

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ocrevus 300 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge kuni kergelt opalestseeruv ja värvitu kuni kahvatupruun lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Premedikatsioon infusiooniga seotud reaktsioonide vältimiseks

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

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

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

Annustamine

Algannus

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

Järgnevad annused

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

Okrelizumabi annuste manustamise vaheline intervall peab olema vähemalt 5 kuud.

Infusiooni kohandamine IRR-ide korral

Eluohtlikud IRR-id

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

Rasked IRR-id

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

Kerged kuni mõõdukad IRR-id

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

Annuse muutmine ravi ajal

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

Hilinenud või vahelejäanud annused

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

Patsientide erirühmad

Üle 55-aastased täiskasvanud

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

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Lapsed

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

Manustamisviis

Ocrevus 300 mg infusioonilahuse kontsentraat ei ole ette nähtud subkutaanseks manustamiseks ja seda tohib manustada ainult intravenoosse infusioonina.

Tähtis on ravimpreparaadi etiketilt kontrollida, kas patsiendile manustatakse talle määratud õige ravimvorm (intravenoosne või subkutaanne).

Patsiendid võivad alustada ravi intravenoosse või subkutaanse okrelizumabiga.

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

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

Tabel 1: Annus ja manustamisskeem

		Manustatav okrelizumabi kogus	Infusiooniga seotud juhised
Algannus (600 mg) jaotatuna 2 infusiooniks	Infusioon 1	300 mg 250 ml-s	- Alustada infusiooni kiirusega 30 ml/tunnis 30 minuti jooksul. - Infusioonikiirust võib suurendada iga 30 minuti järel 30 ml/tunnis kuni maksimaalse kiiruseni 180 ml/tunnis. - Iga infusiooni kestus on ligikaudu 2,5 tundi.
	Infusioon 2 (2 nädalat hiljem)	300 mg 250 ml-s	
Järgnevad annused (600 mg) üks infusioon üks kord iga 6 kuu järel	Variant 1 Ligikaudu 3,5 tundi kestev infusioon	600 mg 500 ml-s	- Alustada infusiooni kiirusega 40 ml/tunnis 30 minuti jooksul. - Infusioonikiirust võib suurendada iga 30 minuti järel 40 ml/tunnis kuni maksimaalse kiiruseni 200 ml/tunnis. - Iga infusiooni kestus on ligikaudu 3,5 tundi.
	VÕI		

		Manustatav okrelizumabi kogus	Infusiooniga seotud juhised
	Variant 2 Ligikaudu 2 tundi kestev infusioon	600 mg 500 ml-s	• Alustada infusiooni kiirusega 100 ml/tunnis esimese 15 minuti jooksul. • Suurendada infusioonikiirust järgmiseks 15 minutiks kiiruseni 200 ml/tunnis. • Suurendada infusioonikiirust järgmiseks 30 minutiks kiiruseni 250 ml/tunnis. • Suurendada infusioonikiirust ülejäänud 60 minutiks kiiruseni 300 ml/tunnis. • Iga infusioon tuleb manustada ligikaudu 2 tunni jooksul.

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

Ravimpreparaadi manustamisele lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

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

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

Infusiooniga seotud reaktsioonid (IRR-id)

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

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

Enne infusiooni

Raskete reaktsioonide ravi

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

Hüpotensioon

Infusioonide ajal võib tekkida hüpotensioon kui IRR-i sümptom. Seetõttu tuleks kaaluda antihüpertensiivse ravi mitte manustamist 12 tundi enne igat infusiooni ja selle ajal. Uuritud ei ole patsiente, kellel on anamneesis südame paispuudulikkus (New Yorgi Südameassotsiatsiooni [NYHA] III ja IV klass).

Premedikatsioon

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

Infusiooni ajal

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

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

Sümptomite põhjal ei pruugi ülitundlikkus olla kliiniliselt eristatav IRR-ist. Kui infusiooni ajal kahtlustatakse ülitundlikkusreaktsiooni, tuleb infusioon otsekohe ja alaliselt lõpetada (vt „Ülitundlikkusreaktsioonid“ allpool).

Pärast infusiooni

Patsiente tuleb jälgida vähemalt 1 tunni jooksul pärast infusiooni lõppu IRR-i võimalike sümptomite suhtes.

Arstid peavad patsiente hoiatama, et IRR võib tekkida 24 tunni jooksul pärast infusiooni.

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

Ülitundlikkusreaktsioonid

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

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

Infektsioon

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

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

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

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

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

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

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

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

B-hepatiidi reaktiveerumine

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

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

Hilist tüüpi neutropeenia

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

Pahaloomulised kasvaja

Oluliste kliiniliste uuringute kontrolliga perioodil on okrelizumabiga ravitud patsientidel täheldatud pahaloomuliste kasvajate (sealhulgas rinnavähkide) suuremat arvu võrreldes kontrollrühmadega. Esinemissagedus jäi SM-i populatsioonis oodatava tavasageduse piiridesse. Pärast ligikaudu 10 aastat kestnud pidevat ravi okrelizumabiga oluliste kliiniliste uuringute kontrolliga perioodil ja avatud jätkufaasis (*Open-Label Extension*, OLE) jäi pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus SM-i populatsioonis oodatava tavasageduse piiridesse. Teadaoleva aktiivse pahaloomulise kasvajaga patsiente ei tohi okrelizumabiga ravida (vt lõik 4.3). Patsientide puhul, kellel esinevad pahaloomuliste kasvajate teadaolevad riskitegurid, samuti patsientide puhul, keda jälgitakse aktiivselt pahaloomulise kasvaja retsidiveerumise suhtes, tuleb kaaluda individuaalset kasu ja riski suhet. Patsiendid peavad läbima standardse rinnavähi sõeluuringu vastavalt kohalikele juhistele.

Tugevalt nõrgenenud immuunsusega patsientide ravi

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

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

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

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

Vaktsineerimine

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

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

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

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

Kokkupuude okrelizumabiga in utero ning vastsündinute ja imikute vaksineerimine elusvaktsiinide ja nõrgestatud elusvaktsiinidega

Raseduse ajal okrelizumabi saanud emade laste võimaliku B-rakkude vähenemise tõttu on soovitatav elusvaktsiinide või nõrgestatud elusvaktsiinidega vaksineerimisega oodata, kuni B-rakkude arv on taastunud; seepärast on vastsündinutel ja imikutel soovitatav enne vaksineerimist määrata CD19-positiivsete B-rakkude arv.

