

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Ocrevus 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 300 mg okrelizumaba v 10 ml s koncentracijo 30 mg/ml. Končna koncentracija zdravila po razredčenju je približno 1,2 mg/ml.

Okrelizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo proti CD20, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do bledorjava raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ocrevus je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z recidivnimi oblikami multiple skleroze (RMS), ki imajo klinično ali s slikovno diagnostiko opredeljeno aktivno bolezen (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Ocrevus je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z zgodnjo primarno progresivno multiplo sklerozo (PPMS) glede na trajanje bolezni in stopnjo prizadetosti ter s slikovno diagnostiko opredeljenimi značilnostmi vnetne aktivnosti (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Ocrevus morajo začeti in nadzorovati usposobljeni zdravniki z izkušnjami pri odkrivanju in zdravljenju nevroloških stanj, ki imajo dostop do ustrezne medicinske podpore, potrebne za obvladanje hudih reakcij, kot so na primer resne z infuzijo povezane reakcije.

Premedikacija zaradi z infuzijo povezanih reakcij

Pred vsakim infundiranjem zdravila Ocrevus je treba za zmanjšanje pogostnosti in izrazitosti z infuzijo povezanih reakcij uporabiti naslednji dve zdravili za premedikacijo (za dodatne ukrepe za zmanjšanje z infuzijo povezanih reakcij glejte "Z infuzijo povezane reakcije" v poglavju 4.4):

- 100 mg metilprednizolona (ali ekvivalenta) intravensko približno 30 minut pred vsakim infundiranjem zdravila Ocrevus,
- antihistaminik približno 30 do 60 minut pred vsakim infundiranjem zdravila Ocrevus.

Poleg tega pride v poštev premedikacija z antipiretikom (npr. s paracetamolom), in sicer približno 30 do 60 minut pred vsakim infundiranjem zdravila Ocrevus.

Odmerjanje:

Začetni odmerki

Začetni odmerek 600 mg je treba dati v dveh ločenih intravenskih infuzijah: najprej infuzijo 300 mg, ki ji čez 2 tedna sledi druga infuzija 300 mg (preglednica 1).

Nadaljnji odmerki

Nadaljnje odmerke zdravila Ocrevus je treba dajati v odmerku 600 mg v enkratni intravenski infuziji na 6 mesecev (preglednica 1). Prvi nadaljnji 600-mg odmerek zdravila je treba dati šest mesecev po prvi infuziji začetnega odmerka.

Če bolniki pri nobeni od prejšnjih infuzij zdravila Ocrevus niso imeli resne z infuzijo povezane reakcije, se sme pri nadaljnjih odmerkih dati krajšo (2-urno) infuzijo (preglednica 1, 2. možnost).

Med posameznimi odmerki zdravila Ocrevus je treba ohranjati presledek vsaj 5 mesecev.

Prilagoditve infundiranja v primeru z infuzijo povezanih reakcij

V primeru z infuzijo povezanih reakcij med katerim koli infundiranjem glejte naslednje prilagoditve. Dodatne informacije o z infuzijo povezanih reakcijah so navedene v poglavju 4.4.

Življenjsko ogrožajoče z infuzijo povezane reakcije

Če se med infundiranjem pojavijo znaki z infuzijo povezane reakcije, ki ogrozi bolnikovo življenje ali bolnika onesposobi, na primer akutna preobčutljivost ali sindrom akutne dihalne stiske, je treba infundiranje nemudoma prekiniti in bolnika ustrezno zdraviti. Pri takšnih bolnikih je treba uporabo zdravila Ocrevus trajno ukiniti (glejte poglavje 4.3).

Hude z infuzijo povezane reakcije

Če se bolniku pojavi huda z infuzijo povezana reakcija (npr. dispneja) ali skupek simptomov, ki obsega zardevanje, zvišano telesno temperaturo in bolečine v žrelu, je treba infundiranje nemudoma prekiniti in bolnika simptomatsko zdraviti. Infundiranje se lahko znova začne, šele ko vsi simptomi minejo. Začetna hitrost infundiranja ob ponovnem začetku mora biti polovica tiste hitrosti, pri kateri je prišlo do reakcije. Pri nadaljnjih novih infundiranjih prilagoditve niso potrebne, razen če se bolniku pojavi z infuzijo povezana reakcija.

Blage do zmerne z infuzijo povezane reakcije

Če se bolniku pojavi blaga do zmerne z infuzijo povezana reakcija (npr. glavobol), je treba hitrost infundiranja zmanjšati na polovico tiste hitrosti, pri kateri je prišlo do reakcije. Manjšo hitrost infundiranja je treba ohraniti vsaj 30 minut. Če bolnik to prenaša, je hitrost infundiranja nato mogoče povečati v skladu z bolnikovo začetno hitrostjo infundiranja. Pri nadaljnjih novih infundiranjih prilagoditve niso potrebne, razen če se bolniku pojavi z infuzijo povezana reakcija.

Prilagoditev odmerka med zdravljenjem

Zgornji primeri prekinitve odmerka in upočasnitve (za blage/zmerne in hude z infuzijo povezane reakcije) spremenijo hitrost infundiranja in podaljšajo njegovo trajanje, ne spremenijo pa celotnega odmerka. Zmanjšanja odmerka zdravila Ocrevus niso priporočena.

Zapozneli ali izpuščeni odmerki

V primeru izpuščenega infundiranja zdravila Ocrevus je treba zdravilo uporabiti čim prej; ne čakajte do naslednjega načrtovanega odmerka. Med odmerki zdravila Ocrevus je treba ohranjati presledek 6 mesecev (oz. vsaj 5 mesecev) (glejte preglednico 1).

Posebne populacije

Odrasli, starejši od 55 let, in starejša populacija

Na podlagi maloštevilnih razpoložljivih podatkov (glejte poglavje 5.1 in poglavje 5.2) bolnikom po 55. letu starosti odmerjanja ni treba prilagoditi. Bolniki, vključeni v potekajoča klinična preskušanja, tudi po 55. letu še naprej prejemajo odmerek 600 mg okrelizumaba na šest mesecev.

Okvara ledvic

Varnost in učinkovitost zdravila Ocrevus pri bolnikih z okvaro ledvic nista formalno raziskani. V klinična preskušanja so bili vključeni bolniki z blago okvaro ledvic. Izkušenj pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro ledvic ni. Zdravilo Ocrevus je monoklonsko protitelo, ki se odstrani s katabolizmom (tj. z razgradnjo v peptide in aminokisljine), zato ni pričakovati, da bi bilo bolnikom z okvaro ledvic odmerek treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Varnost in učinkovitost zdravila Ocrevus pri bolnikih z okvaro jeter nista formalno raziskani. V klinična preskušanja so bili vključeni bolniki z blago okvaro jeter. Izkušenj pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter ni. Zdravilo Ocrevus je monoklonsko protitelo, ki se odstrani s katabolizmom (ne s presnovo v jetrih), zato ni pričakovati, da bi bilo bolnikom z okvaro jeter odmerek treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Ocrevus nista ugotovljeni pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 18 let. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Po razredčenju se zdravilo Ocrevus daje kot intravenska infuzija po namenski intravenski liniji. Infuzij zdravila Ocrevus se ne sme dati s forsirano intravensko aplikacijo ali kot bolus.

Preglednica 1: Odmerek in razpored uporabe zdravila Ocrevus

		Količina zdravila Ocrevus, ki jo je treba uporabiti	Navodila za infundiranje
<p>Začetni odmerek (600 mg) razdeljen na 2 infuziji</p>	1. infuzija	300 mg v 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Infundiranje začnite s hitrostjo 30 ml/uro za 30 minut. • Hitrost je mogoče na 30 minut povečevati po 30 ml/uro do največ 180 ml/uro. • Vsako infundiranje mora trajati približno 2,5 ure.
	2. infuzija (2 tedna pozneje)	300 mg v 250 ml	
<p>Nadaljnji odmerki (600 mg) enkratna infuzija enkrat na 6 mesecev</p>	1. možnost: infuzija s trajanjem približno 3,5 ure	600 mg v 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Infundiranje začnite s hitrostjo 40 ml/uro za 30 minut. • Hitrost je mogoče na 30 minut povečevati po 40 ml/uro do največ 200 ml/uro. • Vsako infundiranje mora trajati približno 3,5 ure.
	ALI		
	2. možnost: infuzija s trajanjem približno 2 uri	600 mg v 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Infundiranje začnite s hitrostjo 100 ml/uro za prvih 15 minut. • Hitrost infundiranja povečajte na 200 ml/uro za naslednjih 15 minut. • Hitrost infundiranja povečajte na 250 ml/uro za naslednjih 30 minut. • Hitrost infundiranja povečajte na 300 ml/uro za preostalih 60 minut. • Vsako infundiranje mora trajati približno 2 uri.

Raztopino zdravila Ocrevus za intravensko infundiranje je treba pripraviti tako, da se zdravilo razredči v infuzijski vreči, ki vsebuje 0,9-% natrijev klorid, do končne koncentracije približno 1,2 mg/ml. Za navodila o razredčenju zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

Bolnike je treba nadzirati med infundiranjem in vsaj še eno uro po koncu infundiranja (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- Trenutno aktivna okužba (glejte poglavje 4.4)
- Imunsko zelo oslabei bolniki (glejte poglavje 4.4)
- Zne aktivne maligne bolezni (glejte poglavje 4.4)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba ime in številko serije uporabljenega zdravila jasno zabeležiti.

Z infuzijo povezane reakcije

Pri zdravilu Ocrevus lahko pride do reakcij, povezanih z infuzijo, ki so morda posledica sproščanja citokinov in/ali drugih kemičnih mediatorjev.

Simptomi z infuzijo povezanih reakcij se lahko pojavijo med katerim koli infundiranjem, vendar so o njih pogosteje poročali med prvim infundiranjem. Z infuzijo povezane reakcije se lahko pojavijo v 24 urah po infundiranju (glejte poglavje 4.8). Te reakcije se lahko pokažejo kot srbenje, izpuščaj, urtikarija, eritem, draženje žrela, orofaringealna bolečina, dispneja, edem žrela ali grla, zardevanje, hipotenzija, zvišana telesna temperatura, utrujenost, glavobol, omotica, navzea, tahikardija in anafilaksija.

Pred infundiranjem:

- Obvladovanje hudih reakcij: na voljo mora biti vse potrebno za obvladovanje hudih reakcij, na primer resnih z infuzijo povezanih reakcij, preobčutljivostnih reakcij in/ali anafilaktičnih reakcij.
- Hipotenzija: med infundiranjem zdravila Ocrevus se lahko pojavi kot simptom z infuzijo povezane reakcije. Zato je treba razmisliti o začasni prekinitvi antihipertenzivne terapije v 12 urah pred infundiranjem zdravila Ocrevus in med njegovim infundiranjem. Pri bolnikih z anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja (razredov III in IV po *New York Heart Association*) ni bilo raziskav.
- Premedikacija: bolniki morajo dobiti premedikacijo za zmanjšanje pogostnosti in izrazitosti z infuzijo povezanih reakcij (glejte poglavje 4.2).

Med infundiranjem:

- Pri bolnikih, ki se jim pojavijo hudi pljučni simptomi, na primer bronhospazem ali poslabšanje astme, je treba izvesti naslednje ukrepe:
 - nemudoma in trajno je treba prekiniti infundiranje;
 - začeti je treba simptomatsko zdravljenje;
 - bolnika je treba nadzirati, dokler pljučni simptomi ne minejo, saj lahko uvodnemu izboljšanju kliničnih simptomov sledi poslabšanje.
- Kar zadeva simptome, je preobčutljivost včasih težko razločiti od z infuzijo povezanih reakcij. V primeru suma na preobčutljivostno reakcijo med infundiranjem je treba infundiranje nemudoma in trajno končati (glejte "Preobčutljivostne reakcije", spodaj).

Po infundiranju:

- Bolnike, zdravljene z zdravilom Ocrevus, je treba vsaj še eno uro po koncu infundiranja opazovati glede simptomov z infuzijo povezanih reakcij.
- Zdravniki morajo bolnike opozoriti, da se lahko z infuzijo povezana reakcija pojavi v 24 urah po infundiranju.

Glede smernic za odmerjanje pri bolnikih, ki se jim pojavijo simptomi z infuzijo povezanih reakcij, glejte poglavje 4.2.

Preobčutljivostne reakcije

Pojavi se lahko preobčutljivostna reakcija (akutna alergijska reakcija na zdravilo). Akutne preobčutljivostne reakcije tipa 1 (posredovane z IgE) se lahko klinično ne razlikujejo od simptomov z infuzijo povezanih reakcij.

Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo med katerim koli infundiranjem, a praviloma ne med prvim infundiranjem. Če se pri poznejših infundiranjih pojavijo hujši simptomi, kot jih je bolnik imel prej, ali se pojavijo novi hudi simptomi, je treba pomisliti na možnost, da gre za preobčutljivostno reakcijo. S tem zdravilom se ne sme zdraviti bolnikov, ki imajo znano z IgE posredovano preobčutljivost na okrelizumab (glejte poglavje 4.3).

