīrenss ir 0,0489 l dienā, kas palēninās, jo eliminācijas pusperiods ir 33 nedēļas. Okrelizumaba terminālais eliminācijas pusperiods bija 26 dienas.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Pediatriskā populācija

Okrelizumaba farmakokinētika bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav pētīta.

Gados vecāki pacienti

Īpaši okrelizumaba FK pētījumi pacientiem ≥ 55 gadu vecumā nav pieejami ierobežotās klīniskās pieredzes dēļ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Formāli farmakokinētikas pētījumi nav veikti. Klīniskajos pētījumos bija iekļauti pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem, tomēr šādiem pacientiem Ocrevus farmakokinētikas izmaiņas nav novērotas. Informācija par FK pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, nav pieejama.

Aknu darbības traucējumi

Formāli farmakokinētikas pētījumi nav veikti. Klīniskajos pētījumos bija iekļauti pacienti ar viegliem aknu darbības traucējumiem, tomēr šādiem pacientiem farmakokinētikas izmaiņas nav novērotas. Informācija par FK pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav pieejama.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un embrija vai augļa attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Okrelizumaba kancerogenitāte vai mutagenitāte nav pētīta.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumos ar garastes makaku sugas pērtiķiem okrelizumaba ievadīšana laikā no grūsnības 20. dienas līdz aptuveni piektajai nedēļai pēc atnešanās bija saistīta ar glomerulopātiju, limfoīdu folikulu veidošanos kaulu smadzenēs, limfoplazmātisku nieru iekaisumu un pēcnācēju sēklinieku masas samazināšanos. Šajā pētījumā mātītēm toksisku devu ievadīšana izraisīja vidējo maksimālo koncentrāciju (C_{max}) serumā, kas bija 4,5–21 reizi lielāka par to, kas paredzama klīniskajā praksē.

Novēroti divi dzīvnieku bojāejas gadījumi, no kuriem viens bija saistīts ar priekšlaicīgas atnešanās izraisītu vājumu kopā ar oportūnistisku infekciju, bet otrs – ar aktīvu infekciozu meningoencefalītu, kas bija skāris jaundzimušā smadzenītes, jo mātei bija aktīva infekcija (mastīts). Abu neonatālo infekciju gaitu varēja būt ietekmējis B šūnu deficīts. Ir novērots, ka okrelizumaba iedarbībai pakļautām mātītēm dzimušiem pēcnācējiem postnatālajā fāzē ir B šūnu populāciju deficīts. Laktācijas periodā mātīšu pienā ir atklāts kvantitatīvi raksturojams okrelizumaba līmenis (aptuveni 0,2 % no minimālā līmeņa serumā līdzsvara koncentrācijā).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs acetāta trihidrāts
Ledus etiķskābe
Trehalozes dihidrāts
Polisorbāts 20
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Ocrevus nesaderība ar polivinilhlorīda (PVH) vai poliolefīnu (PO) materiāla maisiem un intravenozajām infūziju sistēmām nav novērota.

Ocrevus atšķaidīšanai drīkst izmantot tikai tos šķīdinātājus, kas minēti 6.6. apakšpunktā, jo citu šķīdinātāju lietošana nav pārbaudīta.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

18 mēneši

Atšķaidīts šķīdums intravenozām infūzijām

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta, 24 stundas uzglabājot 2–8 °C temperatūrā, un pēc tam 8 stundas uzglabājot istabas temperatūrā.

No mikrobioloģijas viedokļa sagatavotais infūzijas šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja tas nav nekavējoties izlietots, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pirms lietošanas un lietošanas laikā atbild lietotājs. Ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos, šis laiks, uzglabājot 2–8°C temperatūrā, parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām, bet, attiecīgi uzglabājot istabas temperatūrā – ilgākam par 8 stundām.

Ja intravenozo infūziju nav iespējams pabeigt tajā pašā dienā, atlikušais šķīdums jāiznīcina.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8 °C temperatūrā).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 ml koncentrāta stikla flakonā. Iepakojumi pa vienam vai diviem flakoniem. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par atšķaidīšanu

Ocrevus jāgatavo veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku metodi. Nekratiet flakonu.

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Nelietot šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu vai satur svešķermeņu daļiņas (šķīduma aprakstu skatīt 3. apakšpunktā).