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

Vaksineerimise ohutusest ja ajakavast tuleb rääkida lapse arstiga (vt lõik 4.6).

Naatrium

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Vaksineerimine

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

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

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

Immunosupressandid

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama rasestumisvastaseid vahendeid okrelizumabi saamise ajal ja 4 kuu jooksul pärast okrelizumabi viimast manustatud annust.

Rasedus

Okrelizumabi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Okrelizumab on immunoglobuliin G (IgG). IgG läbib teadaolevalt platsentaarbarjääri. Kaaluda tuleb nende vastsündinute ja imikute elusvaktsiinidega või nõrgestatud elusvaktsiinidega vaksineerimise edasilükkamist, kes on ema kaudu olnud *in utero* eksponeeritud okrelizumabile. Okrelizumabiga

kokku puutunud vastsündinutelt ega imikutelt ei ole kogutud andmeid B-rakkude arvu kohta ning B-rakkude arvu vähenemise võimalik kestus vastsündinutel ja imikutel on teadmata (vt lõik 4.4).

Raseduse ajal teisi CD20-vastaseid antikehi saanud emade lastel on kirjeldatud mööduvat B-rakkude arvu vähenemist perifeerses veres ja lümfotsütopeeniat. B-rakkude arvu vähenemine *in utero* tuvastati ka loomkatsetes.

Loomkatsed (embrüo/loote toksilisuse uuringud) ei näita teratogeenseid toimeid. Pre- ja postnataalse arengu uuringutes täheldati reproduktsoonitoksilisust (vt lõik 5.3).

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

Imetamine

On teada, et inimese IgG-d erituvad rinnapiima esimestel päevadel pärast sünnitust (ternespiima periood). Seejärel väheneb nende sisaldus peagi väikeste kontsentratsioonideni.

Prospektiivses mitmekeskuselises avatud uuringus MN42989 (SOPRANINO) said 13 imetavat naist okrelizumabi mediaanse kestusega 2,0 kuud pärast sünnitust (vahemik 0,5...5,0 kuud). 60 päeva jooksul pärast ema esimest sünnitusjärgset infusiooni oli tuvastatav okrelizumabi väike kontsentratsioon rinnapiimas (suhtelise imiku annuse mediaan 0,27% [vahemik 0,0...1,8%]), mis näitas okrelizumabi minimaalset ülekannet rinnapiima. 30 päeva pärast ema esimest sünnitusjärgset infusiooni oli okrelizumab määratatu kõigis rinnapiimaga toidetud imikutelt saadud seerumiproovides (n = 9) ning imikute B-rakkude arv jäi normivahemiku piiridesse kõigis olemasolevates vereanalüüsides (n = 10). Rinnapiimaga toidetud imikute seas ei täheldatud okrelizumabil mõju tervisele, kasvamisele ja arengule 44,6-nädalase (vahemik 8,6...62,7 nädalat) järelkontrolli perioodi kestel.

Kuigi puuduvad kliinilised andmed imikute kohta, kes võisid potentsiaalselt okrelizumabiga kokku puutuda rinnapiima kaudu ning kellele manustati elusvaktsiine või nõrgestatud elusvaktsiine, ei ole mingeid riske oodata, kuna neil lastel on täheldatud normaalseid B-rakkude sisaldusi ja okrelizumabi sisaldus seerumis ei olnud neil määratav.

Eraldi prospektiivses kliinilises uuringus täheldati okrelizumabi väikeseid kontsentratsioone rinnapiimas (suhtelise imiku annuse mediaan 0,1% [vahemik 0,07...0,7%]) 90 päeva jooksul pärast ema esimest sünnitusjärgset infusiooni 29 imetaval naisel, kes said okrelizumabi mediaanse kestusega 4,3 kuud (vahemik 0,1...36 kuud) pärast sünnitust. 21 vähemalt 2 nädala jooksul rinnapiimaga toidetud imiku järelkontroll näitas normaalset kasvamist ja arengut kuni 1 aasta jooksul.

Okrelizumabi võib kasutada imetamise ajal, alustades mõni päev pärast sünnitust.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Oluliste kliiniliste uuringute kontrolliga perioodil olid kõige tähtsamad ja sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed infusiooniga seotud reaktsioonid (IRR-id) (34,3%, 40,1% vastavalt ägenemistega

kulgeva ja primaarselt progresseeruva SM-i korral) ja infektsioonid (58,5%, 72,2% vastavalt ägenemistega kulgeva ja primaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex*'i korral) (vt lõik 4.4).

Oluliste kliiniliste uuringute kontrolliga perioodi oli kokku kaasatud 2376 patsienti; nendest patsientidest 1852 liitusid OLE-faasiga. OLE-faasis viidi kõik patsiendid üle ravile okrelizumabiga. 1155 patsienti osales OLE-faasis kuni lõpuni, mille tulemuseks on ligikaudu 10 aastat pidevat ravi okrelizumabiga (15 515 kokkupuute patsiendiaastat) kontrolliga perioodi ja OLE-faasi jooksul. Kontrolliga perioodil ja OLE-faasis täheldatud üldine ohutusprofiil on jätkuvalt kooskõlas kontrolliga perioodil täheldatuga.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

Tabel 2: Kõrvaltoimed

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

¹ Vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

² Täheldatud turuletulekujärgselt.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusiooniga seotud reaktsioonid (IRR)

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

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

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

Ägenemistega kulgeva SM-i ja primaarselt progresseeruva SM-i kliiniliste uuringute kontrolliga perioodil ja OLE-faasis manustati patsientidele ligikaudu 20 okrelizumabi annust. IRR-ide esinemissagedus vähenes ägenemistega kulgeva SM-iga patsientidel OLE-faasi 4. annuse ajaks < 4%-ni ja primaarselt progresseeruva SM-iga patsientidel avatud jätkufaasi 5. annuse ajaks < 5%-ni. OLE-faasi jooksul manustatud järgnevate annuste puhul püsis IRR-ide esinemissagedus väike. OLE-faasis olid enamik IRR-e kerged.

Järgnevate annuste alternatiivne lühema kestusega infusioon

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

Infektsioon

Aktiivse võrdlusravimi kontrolliga uuringutes ägenemistega kulgeva SM-i korral tekkisid infektsioonid 58,5%-l okrelizumabi ja 52,5%-l beeta-1a-interferooni saanud patsientidest. Tõsised infektsioonid tekkisid 1,3%-l okrelizumabi ja 2,9%-l beeta-1a-interferooni saanud patsientidest. Platseebokontrolliga uuringus primaarselt progresseeruva SM-i korral tekkisid infektsioonid 72,2%-l okrelizumabi ja 69,9%-l platseebot saanud patsientidest. Tõsised infektsioonid tekkisid 6,2%-l okrelizumabi ja 6,7%-l platseebot saanud patsientidest.