Okužbe

Pri bolnikih z aktivno okužbo je treba uporabo zdravila Ocrevus odložiti, dokler okužba ne mine.

Pred uporabo zdravila je priporočljivo preveriti bolnikovo imunsko stanje, saj se imunsko zelo oslabilih bolnikov (npr. z limfopenijo, nevtropenijo, hipogamaglobulinemijo) ne sme zdraviti (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Celotni delež bolnikov, ki se jim je pojavila resna okužba, je bil podoben kot s primerjalnimi zdravili (glejte poglavje 4.8). Pogostnost okužb 4. stopnje (življenjsko ogrožajočih) in 5. stopnje (s smrtnim izidom) je bila v vseh terapevtskih skupinah majhna, a je bila pri PPMS z zdravilom Ocrevus večja kot s placebom tako za življenjsko ogrožajoče okužbe (1,6 % v primerjavi z 0,4 %) kot za tiste s smrtnim izidom (0,6 % v primerjavi z 0 %). Vse življenjsko ogrožajoče okužbe so minile brez prenehanja uporabe okrelizumaba.

Pri bolnikih s PPMS, ki imajo težave s požiranjem, obstaja večje tveganje za aspiracijsko pljučnico. Zdravljenje z zdravilom Ocrevus lahko tem bolnikom dodatno poveča tveganje za pljučnico. Zdravniki morajo pri bolnikih s pljučnico nemudoma ukrepati.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Tveganja za PML ni mogoče izključiti, ker so okužbo z virusom John Cunningham s posledično PML opazali pri bolnikih, zdravljenih s protitelesi proti CD20 in drugimi zdravili proti multipli sklerozi ter v povezavi z dejavniki tveganja (populacija bolnikov npr. z limfopenijo, višjo starostjo, politerapijo z imunosupresivi).

Zdravniki morajo biti pozorni na zgodnje znake in simptome PML, ki lahko obsegajo katere koli novonastale nevrološke znake ali simptome ali njihovo poslabšanje, ker so lahko podobni multipli sklerozi.

V primeru suma na PML je treba uporabo zdravila Ocrevus zadržati. Razmisliti je treba o ovrednotenju, vključno s magnetnoresonančnimi posnetki, po možnosti s kontrastom (v primerjavi z magnetnoresonančnimi posnetki pred zdravljenjem), potrditvenim testiranjem cerebrospinalnega likvorja za deoksiribonukleinsko kislino (DNA) virusa John Cunningham in ponavljajočimi nevrološkimi ocenami. V primeru potrjene PML je treba zdravljenje trajno ukiniti.

Reaktivacija hepatitisa B

Pri bolnikih, zdravljenih s protitelesi proti CD20, je bila opisana reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV), v nekaterih primerih s posledičnim fulminantnim hepatitisom, odpovedjo jeter in smrtjo.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ocrevus je treba pri vseh bolnikih opraviti presejalne preiskave za HBV v skladu z lokalnimi smernicami. Bolnikov z aktivnim HBV (tj. z aktivno okužbo, potrjeno s pozitivnim rezultatom HBsAg in testiranjem anti-HB) se ne sme zdraviti z zdravilom Ocrevus. Bolniki s pozitivnimi serološkimi izvidi (tj. negativni za HBsAg in pozitivni za protitelesa proti jedrnemu antigenu HB (HBcAb+) ali nosilci HBV (pozitivni za površinski antigen, HBsAg+)) se morajo pred začetkom zdravljenja posvetovati s specialistom za jetrne bolezni. Take bolnike je treba spremljati in voditi v skladu z lokalnimi zdravstvenimi standardi, da bi preprečili reaktivacijo hepatitisa B.

Nevtropenija s poznim nastopom

Poročali so o primerih nevtropenije s poznim nastopom. Čeprav so bili nekateri primeri 3. ali 4. stopnje, je bila večina primerov 1. ali 2. stopnje. O primerih nevtropenije s poznim nastopom so poročali vsaj 4 tedne po zadnji infuziji zdravila Ocrevus. Pri bolnikih z znaki in simptomi okužbe je priporočljivo merjenje nevtrofilcev v krvi (glejte poglavje 4.8).

Maligne bolezni

V kliničnih preskušanjih so med prejemniki okrelizumaba opazili več malignih bolezni (vključno z rakom dojke) kot v kontrolnih skupinah, vendar je bila njihova pojavnost v okviru deleža, pričakovanega za populacijo z multiplo sklerozo. Pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za maligne bolezni in bolnikih, aktivno nadzorovanih zaradi ponovitve maligne bolezni, je treba individualno pretehtati korist in tveganje. Bolniki z znano aktivno maligno boleznijo ne smejo prejemati zdravila Ocrevus (glejte poglavje 4.3). Bolnice se morajo udeleževati standardnih presejalnih pregledov za raka dojke v skladu z lokalnimi smernicami. Glejte poglavje 4.2 za neraziskane populacije.

V kontroliranem obdobju kliničnih preskušanj je bila pojavnost nemelanomskih rakov kože majhna in med terapevtskimi skupinami ni bilo neravnovesij. Povečanje pojavnosti so opazili med 3. in 4. letom zdravljenja, in sicer zaradi bazalnoceličnega karcinoma, a to v naslednjih letih ni bilo opazno. Pojavnost ostaja v okviru deleža, pričakovanega za populacijo z multiplo sklerozo.

Zdravljenje imunsko zelo oslabeledih bolnikov

Imunsko zelo oslabeledih bolnikov se ne sme zdraviti, dokler takšno stanje ne mine (glejte poglavje 4.3).

Pri drugih avtoimunskih boleznih je uporaba zdravila Ocrevus sočasno z imunosupresivnimi zdravili (npr. kronično uporabljanimi kortikosteroidi, nebiološkimi in biološkimi imunomodilirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD - *disease-modifying antirheumatic drugs*), mofetilmikofenolatom, ciklofosfamidom, azatioprinom) povzročila porast resnih okužb, vključno z oportunističnimi okužbami. Med takšnimi okužbami so bile atipična pljučnica in pljučnica zaradi *Pneumocystis jirovecii*, pljučnica zaradi virusa varicelle, tuberkuloza, histoplazmoza, a ne le te. V redkih primerih so bile nekatere teh okužb smrtne. V eksploratorni analizi so zaznali naslednje dejavnike, povezane s tveganjem za resne okužbe: odmerki zdravila Ocrevus, večji od priporočenih pri multipli sklerozi, druge sočasne bolezni in kronična uporaba imunosupresivov/kortikosteroidov.

Sočasno z zdravilom Ocrevus ni priporočljivo uporabljati drugih imunosupresivov razen kortikosteroidov za simptomatsko zdravljenje recidivov. Malo je znanega o tem, ali je sočasna uporaba steroidov za simptomatsko zdravljenje recidivov v klinični praksi povezana z večjim tveganjem za okužbe. V ključnih študijah okrelizumaba pri multipli sklerozi uporaba kortikosteroidov za zdravljenje recidiva ni bila povezana z večjim tveganjem za resne okužbe.

V primeru uvedbe zdravila Ocrevus po imunosupresivnih zdravilih ali v primeru uvedbe imunosupresivnih zdravil po zdravilu Ocrevus je treba upoštevati možnost za prekrivanje

farmakodinamičnih učinkov (glejte poglavje 5.1, Farmakodinamični učinki). V primeru predpisovanja zdravila Ocrevus je potrebna previdnost in upoštevati je treba farmakodinamiko drugih imunomodulirajočih zdravil za zdravljenje multiple skleroze.

Cepjenja

Varnost imunizacije z živimi ali živimi oslABLJENIMI cepivi po zdravljenju z zdravilom Ocrevus ni raziskana in cepljenje z živimi ali živimi oslABLJENIMI virusnimi cepivi med zdravljenjem in do ponovnega porasta števila celic B ni priporočljivo (v kliničnih preskušanjih je bil mediani čas do ponovnega porasta celic B 72 tednov). Glejte poglavje 5.1.

V randomizirani odprti študiji so bili bolniki z RMS sposobni doseči humoralne odzive, čeprav zmanjšane, na tetanusni toksoid, 23-valentni pnevmokokni polisaharid z obnovitvenim cepljenjem ali brez njega, neoantigen hemocianina iz školjke (*keyhole limpet hemocyanin*) in sezonska cepiva proti gripi. Glejte poglavji 4.5 in 5.1.

Priporočljivo je, da bolnike, zdravljene z zdravilom Ocrevus, cepite s sezonskimi cepivi proti gripi, ki so inaktivirana.

Zdravniki morajo preveriti imunizacijsko stanje bolnikov, pri katerih razmišljajo o zdravljenju z zdravilom Ocrevus. Bolniki, ki potrebujejo cepljenje, morajo imunizacijo dokončati vsaj 6 tednov pred uvedbo zdravila Ocrevus.

Za nadaljnje informacije glede cepljenj glejte poglavji 4.5 in 5.1.

Izpostavljenost okrelizumabu in utero in cepljenje novorojenčkov in dojenčkov z živimi ali živimi oslABLJENIMI cepivi

Zaradi možnega zmanjšanega števila celic B pri dojenčkih mater, ki so bile izpostavljene zdravilu Ocrevus med nosečnostjo, je priporočljivo cepljenje z živimi ali živimi oslABLJENIMI cepivi odložiti, dokler se število celic B ne normalizira. Pri teh novorojenčkih in dojenčkih je zato pred cepljenjem priporočljivo meriti število CD19-pozitivnih celic B.

Priporočljivo je, da vsa cepljenja razen živih ali živih oslABLJENIH sledijo lokalnemu programu cepljenja; ker je lahko učinkovitost cepljenja manjša, je treba razmisliti o meritvah titrov odziva na cepivo, da bi preverili, ali so posamezniki dosegli zaščitni imunski odziv.

O varnosti in času cepljenja se je treba pogovoriti z dojenčkovim zdravnikom (glejte poglavje 4.6).

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli, ker ni pričakovati medsebojnega delovanja zdravil preko encimov citokroma P450, drugih presnovnih encimov ali prenašalcev.

Cepjenja

Varnost cepljenja z živimi ali oslABLJENIMI živimi cepivi po zdravljenju z zdravilom Ocrevus ni raziskana.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Ocrevus, so na voljo podatki o vplivu tetanusnega toksoida, 23-valentnega pnevmokoknega polisaharida, neoantigena hemocianina iz školjke (*keyhole limpet hemocyanin*) in sezonskih cepiv proti gripi. Glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Po zdravljenju z zdravilom Ocrevus v obdobju 2 let je bil delež bolnikov s pozitivnimi titri protiteles proti *S. pneumoniae*, mumpsu, rdečkam in noricam na splošno podoben izhodiščnemu deležu.

Imunosupresivi

Sočasno z zdravilom Ocrevus ni priporočljivo uporabljati drugih imunosupresivov razen kortikosteroidov za simptomatsko zdravljenje recidivov.

Za informacije o uporabi imunosupresivov pred zdravljenjem z zdravilom Ocrevus, med njim in po njem glejte poglavje 4.4, "Zdravljenje imunsko zelo oslabelih bolnikov".

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Ocrevus in še 12 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Ocrevus uporabljati kontracepcijo (glejte spodaj in poglavji 5.1 in 5.2).

Nosečnost

Zdravilo Ocrevus je humanizirano monoklonsko protitelo podvrste imunoglobulinov G1; za imunoglobuline je znano, da prehajajo skozi placentno pregrado.

O uporabi zdravila Ocrevus pri nosečnicah je podatkov malo. Pri novorojenčkih in dojenčkih, ki so bili izpostavljeni zdravilu Ocrevus *in utero*, je treba razmisliti o odlogu cepljenja z živimi ali živimi oslavljenimi cepivi. Pri novorojenčkih in dojenčkih, ki so bili izpostavljeni okrelizumabu, podatki o številu celic B niso bili zbrani in možno trajanje zmanjšane števila celic B pri njih ni znano (glejte poglavje 4.4).

Pri dojenčkih mater, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene drugim protitelesom proti CD20, so poročali o prehodnem zmanjšanju števila perifernih celic B in o limfocitopeniji.

Študije na živalih (glede embrio-fetalne toksičnosti) niso pokazale teratogenih učinkov. Ugotovili so zmanjšanje števila celic B *in utero*. V študijah pre- in postnatalnega razvoja so opazili reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3).

Zdravilu Ocrevus se je treba med nosečnostjo izogibati, razen če možna korist za mater odtehta možno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se okrelizumab ali njegovi presnovki pri človeku izločajo v materino mleko. Farmakodinamični/toksikološki podatki, ki so na voljo za živali, so pokazali, da se okrelizumab izloča v materino mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Tveganja za novorojenčke in dojenčke ni mogoče izključiti. Ženskam je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Ocrevus prenehajo dojiti.