Zāles Ocrevus pirms lietošanas jāatšķaida. Ocrevus šķīdumu intravenozai ievadīšanai pagatavo zāles infūzijas maisā atšķaidot ar izotonisku 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu (300 mg/250 ml vai 600 mg/500 ml), lai galīgā koncentrācija būtu aptuveni 1,2 mg/ml.

Atšķaidītais infūziju šķīdums jāievada, izmantojot infūzijas sistēmu ar integrētu 0,2 vai 0,22 mikronu filtru.

Pirms sākt intravenozo infūziju, infūzijas maisa saturam jābūt istabas temperatūrā.

Iznīcināšana

Neizlietoto zāļu un zāļu ar beigušos derīguma termiņu iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 8. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{DD mēnesis GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
ASV

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅĀ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ocrevus 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Ocrelizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 300 mg okrelizumaba/10 ml šķīduma (30 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrijs acetāta trihidrāts
Ledus etiķskābe
Trehalozes dihidrāts
Polisorbāts 20
Ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
300 mg/10 ml
1 flakons
2 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas
Nekratiet flakonu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt flakonu ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas

Uzglabāt flakonus ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1231/001 iepakojumā 1 flakons

EU/1/17/1231/002 iepakojumā 2 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ocrevus 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Ocrelizumab

i.v. pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

300 mg/10 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ocrevus 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Ocrelizumab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet savam ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Ocrevus un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms tiks ievadīts Ocrevus
3. Kā tiek ievadīts Ocrevus
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ocrevus
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ocrevus un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Ocrevus

Ocrevus satur aktīvo vielu okrelizumabu. Šādas veida olbaltumvielu sauc par monoklonālu antivielu. Antivielas iedarbojas, organismā piesaistoties noteiktām mērķa šūnām.

Kādam nolūkam Ocrevus lieto

Ocrevus lieto, lai ārstētu pieaugušos ar:

- multiplās sklerozes recidivējošām formām (RMS);
- agrīnu primāri progresējošu multiplo sklerozī (PPMS).

Kas ir multiplā skleroze

Multiplā skleroze (MS) ietekmē centrālo nervu sistēmu, īpaši nervus galvas smadzenēs un muguras smadzenēs. MS gadījumā imūnā sistēma (organisma aizsargsistēma) darbojas nepareizi un uzbrūk nervu šūnu aizsargslānim (ko sauc par mielīna apvalku) un izraisa iekaisumu. Mielīna apvalka noārdīšanās pārtrauc pareizu nervu darbību.

MS simptomi ir atkarīgi no tā, kura centrālās nervu sistēmas daļa ir skarta un var ietvert iešanas un līdzsvara traucējumus, vājumu, nejutību, redzes dubultošanos un neskaidru redzi, koordinācijas traucējumus un urīnpūšļa darbības traucējumus.

- **Recidivējošu MS formu (RMS) gadījumā** pacientam ir atkārtotas simptomu lēkmes (recidīvi). Simptomi var parādīties pēkšņi, dažu stundu laikā vai lēni attīstīties vairāku dienu laikā. Simptomi izzūd vai mazinās laikā starp recidīviem, bet bojājumu skaits var palielināties un izraisīt paliekošu invaliditāti.
- **Primāri progresējošas MS (PPMS) gadījumā** simptomi parasti turpina pastiprināties kopš slimības sākuma.

Kā iedarbojas Ocrevus

Ocrevus piesaistās pie noteiktām B šūnām, kas ir leikocītu veids. Leikocīti ir imūnās sistēmas daļa, un tiem ir noteikta loma MS attīstībā. Ocrevus iedarbojas uz šīm specifiskajām B šūnām un samazina to skaitu organismā. Tas samazina iekaisumu un uzbrukumus mielīna apvalkam, mazina recidīva iespējamību un palēnina slimības progresēšanu.

- **Pacientiem ar recidivējošām MS formām (RMS)** Ocrevus palīdz būtiski samazināt lēkmju (recidīvu) skaitu un būtiski palēnina slimības progresēšanu. Ocrevus arī nozīmīgi palielina iespējamību, ka pacientam nebūs slimības aktivitātes pazīmju (galvas smadzeņu bojājumu, recidīvu un invaliditātes pastiprināšanās).
- **Pacientiem ar primāri progresējošu MS (PPMS)** Ocrevus palīdz palēnina slimības progresēšanu un aizkavē iešanas ātruma samazināšanos.