Nii ägenemistega kulgeva SM-i kui ka primaarselt progresseeruva SM-i uuringute OLE-faasis viidi kõik patsiendid üle okrelizumabile. OLE-faasi jooksul ei suurenenud ägenemistega kulgeva SM-i ja primaarselt progresseeruva SM-iga patsientidel tõsiste infektsioonide üldine risk võrreldes kontrolliga perioodil täheldatuga. Nagu täheldati ka kontrolliga perioodil, püsis tõsiste infektsioonide esinemissagedus primaarselt progresseeruva SM-iga patsientidel suurem ägenemistega kulgeva SM-iga patsientidel täheldatust.

Kooskõlas tõsiste infektsioonide riskitegurite eelneva analüüsiga muude autoimmuunhaiguste korral kui SM (vt lõik 4.4) viidi oluliste kliiniliste uuringute kontrolliga perioodi ja OLE-faasi käigus ligikaudu 10 aasta jooksul saadud kumulatiivsete kokkupuuteandmetega läbi tõsiste infektsioonide riskitegurite mitme muutujaga analüüs. Tõsiste infektsioonide riskitegurid ägenemistega kulgeva SM-iga patsientidel hõlmavad vähemalt ühe kaasuva haiguse esinemist, hiljutist kliinilist ägenemist ja laiendatud puudestaatus skaala (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) skoori $\geq 6,0$. Tõsiste infektsioonide riskitegurid primaarselt progresseeruva SM-iga patsientidel hõlmavad

kehamassiindeksit üle 25 kg/m², vähemalt kahe kaasuva haiguse esinemist, EDSS skoori $\geq 6,0$ ja IgM < normivahemiku alampiiri (*lower limit of normal*, LLN). Kaasuvateks haigusteks olid näiteks (kuid mitte ainult) südame-veresoonkonna, neerude ja kuseteede haigused, eelnevad infektsioonid ja depressioon.

Hingamisteede infektsioonid

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

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

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

Herpes

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

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

Laboratoorsed kõrvalekalded

Immunoglobuliinid

Ravi okrelizumabiga viis immunoglobuliinide sisalduse üldise vähenemiseni oluliste kliiniliste uuringute kontrolliga perioodi jooksul, mis oli tingitud peamiselt IgM-i langusest.

Oluliste kliiniliste uuringute kontrolliga perioodi ja OLE-faasi jooksul saadud andmed on näidanud seost IgG (ja vähemal määral IgM või IgA) sisalduse vähenemise ja tõsiste infektsioonide esinemissageduse suurenemise vahel. 2,1%-l ägenemistega kulgeva SM-iga patsientidest ja 2,3%-l primaarselt progresseeruva SM-iga patsientidest tekkis tõsine infektsioon ajal, mil IgG oli < LLN. Tõsiste infektsioonide esinemissageduse erinevus patsientide vahel, kellel oli IgG < LLN ja $\geq$ LLN, aja jooksul ei suurenenud. Tõsiste infektsioonide tüüp, raskus, peiteaeg, kestus ja lõpptulemus ajal, mil immunoglobuliinide sisaldus oli väiksem kui LLN, olid kooskõlas kontrolliga perioodil ja OLE-faasis okrelizumabiga ravitud patsientidel tõsiste infektsioonide puhul üldiselt täheldatuga. Kogu 10-aastase pideva ravi kestel okrelizumabiga püsis keskmine IgG sisaldus ägenemistega kulgeva SM-i ja primaarselt progresseeruva SM-iga patsientidel suurem kui LLN.

Lümfotsüüdid

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

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

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

Neutrofiilid

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

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

Muu

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Okrelizumabi heaks kiidetud annusest suuremate annuste kliinilistes uuringutes kasutamise kogemus on vähene. Seni suurim SM-iga patsientidel uuritud annus on 2000 mg, mis manustati kahe 1000 mg intravenoosse infusioonina 2-nädalase vahega (II faasi annuse leidmise uuringu primaarselt progresseeruva SM-i korral), ja 1200 mg, mis manustati subkutaanse süstena (Ib faasi annuse leidmise uuring). Kõrvaltoimed ühtisid olulistest kliinilistes uuringutes täheldatud okrelizumabi ohutusprofiiliga.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L04AG08.

Toimemehhanism

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

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

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

Farmakodünaamilised toimed

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

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ägenemistega kulgev sclerosis multiplex

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

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

Tabel 3: Uuringu ülesehitus, demograafilised ja ravieelsed näitajad

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

* Laiendatud puudestaatus skaala

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

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

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

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

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

¹ Uuringutest 1 ja 2 saadud prospektiivselt liidetud andmed.