Plodnost

Predklinični podatki na osnovi študij plodnosti samcev in samic opic *cynomolgus* ne kažejo posebnih tveganj za človeka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ocrevus nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Najpomembnejši in najpogosteje zabeleženi neželeni učinki so bili z infuzijo povezane reakcije in okužbe. Za dodatne podrobnosti glejte poglavji 4.4 in 4.8 (podpoglavje "Opis izbranih neželenih učinkov").

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Celotne varnostne značilnosti zdravila Ocrevus pri multipli sklerozi temeljijo na podatkih bolnikov iz ključnih kliničnih preskušanj pri multipli sklerozi (RMS in PPMS).

Preglednica 2 povzema neželene učinke, o katerih so poročali v zvezi z uporabo zdravila Ocrevus pri 1311 bolnikih (3054 bolnik-let) med obdobji kontroliranega zdravljenja v kliničnih preskušanjih pri multipli sklerozi.

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj posameznega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti.

Preglednica 2. Neželeni učinki, zabeleženi z zdravilom Ocrevus (pri RMS ali PPMS)

MedDRA Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Neznana pogostnost²
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal, nazofaringitis, gripa	sinuzitis, bronhitis, oralni herpes, gastroenteritis, okužba dihal, virusna okužba, herpes zoster, konjunktivitis, celulitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj, katar	
Preiskave	znižanje imunoglobulinov M v krvi	znižanje imunoglobulinov G v krvi	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		nevtropenija	nevtropenija s pozno nastopom
Poškodbe, zastrupitve in zapleti postopkov	z infuzijo povezane reakcije ¹		

¹ Simptomi, zabeleženi kot z infuzijo povezane reakcije v 24 urah po infundiranju, so opisani v spodnjem odstavku "Z infuzijo povezane reakcije".

² Opaženi po prihodu zdravila na trg – pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Opis izbranih neželenih učinkov

Z infuzijo povezane reakcije

V preskušanjih pri RMS in PPMS so simptomi, ki so spremljali z infuzijo povezane reakcije, obsegali srbenje, izpuščaji, urtikarijo, eritem, zardevanje, hipotenzijo, zvišano telesno temperaturo, utrujenost, glavobol, omotico, draženje žrela, orofaringealno bolečino, dispnejo, edem žrela ali grla, navzeo, tahikardijo, a ne le teh. V kontroliranih preskušanjih ni bilo z infuzijo povezanih reakcij s smrtnim izidom. Dodatno so simptomi z infuzijo povezanih reakcij v obdobju po prihodu zdravila na trg vključevali anafilaksijo.

V kliničnih preskušanjih (RMS), kontroliranih z učinkovino, so bile z infuzijo povezane reakcije najpogostejši neželeni učinek pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Ocrevus; njihova skupna pojavnost je bila pri teh bolnikih 34,3 %, v skupini, zdravljeni z interferonom beta-1a (infuzija placeba), pa 9,9 %. Pojavnost z infuzijo povezanih reakcij je bila največja pri 1. infundiranju 1. odmerka (27,5 %) in se je sčasoma zmanjšala na < 10 % pri 4. odmerku. Večina z infuzijo povezanih reakcij v obeh terapevtskih skupinah je bila blagih do zmernih. Med bolniki, ki so prejeli zdravilo Ocrevus, so se blage z infuzijo povezane reakcije pojavile pri 21,7 % in zmerne pri 10,1 % bolnikov; hude z infuzijo povezane reakcije so se pojavile pri 2,4 % bolnikov, življenjsko ogrožajoče pa pri 0,1 % bolnikov. Glejte poglavje 4.4.

V kliničnih preskušanjih (PPMS), kontroliranih s placebom, so bile z infuzijo povezane reakcije najpogostejši neželeni učinek pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Ocrevus; njihova skupna pojavnost je bila pri teh bolnikih 40,1 %, pri prejemnikih placeba pa 25,5 %. Pojavnost z infuzijo povezanih reakcij je bila največja pri 1. infundiranju 1. odmerka (27,4 %) in se je pri nadaljnjih odmerkih zmanjšala na < 10 % pri 4. odmerku. V vsaki skupini je bil delež bolnikov, ki so se jim pojavile z infuzijo povezane reakcije, večji ob prvem infundiranju vsakega odmerka kot pri drugem infundiranju takšnega odmerka. Večina z infuzijo povezanih reakcij je bila blagih do zmernih. Med bolniki, ki so prejeli zdravilo Ocrevus, so se blage z infuzijo povezane reakcije pojavile pri 26,7 % in zmerne pri 11,9 % bolnikov; hude z infuzijo povezane reakcije so se pojavile pri 1,4 % bolnikov. Življenjsko ogrožajočih z infuzijo povezanih reakcij ni bilo. Glejte poglavje 4.4.

Alternativna krajša infuzija nadaljnjih odmerkov

V študiji (MA30143, podštudija krajše infuzije), zasnovani za opredelitev varnostnega profila krajših (2-urnih) infuzij zdravila Ocrevus pri bolnikih z recidivno remitentno multiplo sklerozo, so se incidenca, intenziteta in vrsta simptomov z infuzijo povezanih reakcij skladale s tistimi pri infuzijah, danih v 3,5 urah (glejte poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti). Skupno število potrebnih posredovanj je bilo pri obeh skupinah, ki sta prejeli infuzijo, majhno, vendar je bilo za obvladovanje z infuzijo povezanih reakcij v skupini, ki je prejela krajšo (2-urno) infuzijo, potrebnih več posredovanj (upočasnitev ali začasni prekinitev) (8,7 %) v primerjavi s skupino, ki je prejela 3,5-urno infuzijo (4,8 %).

Okužbe

V študijah RMS, kontroliranih z učinkovino, so se okužbe pojavile pri 58,5 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Ocrevus, in pri 52,5 % bolnikov, ki so prejeli interferon beta-1a. Resne okužbe so se pojavile pri 1,3 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Ocrevus, in pri 2,9 % bolnikov, ki so prejeli interferon beta-1a. V študijah PPMS, kontroliranih s placebom, so se okužbe pojavile pri 72,2 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Ocrevus, in pri 69,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Resne okužbe so se pojavile pri 6,2 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Ocrevus, in pri 6,7 % prejemnikov placeba. Pri RMS so med 2. in 3. letom opažali večji delež resnih okužb, v poznejših letih pa ne. Pri PPMS niso opažali nobenega povečanja.

Okužbe dihal

Delež okužb dihal je bil med prejemniki zdravila Ocrevus večji kot med prejemniki interferona beta-1a in placeba.

V kliničnih preskušanjih pri RMS so se okužbe zgornjih dihal pojavile pri 39,9 % prejemnikov zdravila Ocrevus in pri 33,2 % prejemnikov interferona beta-1a, okužbe spodnjih dihal pa pri 7,5 % prejemnikov zdravila Ocrevus in pri 5,2 % prejemnikov interferona beta-1a.

V kliničnem preskušanju pri PPMS so se okužbe zgornjih dihal pojavile pri 48,8 % prejemnikov zdravila Ocrevus in pri 42,7 % prejemnikov placeba, okužbe spodnjih dihal pa pri 9,9 % prejemnikov zdravila Ocrevus in pri 9,2 % prejemnikov placeba.

Okužbe dihal, zabeležene pri prejemnikih zdravila Ocrevus, so bile pretežno blage do zmerne (80-90 %).

Herpes

V kliničnih preskušanjih (RMS), kontroliranih z učinkovino, so o herpetičnih okužbah pogosteje poročali med prejemniki zdravila Ocrevus kot med prejemniki interferona beta-1a; to vključuje herpes zoster (2,1 % v primerjavi z 1,0 %), herpes simpleks (0,7 % v primerjavi z 0,1 %), oralni herpes (3,0 % v primerjavi z 2,2 %), genitalni herpes (0,1 % v primerjavi z 0 %) in okužbo z virusom herpesa (0,1 % v primerjavi z 0 %). Okužbe so bile pretežno blage do zmerne in bolniki so okrevali po uporabi običajnih načinov zdravljenja.

V kliničnem preskušanju (PPMS), kontroliranem s placebom, so v terapevtski skupini z zdravilom Ocrevus zabeležili večji delež bolnikov z oralnim herpesom (2,7 % v primerjavi z 0,8 %).

Laboratorijske nepravilnosti

Imunoglobulini

Zdravljenje z zdravilom Ocrevus je v kontroliranem obdobju študij povzročilo znižanje celotnih imunoglobulinov; to znižanje je bilo predvsem posledica znižanja IgM. Podatki iz kliničnih preskušanj so pokazali povezavo med znižanimi vrednostmi IgG (in manj za IgM ali IgA) in resnimi okužbami.

Limfociti

Pri RMS so zmanjšanje števila limfocitov pod spodnjo mejo normale opažali pri 20,7 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Ocrevus, in pri 32,6 % bolnikov, ki so prejeli interferon beta-1a. Pri PPMS so zmanjšanje števila limfocitov pod spodnjo mejo normale opažali pri 26,3 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Ocrevus, in pri 11,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Večina teh zmanjšanj, opaženih pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ocrevus, je bila 1. stopnje (med spodnjo mejo normale in 800 celic/mm^3) in 2. stopnje (med 500 in 800 celic/mm^3). Približno 1 % bolnikov v skupini z zdravilom Ocrevus je imel limfopenijo 3. stopnje (med 200 in 500 celic/mm^3). Nobeden od bolnikov ni imel limfopenije 4. stopnje ($< 200 \text{ celic/mm}^3$).

Med obdobji potrjenega zmanjšanja celotnega števila limfocitov so pri bolnikih, ki so prejeli okrelizumab, opažali večji delež resnih okužb. Število resnih okužb je bilo premajhno, da bi omogočilo dokončne sklepe.

Nevtrofilci

Med obdobjem zdravljenja (RMS), kontroliranim z učinkovino, so zmanjšanje števila nevtrofilcev pod spodnjo mejo normale zabeležili pri 14,7 % prejemnikov zdravila Ocrevus in pri 40,9 % prejemnikov interferona beta-1a. V kliničnem preskušanju (PPMS), kontroliranem s placebom, je bil delež prejemnikov zdravila Ocrevus z zmanjšanjem števila nevtrofilcev večji (12,9 %) kot med prejemniki placeba (10,0 %); med temi je imel nevtropenijo 2. stopnje ali več večji delež prejemnikov zdravila Ocrevus (4,3 %) kot prejemnikov placeba (1,3 %). Približno 1 % bolnikov v skupini z zdravilom

Ocrevus je imel nevtropenijo 4. stopnje, v skupini s placebom pa nevtropenije 4. stopnje ni imel noben bolnik (0 %).

Večinoma je bilo zmanjšanje števila nevtrofilcev prehodno (ugotovljeno le enkrat pri posameznem bolniku, zdravljenu z zdravilom Ocrevus), po izrazitosti pa je bilo 1. stopnje (med spodnjo mejo normale in 1500 celic/mm^3) ali 2. stopnje (med 1000 in 1500 celic/mm^3). En bolnik z nevtropenijo 3. stopnje (med 500 in 1000 celic/mm^3) in en bolnik z nevtropenijo 4. stopnje ($< 500 \text{ celic/mm}^3$) sta potrebovala specifično zdravljenje z granulocitne kolonije spodbujajočim faktorjem in sta po tej epizodi še naprej prejela okrelizumab. Nevtropenija se lahko pojavi nekaj mesecev po aplikaciji zdravila Ocrevus (glejte poglavje 4.4).

Drugo

En bolnik, ki je prejel 2000 mg zdravila Ocrevus, je umrl zaradi sindroma sistemskega vnetnega odziva neznanе etiologije po magnetnoresonančnih posnetkih 12 tednov po zadnji infuziji; morda je k sindromu pripomogla anafilaktoidna reakcija na magnetnoresonančno kontrastno sredstvo z gadolinijem.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Iz kliničnih preskušanj je malo izkušenj z odmerki, večjimi od odobrenega intravenskega odmerka zdravila Ocrevus. Največji doslej preskušeni odmerek pri bolnikih z multiplo sklerozo je 2000 mg, uporabljen v obliki dveh 1000-mg intravenskih infuzij v presledku 2 tednov (študija faze II za določitev odmerka pri recidivno-remitentni multipli sklerozi (RRMS)). Neželeni učinki zdravila so se skladali z varnostnimi značilnostmi zdravila Ocrevus v ključnih kliničnih študijah.

Za informacije o sindromu sistemskega vnetnega odziva, ki se je pojavil pri bolniku, zdravljenu z 2000 mg zdravila Ocrevus, glejte poglavje 4.8.

Specifičnega antidota v primeru prevelikega odmerjanja ni; infundiranje je treba nemudoma prekiniti in bolnika opazovati glede pojava z infuzijo povezanih reakcij (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti. Oznaka ATC: L04AA36.

Mehanizem delovanja

Okrelizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo, selektivno usmerjeno na celice B, ki imajo izražen CD20.

CD20 je antigen na celični površini, ki je prisoten na celicah pred-B in spominskih celicah B, ni pa izražen na limfatičnih matičnih celicah ali na plazmatkah.