2. Kas Jums jāzina, pirms tiks ievadīts Ocrevus

Jums nedrīkst ievadīt Ocrevus šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret okrelizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums pašlaik ir infekcija;
- ja esat informēts, ka Jums ir nopietni imūnās sistēmas darbības traucējumi;
- ja Jums ir vēzis.

Ja neesat pārliecināts, pirms Ocrevus ievadīšanas konsultējieties ar savu ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja kaut kas no tālāk minētā attiecas uz Jums, **pirms Ocrevus ievadīšanas konsultējieties ar savu ārstu.** Ārsts var nolemt atlikt ārstēšanu ar Ocrevus vai nolemt, ka nedrīkstat saņemt Ocrevus, ja:

- Jums ir **infekcija**. Pirms Ocrevus ievadīšanas ārsts nogaidīs, līdz infekcija ir izārstēta;
- Jums kādreiz ir bijis **B hepatīts**, vai, ja esat B hepatīta vīrusa nēsātājs, jo tādas zāles kā Ocrevus var no jauna aktivizēt B hepatīta vīrusu. Pirms ārstēšanas ar Ocrevus ārsts pārbaudīs, vai Jums ir B hepatīta infekcijas risks. Pacientiem, kuriem ir bijis B hepatīts vai kuri ir B hepatīta vīrusa nēsātāji, tiks izdarītas asinsanalīzes, un ārsts viņus uzraudzīs, vai nerodas B hepatīta infekcijas pazīmes;
- Jums ir vai kādreiz ir bijis **vēzis**. Ārsts var nolemt atlikt ārstēšanu ar Ocrevus;

Ietekme uz imūno sistēmu

- **Slimības, kas ietekmē Jūsu imūno sistēmu:** ja Jums ir cita slimība, kas ietekmē imūno sistēmu, Jūs nevarēsiet saņemt Ocrevus.
- **Zāles, kas ietekmē Jūsu imūno sistēmu:** ja Jūs kādreiz esat lietojis, lietojat vai plānojat lietot zāles, kas ietekmē imūnās sistēmas darbību, piemēram, ķīmijterapijas līdzekļus, imūnsupresantus vai citas zāles MS ārstēšanai. Pirms sākt ārstēšanu ar Ocrevus, ārsts var nolemt atlikt Jūsu ārstēšanu ar Ocrevus vai lūgt pārtraukt šādu zāļu lietošanu. Sīkāku informāciju skatīt turpmāk sadaļā "Citas zāles un Ocrevus".

Ar infūziju saistītas reakcijas

- Ar infūziju saistītas reakcijas ir visbiežāk novērotās Ocrevus terapijas blakusparādības.
- **Ja Jums ir jebkāda ar infūziju saistīta reakcija, nekavējoties informējiet savu ārstu vai medmāsu** (ar infūziju saistīto reakciju sarakstu skatīt 4. punktā). Ar infūziju saistītas reakcijas ir iespējamās infūzijas laikā vai pat 24 stundas pēc tās beigām.
- Ar infūziju saistīto reakciju riska mazināšanai ārsts pirms katras infūzijas Jums dos arī citas zāles (skatīt 3. punktu), un Jūs infūzijas laikā un vismaz vienu stundu pēc tās beigām tiksiet rūpīgi novērots.

Infekcijas

- Pirms Jums ievadīs Ocrevus, izstāstiet ārstam, ja domājat, ka Jums varētu būt infekcija. Ārsts pirms Ocrevus ievadīšanas nogaidīs, līdz infekcija būs pārgājusi.
- Ocrevus lietošanas laikā Jums var vieglāk rasties infekcijas, jo imūnās šūnas, uz kurām iedarbojas Ocrevus, arī palīdz cīnīties pret infekcijām.
- Pirms Jūs sāksiet ārstēšanu ar Ocrevus un pirms turpmākajām infūzijām ārsts, var lūgt Jūs veikt asinsanalīzes, lai pārbaudītu Jūsu imūno sistēmu, jo infekcijas var attīstīties biežāk, ja Jums ir smagi imūnās sistēmas darbības traucējumi.
- Ja Jums ar Ocrevus ārstē primāri progresējošu multiplo sklerozi, un Jums ir apgrūtināta rīšana, Ocrevus var paaugstināt smagas pneimonijas (plaušu karsoņa) risku.
- **Nekavējoties informējiet savu ārstu vai medmāsu, ja Ocrevus lietošanas laikā vai pēc tās beigām Jums parādās kāda no šīm infekcijas pazīmēm:**
 - drudzis vai drebuļi;
 - nepārejošs klepus;
 - herpes infekcija (piemēram, aukstumpumpas, jostas roze vai čūlas uz dzimumorgāniem).
- **Nekavējoties informējiet savu ārstu vai medmāsu, ja Jums šķiet, ka MS pastiprinās, vai ja pamanāt jaunus simptomus,** jo ir iespējama ļoti reta dzīvībai bīstama galvas smadzeņu infekcija, ko sauc par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML) un kas var izraisīt MS simptomiem līdzīgus simptomus. PML var attīstīties pacientiem, kuri lieto tādas zāles kā Ocrevus un citas zāles MS ārstēšanai paredzētas zāles.
Informējiet savu partneri vai aprūpētāju par to, ka tiek ārstēts ar Ocrevus. Viņš var pamanīt PML simptomus, kurus Jūs neesat ievērojis, piemēram, atmiņas, domāšanas vai gaitas traucējumus, redzes pasliktināšanos vai Jūsu runas veida izmaiņas, un tie var būt jāizmeklē Jūsu ārstam.