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

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

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

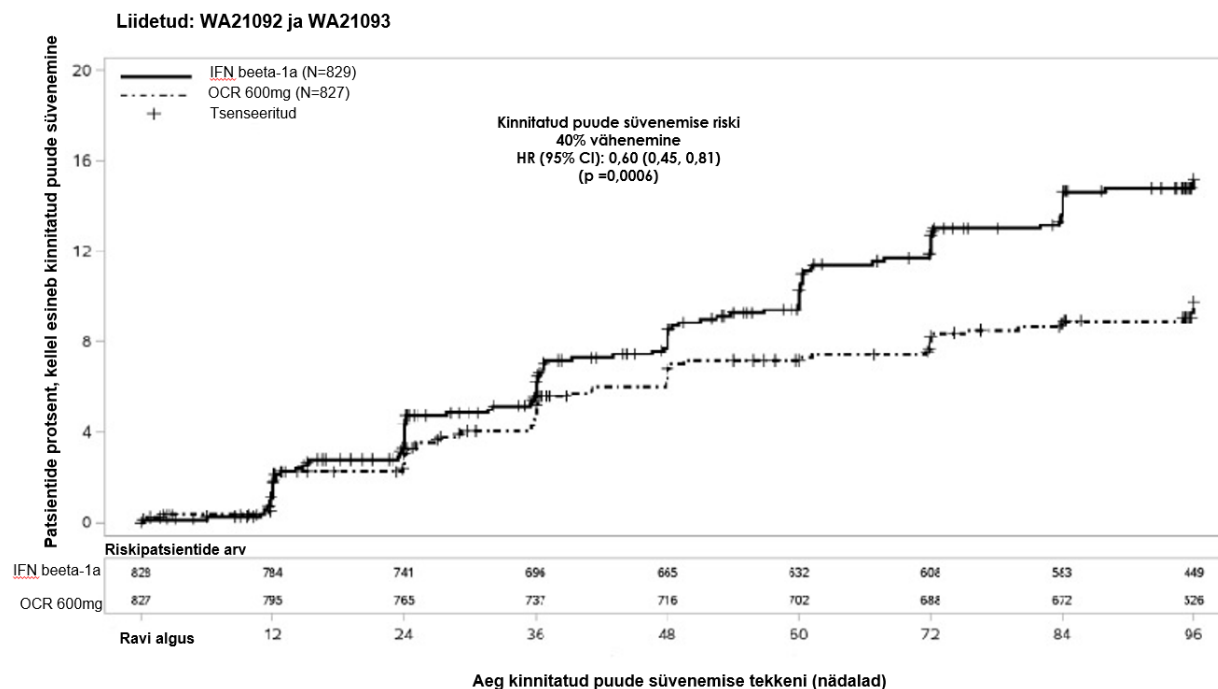
⁵ NEDA (*No Evidence of Disease Activity*): määratletakse kui uuringuplaanis määratletud ägenemiste, 12 nädala jooksul esinenud CDP ja igasuguse MRT aktiivsuse (Gd-kontrasteerivate T1 kollete või uute või suurenevate T2 kollete) puudumist kogu 96-nädalase ravi jooksul. Uuriv tulemus põhines täielikul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

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

⁷ Logaritmiline astaktest

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

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



*WA21092 ja WA21093 eelnevalt kindlaksmääratud liitanalüüs.

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

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

Primaarselt progresseeruv sclerosis multiplex

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

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

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

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

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

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

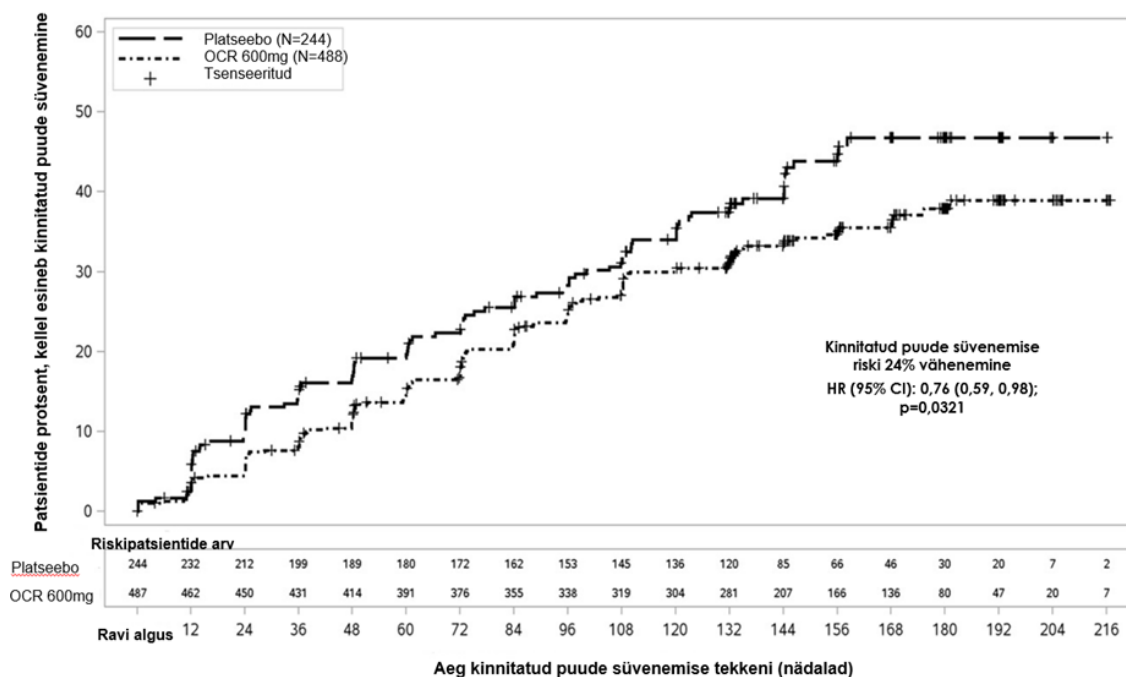
Selle uuringu tulemused näitavad, et okrelizumab lükkab oluliselt edasi haiguse progresseerumist ja vähendab kõndimiskiiruse aeglustumist võrreldes platseeboga.

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

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

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

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



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

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

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

Post-hoc analüüsid viidi läbi kontrollitud jätkuperioodil (*Extended Controlled Period*, ECP), mis hõlmab topeltipimedat ravi ja ligikaudu 9 lisakuud kontrollitud jälgimist enne üleminekut avatud jätku-uuringusse (*Open-Label Extension*, OLE) või kuni uuringuravi lõpetamiseni. Patsientide osakaal, kellel esines 24 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemine EDSS skooriga $\geq 7,0$ (24W-CDP, EDSS skoor $\geq 7,0$, aeg ratastooli sattumiseni), oli 144. nädalal platseeborühmas 9,1% ja okrelizumabi rühmas 4,8%, mille tulemusena vähenes ECP jooksul ratastooli sattumise aja risk 47% võrra (HR 0,53, [0,31; 0,92]). Kuna need tulemused olid oma olemuselt eksperimentaalsed ja sisaldasid pimemenetluse lõppemise järgseid andmeid, peab tulemusi tõlgendama ettevaatusega.

Lühema infusiooni alamuuring

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

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

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

Immunogeensus

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

Immuniseerimised

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

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

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

Imendumine

Okrelizumabi manustatakse intravenoosse infusioonina.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

Patsientide erirühmad

Lapsed

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

Eakad

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

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

meningoentsefaliidist ja kolmel juhul esinesid ikteruse ja maksakahjustuse tunnused, kahtlusega viiruslikule etioloogiale (võimalik polüoomiviirus). Nende viie kinnitatud või arvatava infektsiooni kulgu võis potentsiaalselt mõjutada B-rakkude arvu vähenemine. Okrelizumabi saanud emasloomade vastsündinud järglastel täheldati B-rakkude arvu vähenemist postnataalses faasis.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaattri hüdraat (E262)

Jää-äädikhape

Trehaloosdihüdraat

Polüsorbaat 20 (E432)

Süstevesi

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

2 aastat

Lahjendatud intravenoosne infusioonilahus

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

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

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

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaalid välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml kontsentraati viaalis (värvitu I tüüpi klaas).