Natančni mehanizmi, po katerih okrelizumab doseže terapevtske klinične učinke pri multipli sklerozi, niso povsem pojasnjeni, a domnevno vključujejo imunomodulacijo z zmanjšanjem števila in funkcije

celic B, ki imajo izražen CD20. Po vezavi na površino celic okrelizumab selektivno zmanjša število celic B, ki imajo izražen CD20, in sicer s celično fagocitozo, odvisno od protiteles (ADCP – *antibody-dependent cellular phagocytosis*), celično citotoksičnostjo, odvisno od protiteles (ADCC – *antibody-dependent cellular cytotoxicity*), citotoksičnostjo, odvisno od komplemента (CDC – *complement-dependent cytotoxicity*), in z apoptozo. Sposobnost za rekonstitucijo celic B in obstoječa humoralna imunost se ohranita. Poleg tega zdravilo ne vpliva na vrojeno imunost in celotno število celic T.

Farmakodinamični učinki

Zdravljenje z zdravilom Ocrevus kot pričakovan farmakološki učinek povzroči hitro zmanjšanje števila celic B CD19+ v krvi v 14 dneh po zdravljenju (prva časovna točka ocenjevanja). To se je ohranilo med celotnim obdobjem zdravljenja. Za ocenjevanje števila celic B se uporablja CD19, ker prisotnost zdravila Ocrevus moti prepoznavo CD20 v testu.

V študijah faze III so med posameznimi odmerki zdravila Ocrevus pri do 5 % bolnikov na vsaj eni časovni točki ugotovili ponovni porast celic B (> spodnja meja normale ali izhodiščna vrednost). Obseg in trajanje zmanjšanja števila celic B se je v preskušanjih pri PPMS in RMS skladalo.

Najdaljši čas spremljanja po zadnji infuziji zdravila Ocrevus (študija faze II WA21493, n = 51) kaže, da je mediani čas do ponovnega porasta celic B (vrnitve na izhodiščno raven ali spodnjo mejo normale, kar od tega se zgodi prej) 72 tednov (razpon: od 27 do 175 tednov). Pri 90 % bolnikov se je število celic B vrnilo na spodnjo mejo normale ali izhodiščno raven v približno dveh letih in pol po zadnji infuziji zdravila.

Klinična učinkovitost in varnost

Recidivne oblike multiple skleroze

Učinkovitost in varnost zdravila Ocrevus so ocenili v dveh randomiziranih, dvojno slepih, z učinkovino kontroliranih kliničnih preskušanjih z vzporednim placebom (WA21092 in WA21093), ki sta imeli enak načrt in sta zajeli bolnike z recidivnimi oblikami multiple skleroze (v skladu z McDonalddovimi merili 2010) in znaki aktivnosti bolezni (opredeljenimi klinično ali s slikovno diagnostiko) v preteklih dveh letih. Načrt študij in izhodiščne značilnosti raziskovanih populacij so povzeti v preglednici 3.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile med terapevtskima skupinama dobro uravnotežene. Bolniki, ki so prejeli zdravilo Ocrevus (skupina A), so dobivali 600 mg na 6 mesecev (1. odmerek kot intravenski infuziji 2 x 300 mg, dani v presledku 2 tednov, nadaljnje odmerke pa so dajali v eni intravenski infuziji 600 mg). Bolniki v skupini B so prejeli 44 µg interferona beta-1a (zdravilo Rebif) v subkutani intravenski injekciji 3-krat na teden.

Preglednica 3. Načrt študije, demografske in izhodiščne značilnosti

	Študija 1		Študija 2	
Ime študije	WA21092 (OPERA I) (n = 821)		WA21093 (OPERA II) (n = 835)	
Načrt študije				
Populacija v študiji	Bolniki z recidivno obliko multiple skleroze			
Anamneza bolezni ob presejanju	Vsaj dva recidiva v zadnjih dveh letih ali en recidiv v zadnjem letu; EDSS* od 0 do vključno 5,5			
Trajanje študije	2 leti			
Terapevtski skupini	Skupina A: zdravilo Ocrevus 600 mg Skupina B: interferon beta-1a 44 µg s.c. (IFN)			
Izhodiščne značilnosti	Zdravilo Ocrevus 600 mg (n = 410)	IFN 44 µg (n = 411)	Zdravilo Ocrevus 600 mg (n = 417)	IFN 44 µg (n = 418)
Povprečna starost (leta)	37,1	36,9	37,2	37,4
Razpon starosti (leta) ob vključitvi	18-56	18-55	18-55	18-55
Porazdelitev spolov (% moških/% žensk)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Povprečno/mediano trajanje od diagnoze (leta)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Bolniki, ki predhodno niso prejeli zdravil, ki spreminjajo potek bolezni (DMT – <i>Disease Modifying Treatment</i>) (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Povprečno število recidivov v zadnjem letu	1,31	1,33	1,32	1,34
Delež bolnikov, ki imajo z gadolinijem obarvane lezije T1	42,5	38,1	39,0	41,4
Povprečna ocena po EDSS*	2,82	2,71	2,73	2,79

*Razširjena lestvica stopnje prizadetosti (EDSS – *Expanded Disability Status Scale*)

** Bolniki, ki niso v 2 letih pred randomizacijo prejeli nobenega zdravila za zdravljenje multiple skleroze.

Ključni klinični rezultati in rezultati učinkovitosti, merjeni z magnetnoresonančno slikovno diagnostiko, so prikazani v preglednici 4 in na sliki 1.

Rezultati teh študij kažejo, da je zdravilo Ocrevus zmanjšalo recidive, subklinično aktivnost bolezni, merjeno z magnetnoresonančno slikovno diagnostiko, in napredovanje bolezni značilno bolj kot subkutano uporabljeni interferon beta-1a v odmerku 44 µg.

Preglednica 4. Ključni klinični opazovani dogodki in opazovani dogodki z magnetnoresonančnimi posnetki v študijah WA21092 in WA21093 (RMS)

Opazovani dogodki	Študija 1: WA21092 (OPERA I)		Študija 2: WA21093 (OPERA II)	
	Zdravilo Ocrevus 600 mg (n = 410)	IFN 44 µg (n = 411)	Zdravilo Ocrevus 600 mg (n = 417)	IFN 44 µg (n = 418)
Klinični opazovani dogodki				
Na leto preračunani delež recidivov (primarni opazovani dogodek)	0,156	0,292	0,155	0,290
Relativno zmanjšanje	46 % (p < 0,0001)		47 % (p < 0,0001)	
Delež bolnikov z 12-tedenskim potrjenim napredovanjem prizadetosti ³	9,8 % zdravilo Ocrevus v primerjavi s 15,2 % IFN			
Zmanjšanje tveganja (kumulativna analiza ¹)	40 % (p = 0,0006) ⁷			
Zmanjšanje tveganja (posamezna študija ²)	43 % (p = 0,0139) ⁷		37 % (p = 0,0169) ⁷	
Delež bolnikov s 24-tedenskim potrjenim napredovanjem prizadetosti ³	7,6 % zdravilo Ocrevus v primerjavi z 12,0 % IFN			
Zmanjšanje tveganja (kumulativna analiza ¹)	40 % (p = 0,0025) ⁷			
Zmanjšanje tveganja (posamezna študija ²)	43 % (p = 0,0278) ⁷		37 % (p = 0,0370) ⁷	
Delež bolnikov z vsaj 12-tedenskim potrjenimi izboljšanjem prizadetosti ⁴	20,7 % zdravilo Ocrevus v primerjavi s 15,6 % IFN			
Relativno povečanje (kumulativna analiza ¹)	33 % (p = 0,0194)			
Relativno povečanje (posamezna študija ²)	61 % (p = 0,0106)		14 % (p = 0,4019)	
Delež bolnikov brez recidiva po 96 tednih ²	80,4 %	66,7 %	78,9 %	64,3 %
	(p < 0,0001)		(p < 0,0001)	
Delež bolnikov brez znakov aktivnosti bolezni (NEDA – <i>No Evidence of Disease Activity</i>) ⁵	48 %	29 %	48 %	25 %
Relativno povečanje ²	64 % (p < 0,0001)		89 % (p < 0,0001)	
Opazovani dogodki z magnetnoresonančnimi posnetki				
Povprečno število z gadolinijem obarvanih lezij T1 na magnetnoresonančni posnetek	0,016	0,286	0,021	0,416
Relativno zmanjšanje	94 % (p < 0,0001)		95 % (p < 0,0001)	
Povprečno število novih in/ali povečanih hiperintenzivnih lezij T2 na magnetnoresonančni posnetek	0,323	1,413	0,325	1,904
Relativno zmanjšanje	77 % (p < 0,0001)		83 % (p < 0,0001)	
Odstotek spremembe volumna možganov od 24. do 96. tedna	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Relativno zmanjšanje izgube možganskega volumna	22,8 % (p = 0,0042) ⁶		14,9 % (p = 0,0900)	

¹ Prospektivno kumulirani podatki iz 1. in 2. študije.

² Nekonfirmativna analiza vrednosti p; ni del vnaprej določene hierarhije testiranj.

³ Opredeljeno kot povečanje za $\geq 1,0$ točko od izhodiščne ocene EDSS pri bolnikih z izhodiščno oceno 5,5 ali manj oziroma za $\geq 0,5$ točke v primeru izhodiščne ocene $> 5,5$; Kaplan-Meierjeve ocene po 96 tednih.

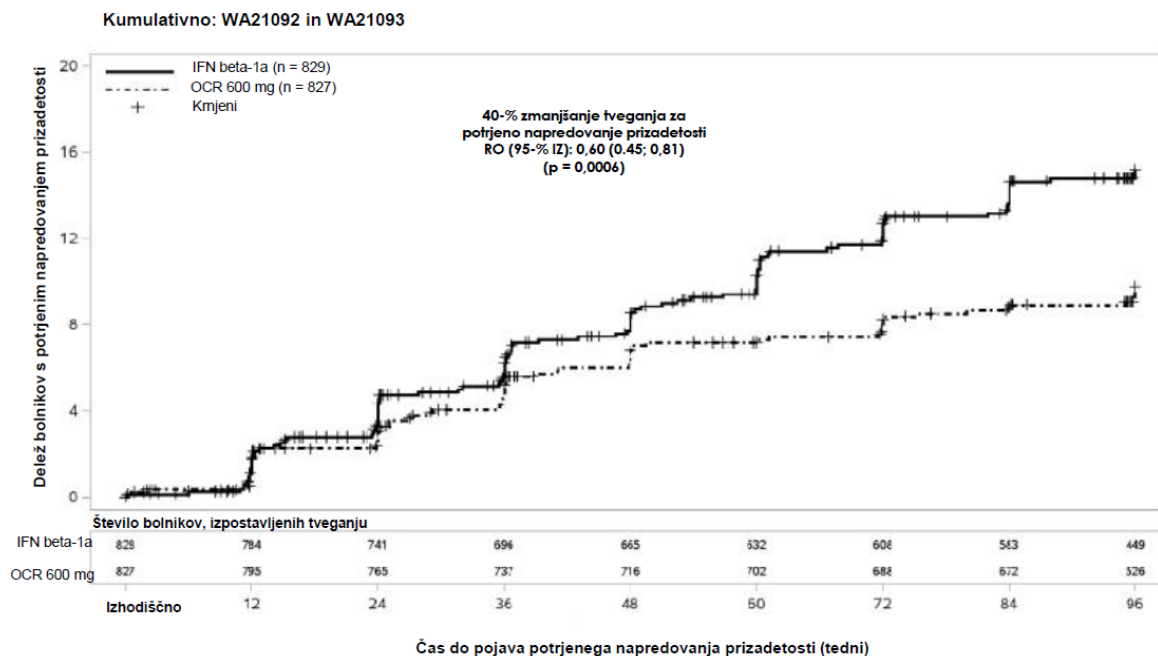
⁴ Opredeljeno kot znižanje za $\geq 1,0$ točko od izhodiščne ocene EDSS pri bolnikih z izhodiščno oceno EDSS ≥ 2 in $\leq 5,5$ oziroma za $\geq 0,5$ pri bolnikih z izhodiščno oceno $> 5,5$. Bolniki z izhodiščno oceno < 2 niso bili vključeni v analizo.

⁵ Brez znakov aktivnosti bolezni (NEDA) – opredeljeno kot odsotnost po protokolu definiranih recidivov, 12-tedenskega potrjenega napredovanja prizadetosti (CDP – *Confirmed Disability Progression*) in kakršne koli magnetnoresonančne aktivnosti (z gadolinijem obarvanih lezij T1 ali novih/povečanih lezij T2) med celotnim 96-tedenskim zdravljenjem. Eksploratorni rezultat na podlagi celotne populacije z namenom zdravljenja.

⁶ Nekonfirmativna analiza vrednosti p; hierarhični postopek testiranja se je končal, preden je bil dosežen opazovani dogodek.