Vakcinācija

- Informējiet savu ārstu, ja Jums nesen ir ievadīta vai tuvākajā laikā varētu tikt ievadīta jebkāda vakcīna.
- Kamēr tiek ārstēts ar Ocrevus, Jūs nedrīkstat saņemt dzīvas vai dzīvas novājinātas vakcīnas (piemēram, tuberkulozes BCG vakcīnu vai vakcīnu pret dzelteno drudzi).
- Ārsts Jums var ieteikt saņemt sezonālo gripas vakcīnu.
- Pirms sākt ārstēšanu ar Ocrevus, ārsts pārbaudīs, vai Jums ir nepieciešama kāda vakcinācija. Visām vakcinācijām jānotiek vismaz sešas nedēļas pirms Ocrevus terapijas uzsākšanas.

Bērni un pusaudži

Ocrevus nav paredzēts lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo tā lietošana šajā vecuma grupā vēl nav pētīta.

Citas zāles un Ocrevus

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Īpaši būtiski ir informēt ārstu, ja:

- Jūs kādreiz esat lietojis, lietojat vai plānojat lietot **zāles, kas ietekmē imūnās sistēmas darbību**, piemēram, ķīmijterapijas līdzekļus, imūnsupresantus vai citas zāles MS ārstēšanai. Šo zāļu un Ocrevus vienlaicīgā ietekme uz imūno sistēmu var būt pārāk spēcīga. Ārsts var nolemt atlikt Jūsu ārstēšanu ar Ocrevus vai lūgt pārtraukt šādu zāļu lietošanu, pirms ārstēšanas ar Ocrevus uzsākšanas;
- Jūs lietojat **zāles pret augstu asinsspiedienu**, jo Ocrevus var pazemināt asinsspiedienu. Ārsts Jūs var lūgt 12 stundas pirms katras Ocrevus infūzijas pārtraukt paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai paredzēto zāļu lietošanu.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai ja par kaut ko neesat pārliecināts), pirms Ocrevus ievadīšanas konsultējieties ar savu ārstu.

Grūtniecība

- Ja Jūs esat grūtniece, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, informējiet par to savu ārstu pirms Ocrevus lietošanas, jo Ocrevus var šķērsot placentu un ietekmēt Jūsu bērnu.
- Nelietojiet Ocrevus, ja esat grūtniece, Ocrevus drīkst lietot tikai pēc konsultācijas ar ārstu. Ārsts novērtēs Ocrevus lietošanas radīto ieguvumu un risku Jūsu bērnam.
- Pirms bērna vakcinēšanas konsultējieties ar savu ārstu.

Kontracepcija sievietēm

Ja Jums var iestāties grūtniecība (notikt apaugļošanās), Jums jāizmanto kontracepcija:

- Ocrevus terapijas laikā un
- 12 mēnešus pēc Ocrevus pēdējās infūzijas.

Barošana ar krūti

Ārstēšanas ar Ocrevus laikā nebarojiet bērnu ar krūti, jo Ocrevus aktīvā viela var izdalīties pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav zināms, vai Ocrevus var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai strādāt ar instrumentiem vai iekārtām.

Ārsts Jūs informēs, vai Jūsu MS var ietekmēt spēju droši vadīt transportlīdzekli vai strādāt ar instrumentiem vai iekārtām.