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

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahjendamisjuhised

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

Preparaat on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

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

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

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

Enne intravenoosse infusiooni alustamist peab infusioonikoti sisu olema toatemperatuuril.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 8. jaanuar 2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. september 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ocrevus 920 mg süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 920 mg okrelizumabi 23 ml-s (40 mg/ml).

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge kuni kergelt opalestseeruv ja värvitu kuni kahvatupruun lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima neuroloogiliste haiguste diagnoosimis- ja ravikogemusega erialaarst. Esimene manustamine peab toimuma kliinilise järelevalve all, kus on käepärast vajalik meditsiiniline tugi raskete reaktsioonide, näiteks süstimisega seotud tõsiste reaktsioonide, ülitundlikkusreaktsioonide ja/või anafülaktiliste reaktsioonide raviks (vt lõik 4.4).

Premedikatsioon süstimisega seotud reaktsioonide vältimiseks

Järgmist kahte ravimit tuleb manustada premedikatsiooniks vahetult enne igat okrelizumabi sütet, et vähendada lokaalsete ja süsteemsete süstimisega seotud reaktsioonide (*injection reactions*, IR-id) riski:

- 20 mg suukaudset deksametasooni (või ekvivalenti);
- suukaudne antihistamiin (nt desloratadiin või ekvivalent).

Lisaks võib kaaluda ka antipüreetikumi (nt paratsetamool) manustamist premedikatsiooniks vahetult enne igat manustamist.

Annustamine

Soovitav annus on 920 mg, manustatuna iga 6 kuu järel.

Algannust ega järgnevaid annuseid ei ole vaja jaotada eraldi manustamiskordadeks.

Okrelizumabi annuste manustamise vaheline intervall peab olema vähemalt 5 kuud.

Süstimise või ravi lõpetamine IR-ide korral

Eluohtlikud IR-id

Eluohtliku IR-i nähtude tekkimisel tuleb süstimine otsekohe lõpetada ja patsient peab saama sobivat ravi. Nendel patsientidel tuleb ravi alaliselt lõpetada (vt lõik 4.3).

Rasked IR-id

Kui patsiendil tekib raske IR, tuleb süstimine otsekohe katkestada ja patsient peab saama sümptomaatilist ravi. Süstimise tohib lõpule viia alles pärast kõigi sümptomite taandumist (vt lõik 4.4).

Hilinenud või vahelejäänud annused

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

Patsientide erirühmad

Üle 55-aastased täiskasvanud

Intravenoosse okrelizumabi kohta olemasolevate piiratud andmete põhjal (vt lõigud 5.1 ja 5.2) ei ole üle 55-aastastel patsientidel vaja annust muuta. Käimasolevatesse kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsiendid saavad pärast 55-aastaseks saamist endiselt 600 mg intravenoosset okrelizumabi iga kuue kuu järel. Üle 65-aastastel patsientidel ei ole subkutaanse okrelizumabi kasutamist uuritud.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Lapsed

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

Manustamisviis

Ocrevus 920 mg süstelahus ei ole ette nähtud intravenoosseks manustamiseks ja selle peab alati manustama tervishoiutöötaja subkutaanse süstena.

Tähtis on ravimpreparaadi etiketilt kontrollida, kas patsiendile manustatakse talle määratud õige ravimvorm (intravenoosne või subkutaanne) õige manustamistee kaudu.

Patsiendid võivad alustada ravi intravenoosse või subkutaanse okrelizumabiga ning praegu intravenooset okrelizumabi saavad patsiendid võivad jätkata ravi intravenoosse okrelizumabiga või üle minna Ocrevus 920 mg süstelahusele.

920 mg annus tuleb manustada subkutaanse süstena kõhupiirkonda ligikaudu 10 minuti jooksul. Soovitav on subkutaanse infusioonisüsteemi (nt tiibadega/liblikas) kasutamine. Patsiendile ei tohi manustada subkutaansesse infusioonisüsteemi jäänud jääkkogust.

Süstekoht peab olema kõhupiirkonnas, välja arvatud 5 cm ulatuses ümber naba. Ravimit ei tohi kunagi süstida piirkonda, kus nahk on punetav, verevalumiga, hell või kõva, või sünnimärkide või armide piirkonda.

Ocrevus'e süstelahust peab alati manustama tervishoiutöötaja. Esimese annuse puhul on soovitatav patsienti jälgida vähemalt 1 tunni jooksul pärast süstimist tingimustes, kus on käepärast vajalik meditsiiniline tugi raskete reaktsioonide, näiteks IR-ide raviks. Järgnevate annuste puhul teeb otsuse süstimisjärgse jälgimise vajaduse kohta raviarst (vt lõik 4.4).

Ravimpreparaadi manustamiseelse kasutamise ja käsitsemise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

Süstimisega seotud reaktsioonid (IR-id)

Ravi subkutaanse okrelizumabiga seostatakse IR-idega, mis võivad olla seotud tsütokiinide ja/või teiste keemiliste mediaatorite vabanemisega. Arstid peavad patsiente hoiatama, et IR-id võivad tekkida ravimi manustamise ajal või 24 tunni jooksul pärast seda. IR-ide sümptomitest on sagedamini teatatud esimese süste puhul. IR-id võivad olla lokaalsed või süsteemsed. Lokaalsete IR-ide sagedad sümptomid süstekohal on punetus, valu, turse ja kihelus. Süsteemsete IR-ide sagedad sümptomid on peavalu ja iiveldus (vt lõik 4.8).

Vahetult enne ravimi süstimist peavad patsiendid saama premedikatsiooni, et vähendada IR-ide tekkeriski (vt lõik 4.2). Patsiente tuleb jälgida vähemalt 1 tunni jooksul pärast ravimi esimese annuse manustamist raske IR-i võimalike sümptomite suhtes. Ravimpreparaadi esimese annuse manustamisel peavad olema käepärast vajalikud vahendid raskete IR-ide, ülitundlikkusreaktsioonide ja/või anafülaktiliste reaktsioonide raviks. Järgnevate annuste puhul teeb otsuse süstimisjärgse jälgimise vajaduse kohta raviarst. IR-ide tekkimisel tuleb rakendada sümptomaatilist ravi.