⁷ Test log-rang

Slika 1: Kaplan-Meierjev prikaz časa do pojava potrjenega napredovanja prizadetosti, ohranjeni vsaj 12 tednov, z začetnim dogodkom nevrološkega poslabšanja med dvojno slepim obdobjem zdravljenja (kumulativna populacija z namenom zdravljenja iz študij WA21092 in WA21093)*



*Vnaprej določena kumulativna analiza študij WA21092 in WA21093

Rezultati vnaprej opredeljenih kumulativnih analiz časa do potrjenega napredovanja prizadetosti, ohranjeni vsaj 12 tednov (40-odstotno zmanjšanje z zdravilom Ocrevus v primerjavi z interferonom beta-1a, $p = 0,0006$), so se zelo dobro skladali z rezultati analiz časa do potrjenega napredovanja prizadetosti, ohranjeni vsaj 24 tednov (40-odstotno zmanjšanje tveganja z zdravilom Ocrevus v primerjavi z interferonom beta-1a, $p = 0,0025$).

V študije so bili vključeni bolniki z aktivno boleznijo. Vključile so bolnike, ki še niso prejeli aktivnega zdravljenja, in bolnike, ki se niso odzvali na predhodno zdravljenje, kar je bilo opredeljeno klinično ali s slikovno diagnostiko. Analiza populacij bolnikov z različnimi izhodiščnimi ravni aktivnosti bolezni, vključno z aktivno in zelo aktivno boleznijo, je pokazala, da je bila učinkovitost zdravila Ocrevus, kar zadeva preračunani delež recidivov na leto in 12-tedensko potrjeno napredovanje prizadetosti, skladna s celotno populacijo.

Primarno progresivna multipla skleroza

Učinkovitost in varnost zdravila Ocrevus so ocenili tudi v randomiziranem, dvojno slepim, s placebom kontroliranim kliničnem preskušanju pri bolnikih s primarno progresivno multiplo sklerozo (študija WA25046), ki so bili v zgodnji fazi bolezni, kot je bilo opredeljeno z glavnimi merili za vključitev, tj. starost od 18 do 55 let (vključno), EDSS ob presejanju od 3,0 do 6,5 točke, trajanje bolezni od pojava simptomov multiple skleroze manj kot 10 let med bolniki s presejalnim EDSS $\leq 5,0$ ali manj kot 15 let med bolniki s presejalnim EDSS $> 5,0$. Značilnosti, ki opredeljujejo vnetno aktivnost, so lahko glede na aktivnost bolezni celo pri progresivni multipli sklerozii potrjene s slikovno diagnostiko (tj. z gadolinijem obarvanimi lezijami T1 in/ali aktivnimi [novimi ali naraščajočimi] lezijami T2). Vnetno aktivnost je treba pri vseh bolnikih potrditi z dokazi, vidnimi na magnetnoresonančnem posnetku. Pri bolnikih, starejših od 55 let, raziskav niso opravili. Načrt študije in izhodiščne značilnosti raziskovane populacije so prikazani v preglednici 5.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile med terapevtskima skupinama dobro uravnane. Kranialni magnetnoresonančni posnetki so pokazali značilnosti, ki opredeljujejo vnetno aktivnost, bodisi z gadolinijem obarvanimi lezijami T1 bodisi z lezijami T2.

V študiji faze III pri PPMS so bolniki med celotnim obdobjem zdravljenja prejeli zdravilo Ocrevus na 6 mesecev v odmerku 600 mg v obliki dveh 300-mg infuzij, uporabljenih v presledku dveh tednov. Infundiranja 600 mg pri RMS in 2 x 300 mg pri PPMS so pokazala skladne farmakokinetične/farmakodinamične značilnosti. Podobne so bile tudi značilnosti z infuzijo povezanih reakcij na infundiranje, neodvisno od tega, ali je bil 600-mg odmerek uporabljen v eni 600-mg infuziji ali v dveh 300-mg infuzijah v presledku dveh tednov (glejte poglavji 4.8 in 5.2), toda zaradi v celoti večjega števila infuzij po shemi 2 x 300 mg je bilo celotno število z infuzijo povezanih reakcij pri tej skupini večje. Zato je zdravilo Ocrevus po 1. odmerku priporočljivo dajati v eni 600-mg infuziji (glejte poglavje 4.2), da bi zmanjšali celotno število infundiranj (s sočasno izpostavljenostjo profilaktičnemu metilprednizolonu in antihistaminiku) in z njimi povezanih reakcij.

Preglednica 5. Načrt študije, demografske in izhodiščne značilnosti v študiji WA25046

Ime študije	Študija WA25046 ORATORIO (n = 732)	
Načrt študije		
Populacija v študiji	Bolniki s primarno progresivno obliko MS	
Trajanje študije	Z dogodki vodeno (<i>najmanj 120 tednov in 253 dogodkov potrjenega napredovanja prizadetosti</i>) (<i>Mediani čas spremljanja: zdravilo Ocrevus 3,0 leta, placebo 2,8 leta</i>)	
Anamneza bolezni ob presejanju	Starost od 18 do 55 let, EDSS od 3,0 do 6,5	
Terapevtski skupini	Skupina A: zdravilo Ocrevus 600 mg Skupina B: placebo, randomizacija v razmerju 2:1	
Izhodiščne značilnosti	Zdravilo Ocrevus 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
Povprečna starost (leta)	44,7	44,4
Razpon starosti (leta) ob vključitvi	20-56	18-56
Porazdelitev spolov (% moških/% žensk)	51,4/48,6	49,2/50,8
Povprečno/mediano trajanje bolezni od diagnoze PPMS (leta)	2,9/1,6	2,8/1,3
Povprečna ocena po EDSS	4,7	4,7

Ključni klinični rezultati učinkovitosti in rezultati učinkovitosti, merjeni z magnetno resonanco, so prikazani v preglednici 6 in na sliki 2.

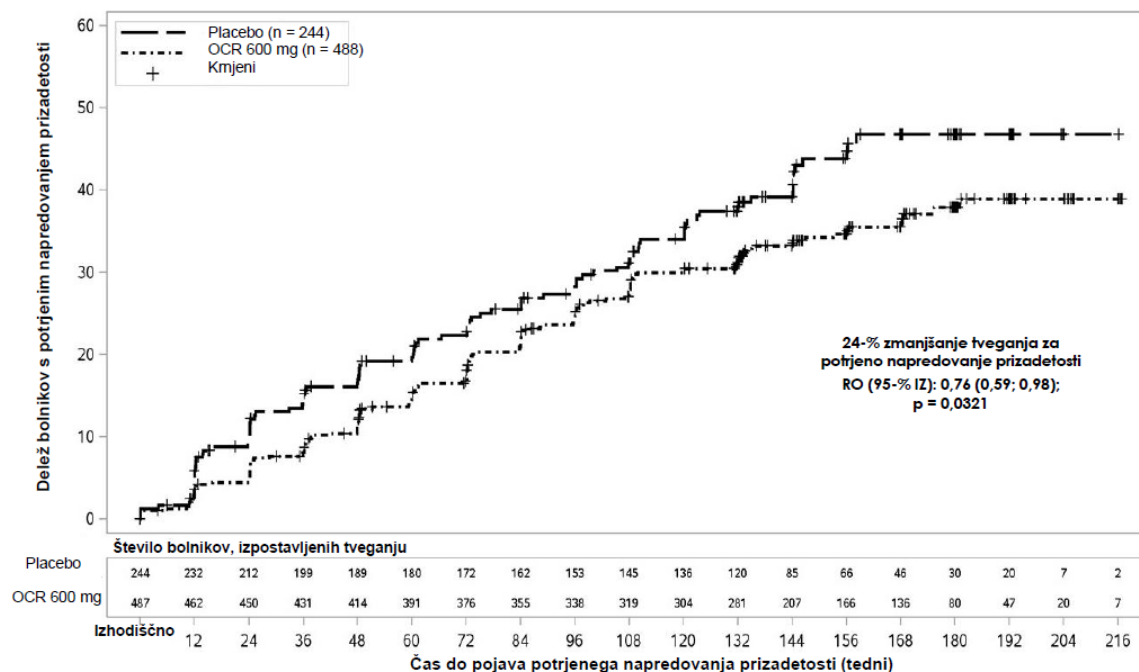
Rezultati te študije kažejo, da zdravilo Ocrevus v primerjavi s placebom pomembno upočasni napredovanje bolezni in zmanjšanje hitrosti hoje.

Preglednica 6. Ključni klinični opazovani dogodki in opazovani dogodki z magnetnoresonančnimi posnetki v študiji WA25046 (PPMS)

	Študija 3	
	WA25046 (Oratorio)	
Opazovani dogodki	Zdravilo Ocrevus 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
Klinični opazovani dogodki		
Primarni opazovani dogodek učinkovitosti Delež bolnikov z 12-tedenskim potrjenim napredovanjem prizadetosti ¹ (primarni opazovani dogodek)	30,2 %	34,0 %
Zmanjšanje tveganja	24 % (p = 0,0321)	
Delež bolnikov s 24-tedenskim potrjenim napredovanjem prizadetosti ¹	28,3 %	32,7 %
Zmanjšanje tveganja	25 % (p = 0,0365)	
Odstotek spremembe pri testu hoje na 25 čevljev (7,62 m) od izhodišča do 120. tedna	38,9	55,1
Relativno zmanjšanje hitrosti napredovanja podaljšanja časa hoje	29,4 % (p = 0,0404)	
Opazovani dogodki z magnetnoresonančnimi posnetki		
Odstotek spremembe volumna hiperintenzivnih lezij T2 od izhodišča do 120. tedna	-3,4	7,4
	(p < 0,0001)	
Odstotek spremembe volumna možganov od 24. do 120. tedna	-0,902	-1,093
Relativno zmanjšanje hitrosti izgubljanja volumna možganov	17,5 % (p = 0,0206)	

¹ Opredeljeno kot povečanje za $\geq 1,0$ točko od izhodiščne ocene EDSS pri bolnikih z izhodiščno oceno 5,5 ali manj oziroma za $\geq 0,5$ točke v primeru izhodiščne ocene $> 5,5$; Kaplan-Meierjeve ocene po 120 tednih.

Slika 2: Kaplan-Meierjev prikaz časa do pojava potrjenega napredovanja prizadetosti, ohranjeni vsaj 12 tednov, z začetnim dogodkom nevrološkega poslabšanja med dvojno slepim obdobjem zdravljenja (populacija z namenom zdravljenja iz študije WA25046)*



* Vsi bolniki v tej analizi so bili deležni vsaj 120-tedenskega spremljanja. Primarna analiza temelji na vseh zajetih dogodkih.

Vnaprej načrtovana analiza (za katero ni bila izbrana ustrezna statistična moč) primarnega opazovanega dogodka po podskupinah kaže, da zdravljenje bolj koristi mlajšim bolnikom in bolnikom, ki imajo v izhodišču z gadolinijem obarvane lezije T1, kakor starejšim bolnikom in bolnikom, ki v izhodišču nimajo z gadolinijem obarvanih lezij T1 (≤ 45 let: RO 0,64 [0,45; 0,92], > 45 let: RO 0,88 [0,62; 1,26]; z gadolinijem obarvane lezije v izhodišču: RO 0,65 [0,40-1,06], brez z gadolinijem obarvanih lezij T1 v izhodišču: RO 0,84 [0,62-1,13]).

Poleg tega so analize *post-hoc* pokazale, da je pri mlajših bolnikih, ki imajo v izhodišču z gadolinijem obarvane lezije T1, učinek zdravljenja boljši: ≤ 45 let: RO 0,52 [0,27-1,00]; ≤ 46 let [mediana starost v študiji WA25046]; RO 0,48 [0,25-0,92]; < 51 let: RO 0,53 [0,31-0,89].

Analize *post-hoc* so bile izvedene med podaljšanim nadzorovanim obdobjem (ECP – *extended controlled period*), ki obsega dvojno slepo zdravljenje in približno 9 dodatnih mesecev nadzorovanega spremljanja pred nadaljevanjem odprte podaljšane študije (OLE – *open-label extension*) ali do umika iz študijskega zdravljenja. Delež bolnikov, ki so imeli 24-tedensko potrjeno napredovanje prizadetosti EDSS $\geq 7,0$ (24W-CDP EDSS $\geq 7,0$, čas do invalidskega vozička), je bil po 144 tednih v skupini s placebom 9,1 % in v skupini z zdravilom Ocrevus 4,8 %; to pomeni 47-odstotno zmanjšanje tveganja časa do invalidskega vozička (RO 0,53 [0,31; 0,92]) med ECP. Ker so ti rezultati eksplorativne narave in vključujejo podatke po razslepitvi, jih je treba tolmačiti previdno.