Ocrevus satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg) **nātrija** katrā devā, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā tiek ievadīts Ocrevus

Ocrevus Jums ievadīs ārsts vai medmāsa ar pieredzi šīs terapijas lietošanā.

Viņi Jūs rūpīgi novēros, kamēr Jums tiks ievadītas šīs zāles, lai konstatētu blakusparādības, ja tādas būs. Ocrevus Jums vienmēr ievadīs pilienu (intravenozas infūzijas) veidā.

Pirms Ocrevus ievadīšanas lietojamās zāles

Pirms Ocrevus ievadīšanas Jūs saņemsiet citas zāles, lai nepieļautu vai vājinātu tādas iespējamās blakusparādības kā ar infūziju saistītas reakcijas (informāciju par infūziju izraisītajām reakcijām skatīt 2. un 4. punktā).

Pirms katras infūzijas Jūs saņemsiet kortikosteroīdu un antihistamīna līdzekli, turklāt Jūs varat saņemt arī zāles drudža mazināšanai.

Kā tiek ievadīts Ocrevus

- Ocrevus Jums ievadīs ārsts vai medmāsa. Ocrevus ievadīs infūzijas veidā vēnā (intravenoza jeb i.v. infūzija).
- Ocrevus ievadīšanas laikā un vismaz vienu stundu pēc infūzijas Jūs rūpīgi novēros, vai nerodas jebkādas blakusparādības, piemēram, ar infūziju saistītas reakcijas. Ja Jums būs ar infūziju saistīta reakcija, atkarībā no tās nopietnības tiks samazināts infūzijas ātrums vai arī to var uz laiku pārtraukt (informāciju par infūziju izraisītajām reakcijām skatīt 2. un 4. punktā).

Cik daudz un cik bieži Jums tiks ievadīts Ocrevus

Jums kopā tiks ievadīti 600 mg Ocrevus ik pēc 6 mēnešiem.

- Pirmā 600 mg Ocrevus deva tiks ievadīta divu atsevišķu infūziju veidā (katra pa 300 mg) ar divu nedēļu starplaiku. Katra infūzija aizņems aptuveni divas stundas un 30 minūtes.
- Nākamās 600 mg Ocrevus devas tiks ievadītas vienas infūzijas veidā. Katra infūzija aizņems aptuveni trīs stundas un 30 minūtes.

Ja esat izlaidis Ocrevus infūziju

- Ja esat izlaidis Ocrevus infūziju, konsultējieties ar savu ārstu, lai pēc iespējas drīzāk to saņemtu. Negaidiet līdz nākamajai plānotajai infūzijai.
- Lai Ocrevus radītais ieguvums būtu pilnīgs, svarīgi ir saņemt visas infūzijas plānotajā laikā.

Ja pārtraucat ārstēties ar Ocrevus

- Svarīgi ir turpināt ārstēšanos tik ilgi, kamēr Jūs un Jūsu ārsts uzskatāt, ka tā Jums palīdz.
- Dažas blakusparādības var būt saistītas ar mazu B šūnu skaitu. Pēc Ocrevus terapijas pārtraukšanas Jums joprojām var būt blakusparādības līdz normalizēties B šūnu skaits. B šūnu skaits Jūsu asinīs pakāpeniski palielināsies līdz normai. Tas var aizņemt no sešiem mēnešiem līdz 2,5 gadiem vai, retākos gadījumos, pat vairākus gadus.
- Pirms sākt jebkuru citu zāļu lietošanu, informējiet savu ārstu par to, kad Jums ir bijusi pēdējā Ocrevus infūzija.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pēc Ocrevus lietošanas ir ziņots par tālāk minētajām blakusparādībām.

Ar infūziju saistītas reakcijas

- Ar infūziju saistītas reakcijas ir visbiežāk novērotās Ocrevus terapijas blakusparādības (ļoti bieži – var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem). Vairumā gadījumu šīs reakcijas ir vieglas, tomēr ir iespējamas arī dažas nopietnas reakcijas.
- **Nekavējoties informējiet savu ārstu vai medmāsu, ja infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc tās Jums rodas jebkādas ar infūziju saistītas reakcijas pazīmes vai simptomi. Ir iespējami šādi simptomi (bet ne tikai):**
 - ādas nieze;
 - izsitumi;

- nātrene;
 - ādas apsārtums;
 - kakla kairinājums vai sāpes;
 - elpas trūkums;
 - rīkles tūska;
 - pietvīkums;
 - zems asinsspiediens;
 - drudzis;
 - noguruma sajūta;
 - galvassāpes;
 - reiboņa sajūta;
 - slikta dūša;
 - ātra sirds darbība.
- Ja Jums būs ar infūziju saistīta reakcija, Jums tiks dotas zāles tās novēršanai, un var būt jāsamazina infūzijas ātrums vai jāpārtrauc infūzija. Pēc tam, kad reakcija ir beigusies, infūziju var turpināt. Ja ar infūziju saistītā reakcija ir dzīvībai bīstama, ārsts var pilnīgi pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Ocrevus.