Eluohtliku IR-i nähtude ilmnemisel tuleb süstimine otsekohe lõpetada ja patsient peab saama sobivat ravi. Nendel patsientidel tuleb ravi okrelizumabiga alaliselt lõpetada. Kui patsiendil tekib raske IR, tuleb süstimine otsekohe katkestada ja patsient peab saama sümptomaatilist ravi. Süstimise tohib lõpetada viia alles pärast kõigi sümptomite taandumist.

Intravenoosse okrelizumabiga seostatakse infusiooniga seotud reaktsioonide (*infusion-related reactions*, IRR-id) teket, mis võib olla seotud ka tsütokiinide ja/või teiste keemiliste mediaatorite vabanemisega. IRR-id võivad avalduda kiheluse, lööbe, urtikaaria, punetuse, kurguärrituse, suuneelu

valu, hingelduse, neelu- või kõriturse, õhetuse, hüpotensiooni, palaviku, väsimuse, peavalu, peeringluse, iivelduse, tahhükardia ja anafülaksiana. Intravenoosse okrelizumabi kasutamisel on teatatud tõsistest IRR-idest, millest mõned on vajanud haiglaravi.

Sümptomite põhjal ei pruugi ülitundlikkus olla kliiniliselt eristatav IR-ist või IRR-ist. Kui kahtlustatakse ülitundlikkusreaktsiooni, tuleb süstimine otsekohe ja alaliselt lõpetada (vt „Ülitundlikkusreaktsioonid“ allpool).

Ülitundlikkusreaktsioonid

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

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

Infektsioon

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

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

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

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

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

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

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

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

B-hepatiidi reaktiveerumine

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

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

Hilist tüüpi neutropeenia

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

Pahaloomulised kasvaja

Oluliste kliiniliste uuringute kontrolliga perioodil on intravenoosse okrelizumabiga ravitud patsientidel täheldatud pahaloomuliste kasvaja (sealhulgas rinnavähkide) suuremat arvu võrreldes kontrollrühmadega. Esinemissagedus jäi SM-i populatsioonis oodatava tavasageduse piiridesse. Pärast ligikaudu 10 aastat kestnud pidevat ravi okrelizumabiga oluliste kliiniliste uuringute kontrolliga perioodil ja avatud jätkufaasis (*Open-Label Extension*, OLE) jäi pahaloomuliste kasvaja esinemissagedus SM-i populatsioonis oodatava tavasageduse piiridesse. Teadaoleva aktiivse pahaloomulise kasvaja patsiente ei tohi okrelizumabiga ravida (vt lõik 4.3). Patsientide puhul, kellel esinevad pahaloomuliste kasvaja teadaolevad riskitegurid, samuti patsientide puhul, keda jälgitakse aktiivselt pahaloomulise kasvaja retsidiveerumise suhtes, tuleb kaaluda individuaalset kasu ja riski suhet. Patsiendid peavad läbima standardse rinnavähi sõeluuringu vastavalt kohalikele juhiste.

Tugevalt nõrgenenud immuunsusega patsientide ravi

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

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

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

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

Vaktsineerimine

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

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

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

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

Kokkupuude okrelizumabiga in utero ning vastsündinute ja imikute vaktsineerimine elusvaktsiinide ja nõrgestatud elusvaktsiinidega

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

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

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

Naatrium

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Vaktsineerimine

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

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

Pärast 2-aastast ravi intravenoosse okrelizumabiga oli patsientide protsent, kellel oli positiivne antikehade tiiter *S. pneumoniae*, mumps, punetiste ja tuulerõugete vastu, üldiselt sarnane ravieelse patsientide protsendiga.

Immunosupressandid

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama rasestumisvastaseid vahendeid okrelizumabi saamise ajal ja 4 kuu jooksul pärast okrelizumabi viimast manustatud annust.

Rasedus

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

Raseduse ajal teisi CD20-vastaseid antikehi saanud emade lastel on kirjeldatud mööduvat B-rakkude arvu vähenemist perifeerses veres ja lümfotsütopeeniat. B-rakkude arvu vähenemine *in utero* tuvastati ka loomkatsetes.

Loomkatsed (embrüo/loote toksilisuse uuringud) ei näita teratogeenseid toimeid. Pre- ja postnataalse arengu uuringutes täheldati reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

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

Imetamine

On teada, et inimese IgG-d erituvad rinnapiima esimestel päevadel pärast sünnitust (ternespiima periood). Seejärel väheneb nende sisaldus peagi väikeste kontsentratsioonideni.

Prospektiivses mitmekeskuselises avatud uuringus MN42989 (SOPRANINO) said 13 imetavat naist okrelizumabi mediaanse kestusega 2,0 kuud pärast sünnitust (vahemik 0,5...5,0 kuud). 60 päeva jooksul pärast ema esimest sünnitusjärgset infusiooni oli tuvastatav okrelizumabi väike kontsentratsioon rinnapiimas (suhtelise imiku annuse mediaan 0,27% [vahemik 0,0...1,8%]), mis näitas okrelizumabi minimaalset ülekannet rinnapiima. 30 päeva pärast ema esimest sünnitusjärgset infusiooni oli okrelizumab määratatu kõigis rinnapiimaga toidetud imikutelt saadud seerumiproovides (n = 9) ning imikute B-rakkude arv jäi normivahemiku piiridesse kõigis olemasolevates vereanalüüsides (n = 10). Rinnapiimaga toidetud imikute seas ei täheldatud okrelizumabil mõju tervisele, kasvamisele ja arengule 44,6-nädalase (vahemik 8,6...62,7 nädalat) järelkontrolli perioodi kestel.

Kuigi puuduvad kliinilised andmed imikute kohta, kes võisid potentsiaalselt okrelizumabiga kokku puutuda rinnapiima kaudu ning kellele manustati elusvaktsiine või nõrgestatud elusvaktsiine, ei ole mingeid riske oodata, kuna neil lastel on täheldatud normaalseid B-rakkude sisaldusi ja okrelizumabi sisaldus seerumis ei olnud neil määratav.

Eraldi prospektiivses kliinilises uuringus täheldati okrelizumabi väikeseid kontsentratsioone rinnapiimas (suhtelise imiku annuse mediaan 0,1% [vahemik 0,07...0,7%]) 90 päeva jooksul pärast ema esimest sünnitusjärgset infusiooni 29 imetaval naisel, kes said okrelizumabi mediaanse kestusega 4,3 kuud (vahemik 0,1...36 kuud) pärast sünnitust. 21 vähemalt 2 nädala jooksul rinnapiimaga toidetud imiku järelkontroll näitas normaalset kasvamist ja arengut kuni 1 aasta jooksul.