Podštudija krajše infuzije

Varnost krajše (2-urne) infuzije zdravila Ocrevus je bila ovrednotena v prospektivni, multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, z vzporedno skupino kontrolirani podštudiji študije MA30143 (Ensemble) pri bolnikih z recidivno remitentno multiplo sklerozo, ki predhodno še niso prejeli drugih imunomodulirajočih zdravil za zdravljenje multiple skleroze. Prvi odmerek zdravila Ocrevus so bolniki prejeli v obliki dveh infuzij po 300 mg (skupaj 600 mg) v razmiku 14 dni. Od drugega odmerka dalje (2. do 6. odmerek) so bili bolniki randomizirani v razmerju 1:1 bodisi v skupino, ki je prejela običajno infuzijo z infundiranjem zdravila Ocrevus približno 3,5 ure vsakih 24 tednov, bodisi v skupino, ki je prejela krajšo infuzijo z infundiranjem zdravila Ocrevus približno 2 uri

vsakih 24 tednov. Randomizacija je bila stratificirana po regiji in odmerku, pri katerem so bili bolniki prvič randomizirani.

Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, pri katerih so se pojavile z infuzijo povezane reakcije med ali v 24 urah po prvi randomizirani infuziji zdravila Ocrevus. Primarna analiza je bila izvedena, ko je bilo randomiziranih 580 bolnikov. Delež bolnikov, pri katerih so se pojavile z infuzijo povezane reakcije med ali v 24 urah po prvi randomizirani infuziji, je bil v skupini s krajšo infuzijo 24,6 % v primerjavi s 23,1 % v skupini z običajno infuzijo. Razlika med stratificiranimi skupinama je bila podobna. Na splošno je bila pri vseh randomiziranih odmerkih večina z infuzijo povezanih reakcij blagih ali zmernih, samo dve z infuzijo povezani reakciji sta bili po intenziteti hudi, ena v vsaki skupini. Življenje ogrožajočih, smrtnih ali resnih z infuzijo povezanih reakcij ni bilo.

Imunogenost

Bolnike v preskušanjih za multiplo sklerozo (WA21092, WA21093 in WA25046) so na več časovnih točkah (izhodiščno in vsakih 6 mesecev po zdravljenju med trajanjem preskušanja) testirali glede protiteles proti zdravilu (ADA – *anti-drug antibodies*). Od 1311 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Ocrevus, je bilo 12 (~1 %) pozitivnih glede ADA, nastalih med zdravljenjem; 2 od teh bolnikov sta imela pozitiven test za nevtralizacijska protitelesa. Vpliva ADA, ki nastanejo med zdravljenjem, na varnost in učinkovitost ni mogoče oceniti glede na majhno pojavnost ADA, povezanih z zdravilom Ocrevus.

Cepljenja

V randomizirani odprti študiji pri bolnikih z RMS (n = 102) je bil delež bolnikov s pozitivnim odzivom na tetanusno cepivo 8 tednov po cepljenju 23,9 % v skupini z okrelizumabom v primerjavi s 54,5 % v kontrolni skupini (brez zdravil, razen interferona-beta). Geometrična povprečna titra specifičnih protiteles proti tetanusnemu toksoidu sta bila po 8 tednih 3,74 i.e./ml v skupini z okrelizumabom in 9,81 i.e./ml v kontrolni skupini. Pozitivni odziv na ≥ 5 serotipov iz cepiva 23-PPV (23-valentno polisaharidno pnevmokokno cepivo) 4 tedne po cepljenju je bil 71,6 % v skupini z okrelizumabom in 100 % v kontrolni skupini. Pri bolnikih, zdravljenih z okrelizumabom, obnovitveno cepivo 13-PCV (13-valentno konjugirano pnevmokokno cepivo), dano 4 tedne po cepivu 23-PPV, ni znatno izboljšalo odziva na 12 serotipov, skupnih s cepivom 23-PPV. Delež bolnikov s serološkimi zaščitnimi titri proti petim sevom gripe je bil pred cepljenjem 20,0-60,0 % pri bolnikih, zdravljenih z okrelizumabom, in 16,7-43,8 % v kontrolni skupini, 4 tedne po cepljenju pa 55,6-80,0 % pri bolnikih, zdravljenih z okrelizumabom, in 75,0-97,0 % v kontrolni skupini. Glejte poglavji 4.4 in 4.5.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Ocrevus za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje multiple skleroze. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko okrelizumaba v študijah za multiplo sklerozo so opisali z dvorazdelčnim modelom, v katerem je očistek odvisen od časa, in s farmakokinetičnimi parametri, značilnimi za monoklonsko protitelo IgG1.

Celotna izpostavljenost (AUC v 24-tedenskem intervalu odmerjanja) je bila v študijah z 2 x 300 mg pri PPMS in z 1 x 600 mg pri RMS enaka, kot je pričakovati glede na to, da je bil uporabljen enak odmerek. Površina pod krivuljo (AUC_τ) je bila po 4. odmerku 600 mg okrelizumaba 3510 μg/ml•dan; povprečna največja koncentracija (C_{max}) je bila pri RMS (infundiranje 600 mg) 212 μg/ml in pri PPMS (infundiranje po 300 mg) 141 μg/ml.

Absorpcija

Zdravilo Ocrevus se daje v intravenski infuziji. Študij o drugih poteh uporabe niso izvedli.

Porazdelitev

Populacijska farmakokinetična ocena centralnega volumna porazdelitve je 2,78 l. Ocenjeni periferni volumen je 2,68 l in ocenjeni medrazdelčni očistek 0,294 l/dan.

Biotransformacija

Presnove zdravila Ocrevus niso raziskali neposredno, ker se protitelesa odstranijo predvsem s katabolizmom (t.j. z razgradnjo v peptide in aminokislino).

Izločanje

Ocenjeni stalni očistek je 0,17 l/dan in ocenjeni uvodni od časa odvisni očistek 0,0489 l/dan, ki se je zmanjševal z razpolovnim časom 33 tednov. Terminalni razpolovni čas izločanja okrelizumaba je bil 26 dni.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Pediatrični bolniki

Študij farmakokinetike okrelizumaba pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, niso izvedli.

Starejši

Posebnih farmakokinetičnih študij okrelizumaba pri bolnikih, starih ≥ 55 let, zaradi premalo kliničnih izkušenj ni (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Formalnih farmakokinetičnih študij niso izvedli. Bolniki z blago okvaro ledvic so bili vključeni v klinična preskušanja in pri teh bolnikih niso opazili sprememb farmakokinetike zdravila Ocrevus. Informacij o farmakokinetiki pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic ni.

Okvara jeter

Formalnih farmakokinetičnih študij niso izvedli. Bolniki z blago okvaro jeter so bili vključeni v klinična preskušanja in pri teh bolnikih niso opazili sprememb farmakokinetike zdravila Ocrevus. Informacij o farmakokinetiki pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in embriofetalnega razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Z okrelizumabom niso izvedli ne študij kancerogenosti ne mutagenosti.

V študiji pre- in postnatalnega razvoja pri opicah *cynomolgus* je bila uporaba okrelizumaba od 20. dne gestacije do približno 5. tedna po porodu povezana z glomerulopatijo, tvorbo limfatičnih foliklov v kostnem mozgu, limfoplazmocitnim vnetjem ledvic in zmanjšano maso mod pri potomstvu. Pri materah uporabljeni odmerki so v tej študiji povzročili največjo povprečno koncentracijo v serumu (C_{max}), ki je bila od 4,5- do 21-krat nad koncentracijo, predvideno pri klinični uporabi.

Opisana sta bila dva smrtna primera: eden zaradi šibkosti po prezgodnji skotitvi ob hkratni oportunistični okužbi in drugi zaradi infekcijskega meningoencefalitisa, ki je zajel male možgane novoskotenega mladiča zaradi aktivne okužbe (mastitisa) pri samici materi. Na potek obeh okužb pri novoskotenih mladičih je potencialno lahko vplivalo zmanjšanje števila celic B. Pri novoskotenih mladičih samic, izpostavljenih okrelizumabu, so med fazo po skotitvi opazili zmanjšano številčnost

populacij celic B. Med obdobjem dojenja so v mleku ugotovili merljivo koncentracijo okrelizumaba (približno 0,2 % najnižje koncentracije v serumu v fazi dinamičnega ravnovesja).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev acetat trihidrat
koncentrirana očetna kislina
trehaloza dihidrat
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Opazili niso nobenih inkompatibilnosti med zdravilom Ocrevus in polivinilkloridnimi (PVC) ali poliolefinskimi (PO) vrečami in kompleti za intravensko dajanje.

Za redčenje zdravila Ocrevus ne uporabljajte drugih redčil kot tistih, ki so navedena v poglavju 6.6, ker njihova uporaba ni testirana.

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

24 mesecev

Razredčena raztopina za intravensko infundiranje

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani do 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C in nadalje 8 ur pri sobni temperaturi.

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno infuzijo uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2-8 °C in nadalje 8 ur pri sobni temperaturi, razen če je razredčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Če intravenskega infundiranja ni mogoče dokončati isti dan, je treba preostalo raztopino zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za pogoje shranjevanja po razredčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 ml koncentrata v stekleni viali. Pakiranja z 1 ali 2 vialama. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za razredčenje

Zdravilo Ocrevus mora pripraviti zdravstveni delavec; postopek mora biti opravljen aseptično. Viale ne stresajte. Za pripravo razredčene raztopine za infundiranje je treba uporabiti sterilno injekcijsko iglo in brizgo.

Zdravilo je namenjeno le za enkratno uporabo.

Raztopine ne uporabite, če je spremenjene barve ali vsebuje tuje delce (za opis raztopine glejte poglavje 3).

Zdravilo Ocrevus je treba pred uporabo razredčiti. Raztopino zdravila Ocrevus za intravensko uporabo je treba pripraviti z razredčenjem zdravila v infuzijski vreči, ki vsebuje izotonični 0,9-% natrijev klorid (300 mg/250 ml ali 600 mg/500 ml), tako da je končna koncentracija zdravila približno 1,2 mg/ml.

Razredčeno raztopino za infundiranje je treba uporabiti s kompletom za infundiranje, ki ima 0,2- ali 0,22-mikronski linijski filter.

Pred začetkom intravenskega infundiranja naj bo vsebina infuzijske vreče na sobni temperaturi.

Odlaganje

Odlaganje neuporabljenih zdravil/zdravil, ki jim je potekel rok uporabnosti

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. januar 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
Združene države Amerike

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Ocrevus 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
okrelizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 300 mg okrelizumaba v 10 ml (30 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev acetat trihidrat
koncentrirana očetna kislina
trehaloza dihidrat
polisorbat 20
voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
300 mg/10 ml
1 viala
2 viali

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
za intravensko uporabo po razredčenju
Viale ne stresajte

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

Viali shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1231/001 Pakiranje z 1 vialo

EU/1/17/1231/002 Pakiranje z 2 vialama

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Ocrevus 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
okrelizumab
i.v. po razredčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

300 mg/10 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ocrevus 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

okrelizumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ocrevus in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Ocrevus
3. Kako se daje zdravilo Ocrevus
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ocrevus
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ocrevus in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Ocrevus

Zdravilo Ocrevus vsebuje učinkovino okrelizumab. Ta učinkovina spada v skupino beljakovin, imenovanih monoklonska protitelesa. Protitelesa delujejo tako, da se v telesu vežejo na specifične cilje.

Za kaj uporabljamo zdravilo Ocrevus

Zdravilo Ocrevus uporabljamo za zdravljenje odraslih z:

- recidivnimi oblikami multiple skleroze (RMS)
- zgodnjo primarno progresivno multiplo sklerozo (PPMS).

Kaj je multipla skleroza

Multipla skleroza prizadene osrednje živčevje, zlasti živce v možganih in hrbtenjači. Imunski sistem (telesni obrambni sistem) pri multipli sklerozi ne deluje pravilno ter napade zaščitno plast (t.i. mielinsko ovojnico), ki obdaja živčne celice, in povzroči vnetje. Razgradnja mielinske ovojnice prepreči pravilno delovanje živcev.

Simptomi multiple skleroze so odvisni od tega, kateri del osrednjega živčevja je prizadet. Obsegajo lahko težave s hojo ali ravnotežjem, šibkost, omrtvelost, dvojen ali zamegljen vid, slabo koordinacijo gibov in težave s sečnim mehurjem.

- **Pri recidivnih oblikah multiple skleroze** imajo bolniki ponavljajoče napade simptomov (recidive). Simptomi se lahko pojavijo nenadoma, v nekaj urah, ali počasi, v nekaj dneh. Med enim in drugim recidivom simptomi izginejo ali se izboljšajo, toda okvara se lahko kopiči in povzroči trajno prizadetost.
- **Pri primarno progresivni multipli sklerozi** se simptomi praviloma že vse od začetka bolezni stalno slabšajo.

Kako deluje zdravilo Ocrevus?

Zdravilo Ocrevus se veže na posebne celice B, vrsto belih krvnih celic, ki so del imunskega sistema in igrajo vlogo pri multipli sklerozi. Zdravilo Ocrevus je usmerjeno na te posebne celice B in jih odstrani. To zmanjša vnetje in napade imunskega sistema na mielinske ovojnice, zmanjša možnost za recidive in upočasni napredovanje bolezni.