Infekcijas

- Ocrevus lietošanas laikā Jums var vieglāk rasties infekcijas. Ar Ocrevus ārstētiem MS pacientiem ir novērotas šādas infekcijas:
 - **Ļoti bieži:** var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:
 - augšējo elpceļu infekcijas;
 - gripa.
 - **Bieži:** var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:
 - deguna blakusdobumu infekcijas;
 - bronhīts (bronhu iekaisums);
 - herpes infekcija (aukstumpumpas vai jostas roze);
 - kuņģa-zarnu trakta infekcija (gastroenterīts);
 - elpceļu infekcija;
 - vīrusu infekcija;
 - ādas infekcija (celulīts).

Dažas no tām var būt nopietnas.

- **Nekavējoties informējiet savu ārstu vai medmāsu, ja Jums parādās kāda no šīm infekcijas pazīmēm:**
 - drudzis vai drebuļi;
 - nepārejošs klepus;
 - herpes vīrusu infekcija (piemēram, aukstumpumpas, jostas roze un čūlas uz dzimumorgāniem).

Citas blakusparādības

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:

- samazināts specifisku olbaltumvielu (imūnglobulīnu), kas palīdz cīnīties pret infekcijām, daudzums asinīs.

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- klepus;
- biezu gļotu uzkrāšanās degunā, rīklē vai krūškurvī;
- mazs noteiktu balto asins šūnu skaits (neitropēnija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ocrevus

Ocrevus slimnīcā vai klīnikā uzglabās veselības aprūpes speciālisti, ievērojot tālāk minētos nosacījumus.

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējās kastītes un flakona etiķetes pēc ‘Derīgs līdz’ un ‘EXP’. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt zāles ledusskapī (2°C –8 °C temperatūrā). Nesasaldēt. Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā, lai tos pasargātu no gaismas.

Pirms Jums tiek ievadīts Ocrevus, tas jāatšķaida. To izdarīs veselības aprūpes speciālists. Šīs zāles ieteicams ievadīt tūlīt pēc atšķaidīšanas. Ja tās netiek nekavējoties izlietotas, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs veselības aprūpes speciālists, un uzglabāšanas laikam parasti nevajadzētu būt ilgākam par 24 stundām 2°C –8 °C temperatūrā, un pēc tam 8 stundas istabas temperatūrā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ocrevus satur

- Aktīvā viela ir okrelizumabs. Katrā flakonā ir 300 mg okrelizumaba/10 ml šķīduma, un tā koncentrācija ir 30 mg/ml.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe, trehalozes dihidrāts, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām.

Ocrevus ārējais izskats un iepakojums

- Ocrevus ir dzidrs līdz viegli opalescējošs bezkrāsains vai gaiši brūns šķīdums.
- Tas ir pieejams kā koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.
- Šīs zāles ir pieejamas iepakojumos pa 1 vai 2 flakoniem (flakoni ar 10 ml koncentrāta). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Lai saņemtu sīkāku informāciju, izlasiet zāļu aprakstu.

Devas

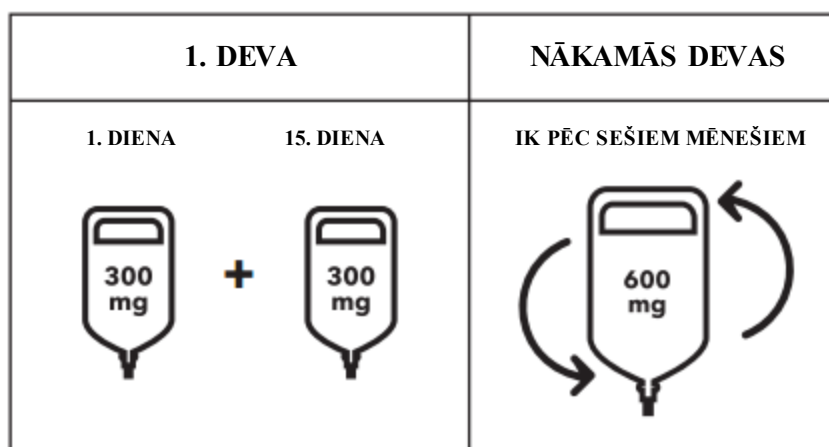
- Sākotnējā deva

Sākotnējā 600 mg deva jāievada divu atsevišķu intravenozu infūziju veidā; pirmās infūzijas laikā jāievada 300 mg deva, un pēc divām nedēļām infūzijas veidā jāievada vēl viena 300 mg deva.