Okrelizumabi võib kasutada imetamise ajal, alustades mõni päev pärast sünnitust.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõtte

Oluliste kliiniliste uuringute kontrolliga perioodil olid kõige tähtsamad ja sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed IRR-id (34,3%, 40,1% vastavalt ägenemistega kulgeva ja primaarselt progresseeruva SM-i korral) ja infektsioonid (58,5%, 72,2% vastavalt ägenemistega kulgeva ja primaarselt progresseeruva SM-i korral) (vt lõik 4.4).

Oluliste kliiniliste uuringute kontrolliga perioodi oli kokku kaasatud 2376 patsienti; nendest patsientidest 1852 liitusid OLE-faasiga. OLE-faasis viidi kõik patsiendid üle ravile okrelizumabiga. 1155 patsienti osales OLE-faasis kuni lõpuni, mille tulemuseks on ligikaudu 10 aastat pidevat ravi okrelizumabiga (15 515 kokkupuute patsiendiaastat) kontrolliga perioodi ja OLE-faasi jooksul. Kontrolliga perioodil ja OLE-faasis täheldatud üldine ohutusprofiil on jätkuvalt kooskõlas kontrolliga perioodil täheldatuga.

Ocrevus'e süstelahuse kasutamisel täheldatud ohutusprofiil oli kooskõlas allolevas tabelis 1 toodud intravenoosse okrelizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga, erandiks väga sage kõrvaltoime IR.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 allpool on loetletud intravenoosse okrelizumabi oluliste kliiniliste uuringute kontrolliga perioodil teatatud ja spontaansest teatistest saadud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooriate alusel. Esinemissagedused on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud esinemissageduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon, nasofarüngiit, gripp	Sinusiit, bronhiit, suu herpes, gastroenteriit, hingamisteede infektsioon, viirusinfektsioon, herpes zoster, konjunktiviit, tselluliit	
Vere ja lümfisüsteemi häired		Neutropeenia	Hilist tüüpi neutropeenia ³
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha, katarr	
Uuringud	Immunoglobuliin M sisalduse vähenemine veres	Immunoglobuliin G sisalduse vähenemine veres	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Infusiooniga seotud reaktsioonid ¹ , süstimisega seotud reaktsioon ^{2,3}		

¹ Täheldatud ainult intravenoosse okrelizumabi koondandmebaasis.

² Täheldatud uuringus väljaspool intravenoosse okrelizumabi koondandmebaasi (subkutaanse manustamisega seotud).

³ Täheldatud turuletulekujärgselt.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süstimisega seotud reaktsioonid (IR)

Täheldatud sümptomite põhjal liigitatakse IR-id süsteemseteks ja lokaalseteks IR-ideks.

Uuringus OCARINA II said 118 patsienti (varem okrelizumabi mittesaanud) ravimi esimese süste. Süsteemsete ja lokaalsete IR-ide puhul teatatud kõige sagedamad sümptomid olid peavalu (2,5%), iiveldus (1,7%), süstekoha punetus (29,7%), süstekoha valu (14,4%), süstekoha turse (8,5%) ja süstekoha kihelus (6,8%). 48,3%-l nendest patsientidest tekkisid IR-id pärast esimest süstet. 118 patsiendi seas tekkis 11,0%-l ja 45,8%-l vähemalt üks vastavalt süsteemse IR-i ja lokaalse IR-i juht. IR-iga patsientide seas tekkis enamikel patsientidel (82,5%) IR 24 tunni jooksul pärast süste lõppu võrreldes süstimise ajal tekkimisega. Kõik IR-id olid mittetõsised ning kerge (71,9%) või mõõduka (28,1%) raskusega. IR-i kestuse mediaan oli 3 päeva süsteemsete IR-ide puhul ja 4 päeva lokaalsete IR-ide puhul. Kõigil patsientidel IR-id paranesid, 26,3% juhtudest vajas sümptomaatilist ravi.

Uuringus OCARINA I said 125 patsienti ühe või rohkem okrelizumabi 1200 mg subkutaanset süstet. Esimese süste saanud 125 patsiendi seas tekkis 16,0%-l patsientidest vähemalt üks süsteemse IR-i juht ja 64,0%-l patsientidest vähemalt üks lokaalse IR-i juht. Teise süste saanud 104 patsiendi seas vähenes süsteemse IR-i ja lokaalse IR-i esinemissagedus vastavalt 7,7%-ni ja 37,5%-ni. Esimese süste puhul olid kõik IR-id mittetõsised ning kõik peale ühe IR-i olid kerge või mõõduka raskusega. Teise süste puhul olid kõik IR-id mittetõsised ja kerge või mõõduka raskusega. Pärast esimest ja teist süstet vajab sümptomaatilist ravi vastavalt 21,2% ja 17,9% IR-iga patsientidest.

Intravenoosse okrelizumabiga seostatakse infusiooniga seotud reaktsioonide (*infusion-related reactions*, IRR-id) teket, mis võib olla seotud ka tsütokiinide ja/või teiste keemiliste mediaatorite vabanemisega. IRR-id võivad avalduda kiheluse, lööbe, urtikaaria, punetuse, kurguärrituse, suuneelu valu, hingelduse, neelu- või kõriturse, õhetuse, hüpotensiooni, pürektsia, väsimuse, peavalu, peeringluse, iivelduse, tahhükardia ja anafülaksiana. Intravenoosse okrelizumabi kasutamisel on teatatud tõsistest IRR-idest, millest mõned vajasisid haiglaravi.

Infektsioon

Aktiivse võrdlusravimi kontrolliga uuringutes ägenemistega kulgeva SM-i korral tekkisid infektsioonid 58,5%-l intravenooset okrelizumabi ja 52,5%-l beeta-1a-interferooni saanud patsientidest. Tõsised infektsioonid tekkisid 1,3%-l intravenooset okrelizumabi ja 2,9%-l beeta-1a-interferooni saanud patsientidest. Platseebokontrolliga uuringus primaarselt progresseeruva SM-i korral tekkisid infektsioonid 72,2%-l intravenooset okrelizumabi ja 69,9%-l platseebot saanud patsientidest. Tõsised infektsioonid tekkisid 6,2%-l intravenooset okrelizumabi ja 6,7%-l platseebot saanud patsientidest.