- **Pri recidivnih oblikah multiple skleroze (RMS)** zdravilo Ocrevus bistveno zmanjša število napadov (recidivov) in bistveno upočasni napredovanje bolezni. Zdravilo Ocrevus tudi pomembno poveča možnost, da bolnik ne bo imel nobenih znakov bolezenske aktivnosti (možganskih lezij, recidivov in poslabšanja prizadetosti).
- **Pri primarno progresivni multipli sklerozi (PPMS)** zdravilo Ocrevus pomaga upočasniti napredovanje bolezni in poslabšanje hitrosti hoje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Ocrevus

Zdravila Ocrevus ne smete dobiti:

- če ste alergični na okrelizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate trenutno kakšno okužbo,
- če so vam povedali, da imate hude težave z imunskim sistemom,
- če imate raka.

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, preden dobite zdravilo Ocrevus.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Predn dobite zdravilo Ocrevus, se posvetujte z zdravnikom, če za vas velja kar koli od naslednjega. Zdravnik se lahko odloči za odlog zdravljenja z zdravilom Ocrevus, ali presodi, da ne morete dobivati zdravila Ocrevus, če:

- imate **okužbo**. Zdravnik bo počakal, da okužba mine, preden boste dobili zdravilo Ocrevus.
- ste kdaj imeli **hepatitis B** ali če ste nosilec virusa hepatitisa B. Zdravila, kot je zdravilo Ocrevus, namreč lahko povzročijo, da postane virus hepatitisa B spet aktiven. Pred zdravljenjem z zdravilom Ocrevus bo zdravnik preveril, ali vas ogroža okužba s hepatitisom B. Bolniki, ki so imeli hepatitis B ali so nosilci virusa hepatitisa B, bodo opravili preiskavo krvi in zdravnik jih bo spremljal glede znakov okužbe s hepatitisom B.
- imate **raka** ali ste imeli raka kdaj v preteklosti. Zdravnik se lahko odloči za odlog zdravljenja z zdravilom Ocrevus.

Vpliv na imunski sistem:

- **Bolezni, ki prizadenejo imunski sistem:** Če imate kakšno drugo bolezen, ki prizadene imunski sistem, morda ne boste mogli dobiti zdravila Ocrevus.

- **Zdravila, ki vplivajo na imunski sistem:** če ste kdaj jemali, trenutno jemljete ali nameravate začeti jemati zdravila, ki vplivajo na imunski sistem, na primer kemoterapijo, imunosupresivna zdravila ali druga zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje multiple skleroze. Zdravnik se lahko odloči za odlog zdravljenja z zdravilom Ocrevus ali vam naroči, da takšna zdravila prenehate jemati, preden začnete zdravljenje z zdravilom Ocrevus. Za več informacij glejte "Druga zdravila in zdravilo Ocrevus", spodaj.

Z infuzijo povezane reakcije

- Z infuzijo povezane reakcije so najpogostejši neželeni učinek zdravljenja z zdravilom Ocrevus.
- **Zdravniku ali medicinski sestri morate takoj povedati, če imate kakšne z infuzijo povezane reakcije** (seznam z infuzijo povezanih reakcij najdete v poglavju 4). Z infuzijo povezane reakcije se lahko pojavijo med infundiranjem ali do 24 ur po njem.
- Za zmanjšanje tveganja reakcij, povezanih z infuzijo, vam bo zdravnik pred vsakim infundiranjem zdravila Ocrevus dal še druga zdravila (glejte poglavje 3); poleg tega vas bodo med infundiranjem zdravila in vsaj še eno uro po koncu infundiranja skrbno nadzirali.

Okužbe

- Če mislite, da imate kakšno okužbo, se posvetujte z zdravnikom, preden dobite zdravilo Ocrevus. Zdravnik bo počakal, dokler okužba ne mine, preden vam bo dal zdravilo Ocrevus.
- Med zdravljenjem z zdravilom Ocrevus se vam lahko poveča dovzetnost za okužbe. Imunske celice, ki so cilj zdravila Ocrevus, namreč pomagajo tudi pri premagovanju okužb.
- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ocrevus in pred nadaljnjimi infundiranjmi lahko zdravnik naroči preiskavo krvi, s katero preveri imunski sistem, kajti okužbe so lahko v primeru hudih težav z imunskim sistemom pogostejše.
- Če prejemate zdravilo Ocrevus za zdravljenje primarno progresivne multiple skleroze in imate težave s požiranjem, lahko zdravilo Ocrevus poveča tveganje za hudo pljučnico.
- **Zdravniku ali medicinski sestri morate takoj povedati, če imate med zdravljenjem z zdravilom Ocrevus ali po zdravljenju z njim katerega od naslednjih znakov okužbe:**
 - zvišano telesno temperaturo ali mrzlico,
 - kašelj, ki ne mine,
 - herpes (na primer herpes na ustnici, pasovec ali herpes na spolovilih).
- **Zdravniku ali medicinski sestri morate takoj povedati, če se vam zdi, da se vam multipla skleroza slabša, ali če opazite kakršen koli nov simptom.** To je potrebno zaradi zelo redke in življenjsko ogrožajoče okužbe možganov, ki jo imenujemo progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML) in ki lahko povzroči simptome, podobne simptomom multiple skleroze. PML so zabeležili pri bolnikih, ki so jemali zdravila, kot je zdravilo Ocrevus, in druga zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje multiple skleroze.
- **Svojemu partnerju/partnerki ali osebi, ki vas neguje, povejte,** da se zdravite z zdravilom Ocrevus. Mogoče je, da bodo oni opazili simptome PML, ki jih vi ne – na primer motnje v spominu, težave pri razmišljanju, težave s hojo, slabšanje vida, spremembe v načinu govorjenja – ki jih bo zdravnik morda moral raziskati.

Cepjenja

- Zdravniku morate povedati, če ste pred nedavnim dobili kakršno koli cepivo ali ga boste morda dobili v kratkem.
- Med zdravljenjem z zdravilom Ocrevus ne smete dobiti živih ali živih oslabljenih cepiv (na primer BCG proti tuberkulozi ali cepiv proti rumeni mrzlici).
- Zdravnik vam bo morda priporočil, da se cepite s sezonskim cepivom proti gripi.
- Zdravnik bo preveril, ali pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ocrevus potrebujete kakršno koli cepljenje. Vsa cepljenja morate opraviti vsaj 6 tednov pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ocrevus.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Ocrevus ni namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Zdravilo namreč v tej starostni skupini ni raziskano.

Druga zdravila in zdravilo Ocrevus

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti morate zdravniku povedati:

- če ste kdaj jemali, trenutno jemljete, ali nameravate jemati **zdravila, ki vplivajo na imunski sistem**, na primer kemoterapijo, imunosupresivna zdravila ali druga zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje multiple skleroze. Vpliv teh zdravil na imunski sistem bi bil skupaj z zdravilom Ocrevus lahko premočan. Zdravnik se lahko odloči za odlog zdravljenja z zdravilom Ocrevus ali vam naroči, da takšna zdravila prenehate jemati, preden začnete zdravljenje z zdravilom Ocrevus.
- če jemljete **zdravila proti visokemu krvnemu tlaku**. Pri nekaterih bolnikih lahko namreč zdravilo Ocrevus zniža krvni tlak. Zdravnik vam lahko naroči, da zdravila proti visokemu krvnemu tlaku prenehate jemati 12 ur pred vsakim infundiranjem zdravila Ocrevus.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, preden dobite zdravilo Ocrevus.

Nosečnost

- Preden dobite zdravilo Ocrevus, morate zdravniku povedati, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev. Zdravilo Ocrevus namreč lahko prehaja skozi placento (posteljico) in vpliva na otroka.
- Če ste noseči, ne uporabljajte zdravila Ocrevus, dokler se o tem ne posvetujete z zdravnikom. Zdravnik bo pretehtal koristi uporabe zdravila Ocrevus v primerjavi s tveganjem za otroka.
- Preden daste otroka cepiti, se pogovorite z zdravnikom.

Kontracepcija za ženske

Če bi lahko zanosili, morate uporabljati kontracepcijo:

- med zdravljenjem z zdravilom Ocrevus in
- še 12 mesecev po zadnji infuziji zdravila Ocrevus.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Ocrevus ne dojite. Zdravilo Ocrevus namreč lahko prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni znano, ali lahko zdravilo Ocrevus vpliva na sposobnost upravljanja vozil, orodij in strojev. Zdravnik vam bo povedal, ali lahko multipla skleroza vpliva na vašo sposobnost za varno upravljanje upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Ocrevus vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) **natrija** na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako se daje zdravilo Ocrevus

Zdravilo Ocrevus vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra, ki ima izkušnje z uporabo tega zdravila. Med dajanjem zdravila vas bodo skrbno opazovali za primer, da bi se vam pojavili kakšni neželeni učinki. Zdravilo Ocrevus boste vedno dobili kot intravensko infuzijo (kapalno).

Zdravila, ki jih boste dobili, preden boste dobili zdravilo Ocrevus

Preden boste dobili zdravilo Ocrevus, vam bodo dali druga zdravila, da bi z njimi preprečili ali zmanjšali možne neželene učinke, na primer z infuzijo povezane reakcije (za informacije o z infuzijo povezanih reakcijah glejte poglavji 2 in 4).

Pred vsakim infundiranjem boste dobili kortikosteroid in antihistaminik; morda boste dobili tudi zdravila za znižanje zvišane telesne temperature.

Kako se daje zdravilo Ocrevus

- Zdravilo Ocrevus vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra. Dobili ga boste kot infuzijo v veno (intravenska infuzija ali i.v. infuzija).
- Medtem ko boste dobivali infuzijo zdravila Ocrevus in vsaj še 1 uro po koncu infuzije vas bodo natančno nadzirali, da bi odkrili kakršne koli neželene učinke (na primer z infuzijo povezane reakcije), če bi se ti pojavili. V primeru z infuzijo povezane reakcije vam lahko infundiranje upočasnijo, začasno prekinejo ali trajno prenehajo, odvisno od tega, kako resna je reakcija (za informacije o reakcijah, povezanih z infuzijo, glejte poglavji 2 in 4).

Koliko zdravila Ocrevus boste prejeli in kako pogosto

Vsaki 6 mesecev boste dobili skupen odmerek 600 mg zdravila Ocrevus.

- Prvi 600-mg odmerek zdravila Ocrevus boste dobili v 2 ločenih infuzijah (vsako s 300 mg) v presledku 2 tednov. Vsako infundiranje bo trajalo približno 2 uri in 30 minut.
- Naslednje 600-mg odmerke zdravila Ocrevus boste dobili v enkratni infuziji. Odvisno od hitrosti nadaljnjih infuzij bo vsako infundiranje trajalo bodisi približno 3 ure in 30 minut bodisi 2 uri.

Če ste izpustili infuzijo zdravila Ocrevus

- Če ste izpustili infuzijo zdravila Ocrevus, se posvetujte z zdravnikom, da jo boste dobili čim prej. Ne čakajte na naslednjo načrtovano infuzijo.
- Da boste v polni meri deležni koristi zdravila Ocrevus, je pomembno, da vsako infuzijo dobite takrat, ko je čas zanjo.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Ocrevus

- Pomembno je, da zdravljenje nadaljujete tako dolgo, kolikor časa zdravnik meni, da vam koristi.
- Nekateri neželeni učinki so lahko povezani z majhnim številom celic B. Po koncu zdravljenja z zdravilom Ocrevus boste morda še vedno imeli neželene učinke, dokler število celic B ne postane spet normalno. Število celic B v krvi se vam bo polagoma povečalo na normalno raven. To lahko traja od šest mesecev do dveh let in pol, v redkih primerih tudi do nekaj let.
- Preden začnete uporabljati katero koli novo zdravilo, morate zdravniku povedati, kdaj ste prejeli zadnjo infuzijo zdravila Ocrevus.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med uporabo zdravila Ocrevus so bili opisani naslednji neželeni učinki:

Z infuzijo povezane reakcije

- Z infuzijo povezane reakcije so najpogostejši neželeni učinek zdravljenja z zdravilom Ocrevus (so zelo pogoste: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov). V večini primerov so te reakcije blage, toda razvijejo se lahko tudi nekatere resne reakcije.
- **Zdravniku ali medicinski sestri morate takoj povedati, če se vam med infundiranjem zdravila ali do 24 ur po infundiranju pojavijo kakšni znaki ali simptomi z infuzijo povezanih reakcij.** Nekateri od možnih simptomov so:
 - srbeča koža
 - izpuščaj
 - koprivnica
 - pordelost kože
 - draženje žrela ali boleče žrelo
 - kratka sapa
 - oteklost žrela
 - zardevanje
 - nizek krvni tlak
 - zvišana telesna temperatura
 - občutek utrujenosti
 - glavobol
- omotica
 - siljenje na bruhanje (navzea)
 - hitro bitje srca
- Če imate z infuzijo povezano reakcijo, boste za njeno zdravljenje dobili zdravila, infundiranje pa bo morda treba upočasniti ali končati. Ko reakcija mine, se infundiranje lahko nadaljuje. Če je z infuzijo povezana reakcija življenjsko ogrožajoča, bo zdravnik trajno končal vaše zdravljenje z zdravilom Ocrevus.