- Nākamās devas

Nākamās Ocrevus devas ievada ik pēc sešiem mēnešiem vienas 600 mg devas intravenozas infūzijas veidā (skatīt 1. tabulu). Pirmā no nākamajām 600 mg devām jāievada sešus mēnešus pēc sākotnējās devas pirmās infūzijas. Starp visām Ocrevus devām jābūt vismaz piecu mēnešu starplaikam.

1. attēls. Ocrevus deva un lietošanas shēma



IRR kontrole pirms infūzijas

- Ocrevus terapija jāsāk un jāuzrauga pieredzējušam veselības aprūpes speciālistam, kuram ir pieejams atbilstošs medicīniskais aprīkojums smagu reakciju, piemēram, smagu ar infūzijām saistīto reakciju (IRR), paaugstinātas jutības reakciju un/vai anafilaktisku reakciju, kontrolei.
- Premedikācija IRR gadījumā
IRR sastopamības un smaguma mazināšanai pirms katras Ocrevus infūzijas jāveic premedikācija ar šādām divām zālēm:
 - 100 mg metilprednizolona (vai līdzvērtīgu zāļu) intravenozi, aptuveni 30 minūtes pirms katras Ocrevus infūzijas;
 - antihistamīna līdzeklis aptuveni 30–60 minūtes pirms katras Ocrevus infūzijas.Papildus var apsvērt arī premedikāciju ar pretdrudža līdzekli, piemēram, paracetamolu, aptuveni 30–60 minūtes pirms katras Ocrevus infūzijas.
- Ocrevus infūziju laikā kā IRR simptoms var rasties hipotensija, tādēļ jāapsver nepieciešamība 12 stundas pirms katras Ocrevus infūzijas un visu tās laiku atturēties no antihipertensīvu līdzekļu lietošanas. Pacienti, kuriem anamnēzē ir sastrēguma sirds mazspēja (III un IV pakāpe pēc Ņujorkas Sirds asociācijas klasifikācijas), nav pētīti.

Norādījumi par atšķaidīšanu

- Ocrevus jāpagatavo veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku metodi. Nekratiet flakonu.
- Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

- Ocrevus var saturēt sīkas caurspīdīgas un/vai mirguļojošas daļiņas, kas saistīts ar pastiprinātu opalescenci. Nelietot šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu vai satur svešķermeņu daļiņas.
- Zāles Ocrevus pirms lietošanas jāatšķaida. Ocrevus šķīdumu intravenozai ievadīšanai pagatavo, zāles infūzijas maisā atšķaidot ar izotonisku 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu (300 mg/250 ml vai 600 mg/500 ml), lai galīgā koncentrācija būtu aptuveni 1,2 mg/ml.
- Atšķaidītais infūziju šķīdums jāievada, izmantojot infūzijas sistēmu ar integrētu 0,2 vai 0,22 mikronu filtru.
- Pirms sākt intravenozo infūziju, infūzijas maisa saturam jābūt istabas temperatūrā, lai nepieļautu zemas temperatūras šķīduma ievadīšanas izraisītu reakciju uz infūziju.

Lietošanas veids

- Ocrevus pēc atšķaidīšanas jāievada intravenozas infūzijas veidā, izmantojot šim nolūkam paredzētu sistēmu.
- Ocrevus infūzijas nedrīkst ievadīt straujas intravenozas vai bolus injekcijas veidā.

1. tabula. Ocrevus devas un lietošanas shēma

		Ievadāmā Ocrevus deva	Norādījumi par infūziju
Sākotnējā deva (600 mg) sadalīta 2 infūzijām	1. infūzija	300 mg 250 ml šķīduma	<ul style="list-style-type: none"> • Infūzija jāuzsāk, 30 minūtes ievadot ar ātrumu 30 ml/stundā • Pēc tam ātrumu ik pēc 30 minūtēm var palielināt par 30 ml/stundā, līdz maksimālajam ātrumam – 180 ml/stundā • Katra infūzija jāievada aptuveni 2,5 stundās
	2. infūzija (pēc divām nedēļām)	300 mg 250 ml šķīduma	
Nākamās devas (600 mg) ik pēc 6 mēnešiem	Viena infūzija	600 mg 500 ml šķīduma	<ul style="list-style-type: none"> • Infūzija jāuzsāk, 30 minūtes ievadot ar ātrumu 40 ml/stundā • Pēc tam ātrumu ik pēc 30 minūtēm var palielināt par 40 ml/stundā, līdz maksimālajam ātrumam – 200 ml/stundā • Katra infūzija jāievada aptuveni 3,5 stundās

IRR kontrole infūzijas laikā un pēc tās

Infūzijas laikā un vismaz vienu stundu pēc tās pacienti rūpīgi jāuzrauga.

Infūzijas laikā

- Infūzijas pielāgošana IRR gadījumā
Ja jebkuras infūzijas laikā rodas IRR, skatīt tālāk sniegtos norādījumus par infūzijas pielāgošanu.

Dzīvībai bīstamas IRR

Ja infūzijas laikā rodas dzīvībai bīstamas vai invaliditāti izraisošas IRR pazīmes, piemēram, akūta paaugstinātas jutības reakcija vai akūts respiratorā distresa sindroms, infūzija nekavējoties jāpārtrauc, un pacients atbilstoši jāārstē. Šādiem pacientiem Ocrevus lietošana pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Smagas IRR

Ja pacientam rodas smaga IRR (piemēram, aizdusa) vai ja vienlaicīgi ir tādi simptomi kā karstuma viļņi, drudzis un sāpes kaklā, infūzija nekavējoties jāpārtrauc, un pacients jāārstē simptomātiski. Infūziju drīkst atsākt tikai tad, kad ir izzuduši visi simptomi. Atsākot infūziju, tās ātrumam jābūt pusei no tā, kas izmantots reakcijas rašanās brīdī. Nākamo jauno infūziju laikā to ātrums nav jāpielāgo, ja vien pacientam nerodas IRR.

Viegla līdz vidēji smaga IRR

Ja pacientam rodas viegla līdz vidēji smaga IRR (piemēram, galvassāpes), infūzijas ātrums jāsamazina līdz pusei no tā, kas izmantots reakcijas rašanās brīdī. Šāds samazināts ātrums jā saglabā vismaz 30 minūtes. Ja panesamība ir laba, vēlāk to var palielināt līdz pacientam izmantotajam sākotnējam infūzijas ātrumam. Nākamo jauno infūziju laikā to ātrums nav jāpielāgo, ja vien pacientam nerodas IRR.

- Pacientiem, kuriem rodas smagi ar plaušām saistīti simptomi, piemēram, bronhu spazmas vai astmas saasināšanās, infūzija nekavējoties un pilnīgi jāpārtrauc. Pacients pēc simptomātiskas terapijas saņemšanas jānovēro, līdz ir izzuduši ar plaušām saistītie simptomi, jo pēc klīnisko simptomu sākotnējās vājināšanās tie var atkal pastiprināties;
- Paaugstinātu jutību var būt grūti atšķirt no IRR. Ja infūzijas laikā ir aizdomas par paaugstinātas jutības reakciju, infūzija nekavējoties un pilnīgi jāpārtrauc.

Pēc infūzijas

- ar Ocrevus ārstētie pacienti vismaz vienu stundu pēc infūzijas pabeigšanas jānovēro vai nerodas jebkādi IRR simptomi;
- ārstiem jābrīdina pacienti, ka IRR var rasties 24 stundu laikā pēc infūzijas.

Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

18 mēneši

Atšķaidīts šķīdums intravenozām infūzijām

- Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta, 24 stundas uzglabājot 2–8 °C temperatūrā, un pēc tam 8 stundas uzglabājot istabas temperatūrā.
- No mikrobioloģijas viedokļa sagatavotais infūzijas šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek nekavējoties izlietots, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pirms lietošanas un lietošanas laikā atbild lietotājs un tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2°C–8 °C temperatūrā, bet attiecīgi uzglabājot istabas temperatūrā, ilgākam par 8 stundām, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos..
- Ja intravenozo infūziju nav iespējams pabeigt tajā pašā dienā, atlikušais šķīdums jāiznīcina.