Okužbe

- Med zdravljenjem z zdravilom Ocrevus se vam lahko poveča dovzetnost za okužbe.
- Pri bolnikih, ki so za zdravljenje multiple skleroze prejeli zdravilo Ocrevus, so opazili naslednje okužbe:
 - **zelo pogoste:** pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
 - okužba zgornjih dihal
 - gripa
 - **pogoste:** pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov
 - okužba obnosnih votlin (sinusov)
 - bronhitis (vnetje sapnic)
 - okužba s herpesom (herpes na ustnici ali pasovec)
 - okužba želodca in črevesa (gastroenteritis)
 - okužba dihal
 - virusna okužba
 - okužba kože (celulitis)

Nekatere od teh okužb so lahko resne.

- **Zdravniku ali medicinski sestri morate takoj povedati, če med zdravljenjem ali po njem opazite katerega koli od naslednjih znakov okužbe:**
 - zvišano telesno temperaturo ali mrzlico
 - kašelj, ki ne mine

- herpes (na primer herpes na ustnici, pasovec ali herpes na spolovilih)

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- zmanjšanje koncentracije specifičnih beljakovin v krvi (imunoglobulinov), ki pomagajo varovati pred okužbami

Pogosti: pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov

- kašelj
- nastajanje goste sluzi v nosu, žrelu ali prsnem košu
- nizke vrednosti določene vrste belih krvnih celic (nevtropenija)

Neznana pogostnost: ni znano, kako pogosto se ti neželeni učinki pojavijo

- zmanjšano število belih krvnih celic, ki se lahko pojavi z zakasnitvijo

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ocrevus

Zdravilo Ocrevus bo shranjevalo zdravstveno osebje v bolnišnici ali ambulanti v naslednjih pogojih:

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini in nalepki vial poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 do 8 °C). Ne zamrzujte. Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Preden dobite zdravilo Ocrevus, ga morajo razredčiti. Razredčenje bo opravilo zdravstveno osebje. Zdravilo je priporočljivo uporabiti takoj po razredčenju. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost zdravstvenega delavca; čas običajno ne sme preseči 24 ur na temperaturi od 2 do 8 °C in nadaljnjih 8 ur na sobni temperaturi.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ocrevus

- Učinkovina je okrelizumab. Ena viala vsebuje 300 mg okrelizumaba v 10 ml s koncentracijo 30 mg/ml.
- Druge sestavine zdravila so natrijev acetat trihidrat, koncentrirana očetna kislina, trehaloza-dihidrat, polisorbit 20 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Ocrevus in vsebina pakiranja

- Zdravilo Ocrevus je bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do bledorjava raztopina.
- Na voljo je kot koncentrat za raztopino za infundiranje.
- To zdravilo je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 ali 2 viali (viale z 10 ml koncentrata). Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Navodilo je bilo nazadnje revidirano {MM. LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Za dodatne informacije preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Odmerjanje

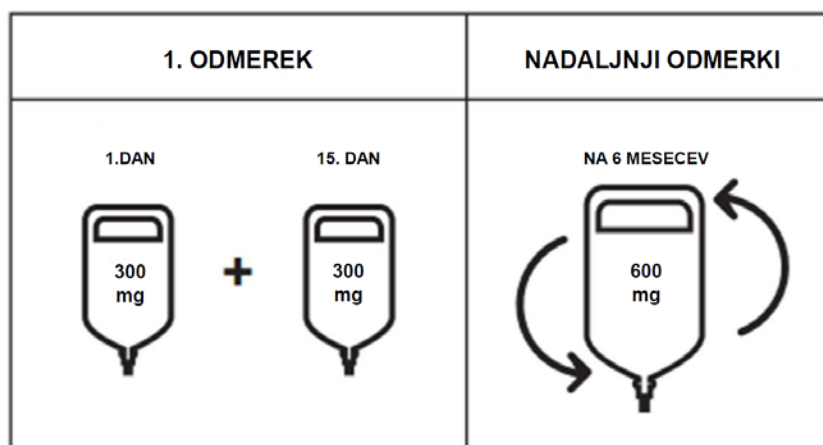
- Začetni odmerek

Začetni odmerek 600 mg je treba dati v dveh ločenih intravenskih infuzijah: najprej infuzijo 300 mg, ki ji čez 2 tedna sledi druga infuzija 300 mg.

- Nadaljnji odmerki

Nadaljnje odmerke zdravila Ocrevus je treba dajati v odmerku 600 mg v enkratni intravenski infuziji na 6 mesecev (preglednica 1). Prvi nadaljnji 600-mg odmerek zdravila je treba dati šest mesecev po prvi infuziji začetnega odmerka. Med posameznimi odmerki zdravila Ocrevus je treba ohranjati presledek vsaj 5 mesecev.

Slika 1: Odmerek in razpored uporabe zdravila Ocrevus



Obvladovanje z infuzijo povezanih reakcij pred infundiranjem

- Zdravljenje z zdravilom Ocrevus mora uvesti in nadzorovati usposobljen zdravnik, ki ima dostop do ustrezne medicinske podpore, potrebne za obvladovanje hudih reakcij, kot so na primer resne z infuzijo povezane reakcije, preobčutljivostne reakcije in/ali anafilaktične reakcije.

- Premedikacija za reakcije, povezane z infuzijo

Pred vsakim infundiranjem zdravila Ocrevus je treba za zmanjšanje pogostnosti in izrazitosti z infuzijo povezanih reakcij uporabiti naslednji premedikaciji:

- 100 mg metilprednizolona (ali ekvivalent) intravensko približno 30 minut pred vsakim infundiranjem zdravila Ocrevus;
 - antihistaminik približno 30 do 60 minut pred vsakim infundiranjem zdravila Ocrevus;
- Poleg tega pride v poštev tudi premedikacija z antipiretikom (npr. s paracetamolom), in sicer približno 30 do 60 minut pred vsakim infundiranjem zdravila Ocrevus.

- Med infundiranjem zdravila Ocrevus se lahko kot simptom z infuzijo povezanih reakcij pojavi hipotenzija. Zato naj v 12 urah pred infundiranjem zdravila Ocrevus in med njegovim infundiranjem ne bi uporabljali antihipertenzivnih zdravil. Pri bolnikih z anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja (razredov III in IV po *New York Heart Association*) ni bilo raziskav.

Navodila za razredčenje

- Zdravilo Ocrevus mora pripraviti zdravstveni delavec; postopek mora biti opravljen aseptično. Viale ne stresajte. Za pripravo razredčene raztopine za infundiranje je treba uporabiti sterilno injekcijsko iglo in brizgo.
- Zdravilo je namenjeno le za enkratno uporabo.
- Zdravilo Ocrevus lahko vsebuje drobne prosojne in/ali svetlobo odbijajoče delce, ki povečujejo njegovo opalescentnost. Raztopine ne uporabite, če je spremenjene barve ali vsebuje tuje delce.
- Zdravilo Ocrevus je treba pred uporabo razredčiti. Raztopino zdravila Ocrevus za intravensko infundiranje je treba pripraviti z razredčenjem zdravila v infuzijski vreči, ki vsebuje izotonični 0,9-% natrijev klorid (300 mg/250 ml ali 600 mg/500 ml), tako da je končna koncentracija zdravila približno 1,2 mg/ml.
- Razredčeno raztopino za infundiranje je treba uporabiti s kompletom za infundiranje, ki ima 0,2- ali 0,22-mikronski linijski filter.
- Pred začetkom intravenskega infundiranja mora biti vsebina vreče na sobni temperaturi, da bi preprečili infuzijsko reakcijo kot posledico dajanja raztopine pri nizki temperaturi.

Način uporabe

- Po razredčenju se zdravilo Ocrevus daje kot intravenska infuzija po namenski intravenski liniji.
- Infuzij zdravila Ocrevus se ne sme dati s forsirano intravensko aplikacijo ali kot bolus.

Preglednica 1: Odmerek in razpored uporabe zdravila Ocrevus

		Količina zdravila Ocrevus, ki jo je treba uporabiti	Navodila za infundiranje
Začetni odmerek (600 mg) razdeljen na 2 infuziji	1. infuzija	300 mg v 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Infundiranje začnite s hitrostjo 30 ml/uro za 30 minut. • Hitrost je mogoče na 30 minut povečevati po 30 ml/uro do največ 180 ml/uro. • Vsako infundiranje mora trajati približno 2,5 ure.
	2. infuzija (2 tedna pozneje)	300 mg v 250 ml	
Nadaljnji odmerki (600 mg) enkratna infuzija enkrat na 6 mesecev	1. možnost: infuzija s trajanjem približno 3,5 ure	600 mg v 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Infundiranje začnite s hitrostjo 40 ml/uro za 30 minut. • Hitrost je mogoče na 30 minut povečevati po 40 ml/uro do največ 200 ml/uro. • Vsako infundiranje mora trajati približno 3,5 ure.
	ALI		
	2. možnost: infuzija s trajanjem približno 2 uri	600 mg v 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Infundiranje začnite s hitrostjo 100 ml/uro za prvih 15 minut. • Hitrost infundiranja povečajte na 200 ml/uro za naslednjih 15 minut. • Hitrost infundiranja povečajte na 250 ml/uro za naslednjih 30 minut. • Hitrost infundiranja povečajte na 300 ml/uro za preostalih 60 minut. • Vsako infundiranje mora trajati približno 2 uri.

Obvladovanje z infuzijo povezanih reakcij med infundiranjem in po njem

Bolnike je treba nadzirati med infundiranjem in vsaj še eno uro po koncu infundiranja.

Med infundiranjem

- Prilagoditve infundiranja v primeru z infuzijo povezanih reakcij

V primeru z infuzijo povezanih reakcij med katerim koli infundiranjem glejte naslednje prilagoditve.

Življenjsko ogrožajoče z infuzijo povezane reakcije

Če se med infundiranjem pojavijo znaki z infuzijo povezane reakcije, ki ogrozi bolnikovo življenje ali bolnika onesposobi, na primer akutna preobčutljivost ali akutni sindrom dihalne stiske, je treba infundiranje nemudoma prekiniti in bolnika ustrezno zdraviti. Pri takšnih bolnikih je treba uporabo zdravila Ocrevus trajno ukiniti (glejte poglavje 4.3).

Hude z infuzijo povezane reakcije

Če se bolniku pojavi huda z infuzijo povezana reakcija (npr. dispneja) ali skupek simptomov, ki obsega zardevanje, zvišano telesno temperaturo in bolečine v žrelu, je treba infundiranje nemudoma prekiniti in bolnika simptomatsko zdraviti. Infundiranje se lahko znova začne, šele ko minejo vsi simptomi. Začetna hitrost infundiranja ob ponovnem začetku mora biti polovica tiste hitrosti, pri kateri je prišlo do reakcije. Pri nadaljnjih novih infuzijah prilagoditve infundiranja niso potrebne, razen če se bolniku pojavi z infuzijo povezana reakcija.

Blage do zmerno z infuzijo povezane reakcije

Če se bolniku pojavi blaga do zmerna z infuzijo povezana reakcija (npr. glavobol), je treba hitrost infundiranja zmanjšati na polovico hitrosti, pri kateri je prišlo do reakcije. Manjšo hitrost infundiranja je treba ohraniti vsaj 30 minut. Če bolnik to prenaša, je nato mogoče hitrost infundiranja povečati v skladu z bolnikovo začetno hitrostjo infundiranja. Pri nadaljnjih novih infuzijah prilagoditve infundiranja niso potrebne, razen če se bolniku pojavi z infuzijo povezana reakcija.

- Bolnikom, ki se jim pojavijo hudi pljučni simptomi, na primer bronhospazem ali poslabšanje astme, je treba infundiranje nemudoma in trajno prekiniti. Po uporabi simptomatskega zdravljenja je treba bolnika nadzirati, dokler pljučni simptomi ne minejo, saj lahko uvodnemu izboljšanju kliničnih simptomov sledi poslabšanje.
- Kar zadeva simptome, je preobčutljivost včasih težko razločiti od z infuzijo povezane reakcije. V primeru suma na preobčutljivostno reakcijo med infundiranjem je treba infundiranje nemudoma in trajno končati.

Po infundiranju

- Bolnike, zdravljene z zdravilom Ocrevus, je treba vsaj eno uro po dokončanju infundiranja opazovati glede morebitnih simptomov z infuzijo povezane reakcije.
- Zdravniki morajo bolnike opozoriti, da se lahko z infuzijo povezana reakcija pojavi v 24 urah po infundiranju.

Rok uporabnosti

Neodprta viala

24 mesecev

Razredčena raztopina za intravensko infundiranje

- Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani do 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C in nadalje 8 ur pri sobni temperaturi.
- Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno infuzijo uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2-8 °C oziroma nadalje 8 ur pri sobni temperaturi, razen če je razredčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.
- Če intravenskega infundiranja ni mogoče dokončati isti dan, je treba preostalo raztopino zavreči.