Nii ägenemistega kulgeva SM-i kui ka primaarselt progresseeruva SM-i oluliste intravenoosse okrelizumabiga läbi viidud uuringute OLE-faasis viidi kõik patsiendid üle intravenoossele okrelizumabile. OLE-faasi jooksul ei suurenenud ägenemistega kulgeva SM-i ja primaarselt progresseeruva SM-iga patsientidel tõsiste infektsioonide üldine risk võrreldes kontrolliga perioodil täheldatuga. Nagu täheldati ka kontrolliga perioodil, püsis tõsiste infektsioonide esinemissagedus primaarselt progresseeruva SM-iga patsientidel suurem ägenemistega kulgeva SM-iga patsientidel täheldatust.

Kooskõlas tõsiste infektsioonide riskitegurite eelneva analüüsiga muude autoimmuunhaiguste korral kui SM (vt lõik 4.4) viidi oluliste kliiniliste uuringute kontrolliga perioodi ja OLE-faasi käigus ligikaudu 10 aasta jooksul saadud kumulatiivsete kokkupuuteandmetega läbi tõsiste infektsioonide riskitegurite mitme muutujaga analüüs. Tõsiste infektsioonide riskitegurid ägenemistega kulgeva SM-iga patsientidel hõlmavad vähemalt ühe kaasuva haiguse esinemist, hiljutist kliinilist ägenemist ja laiendatud puudestaatus skaala (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) skoori $\geq 6,0$. Tõsiste infektsioonide riskitegurid primaarselt progresseeruva SM-iga patsientidel hõlmavad kehamassiindeksit üle 25 kg/m^2 , vähemalt kahe kaasuva haiguse esinemist, EDSS skoori $\geq 6,0$ ja IgM $<$ normivahemiku alampiiri (LLN). Kaasuvateks haigusteks olid näiteks (kuid mitte ainult) südame-veresoonkonna, neerude ja kuseteede haigused, eelnevad infektsioonid ja depressioon.

Hingamisteede infektsioonid

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

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

Primaarselt progresseeruva SM-i kliinilises uuringus tekkis ülemiste hingamisteede infektsioon 48,8%-l intravenoosse okrelizumabiga ravitud ja 42,7%-l platseebot saanud patsientidest ning alumiste hingamisteede infektsioon 9,9%-l intravenoosse okrelizumabiga ravitud ja 9,2%-l platseebot saanud patsientidest.

Intravenoosse okrelizumabiga ravitud patsientidel kirjeldatud hingamisteede infektsioonid olid enamasti kerged kuni mõõdukad (80...90%).

Herpes

Aktiivse võrdlusravimi kontrolliga (ägenemistega kulgeva SM-i) kliinilistes uuringutes kirjeldati herpesinfektsioone sagedamini intravenoosse okrelizumabiga ravitud kui beeta-1a-interferooniga ravitud patsientidel, sh *herpes zoster* (2,1% vs. 1,0%), *herpes simplex* (0,7% vs. 0,1%), suu herpes (3,0% vs. 2,2%), genitaalherpes (0,1% vs. 0%) ja herpesviirusinfektsioon (0,1% vs. 0%). Kõik

infektsioonid olid kerge kuni mõõduka raskusega, välja arvatud üks 3. astme juht, ja patsiendid paranesid tavaraviga.

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

Laboratoorsed kõrvalekalded

Immunoglobuliinid

Ravi okrelizumabiga viis immunoglobuliinide sisalduse üldise vähenemiseni intravenoosse okrelizumabi oluliste kliiniliste uuringute kontrolliga perioodi jooksul, mis oli tingitud peamiselt IgM-i langusest.

Oluliste kliiniliste uuringute kontrolliga perioodi ja OLE-faasi jooksul saadud andmed on näidanud seost IgG (ja vähemal määral IgM või IgA) sisalduse vähenemise ja tõsiste infektsioonide esinemissageduse suurenemise vahel. 2,1%-l ägenemistega kulgeva SM-iga patsientidest ja 2,3%-l primaarselt progresseeruva SM-iga patsientidest tekkis tõsine infektsioon ajal, mil IgG oli < LLN. Tõsiste infektsioonide esinemissageduse erinevus patsientide vahel, kellel oli IgG < LLN ja $\geq$ LLN, aja jooksul ei suurenenud. Tõsiste infektsioonide tüüp, raskus, peiteaeg, kestus ja lõpptulemus ajal, mil immunoglobuliinide sisaldus oli väiksem kui LLN, olid kooskõlas kontrolliga perioodil ja OLE-faasis okrelizumabiga ravitud patsientidel tõsiste infektsioonide puhul üldiselt täheldatuga. Kogu 10-aastase pideva ravi kestel okrelizumabiga püsis keskmine IgG sisaldus ägenemistega kulgeva SM-i ja primaarselt progresseeruva SM-iga patsientidel suurem kui LLN.

Lümfotsüüdid

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

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

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

Neutrofiilid

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

Enamasti oli neutrofiilide hulga vähenemine mööduv (vastavatel okrelizumabiga ravitud patsientidel täheldati seda ühekordselt) ning tegemist oli 1. (< LLN...1500 rakku/mm³) ja 2. raskusastme (1000...1500 rakku/mm³) juhtudega. Üldiselt tekkis 3. või 4. astme neutropeenia ligikaudu 1%-l intravenoosse okrelizumabi rühma patsientidest. Üks 3. raskusastme (500...1000 rakku/mm³) ja üks 4. raskusastme (< 500 rakku/mm³) neutropeeniaga patsient vajasis spetsiifilist ravi granulotsüütide

kolooniat stimuleeriva faktoriga ning pärast seda episoodi jätkasid ravi okrelizumabiga. Neutropeenia võib tekkida mitmeid kuid pärast okrelizumabi manustamist (vt lõik 4.4).

Muu

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Okrelizumabi heaks kiidetud annusest suuremate annuste kliinilistes uuringutes kasutamise kogemus on vähene. Seni suurim SM-iga patsientidel uuritud annus on 2000 mg, mis manustati kahe 1000 mg intravenoosse infusioonina 2-nädalase vahega (II faasi annuse leidmise uuring primaarselt progresseeruva SM-i korral), ja 1200 mg, mis manustati subkutaanse süstena (Ib faasi annuse leidmise uuring). Kõrvaltoimed ühtisid olulistes kliinilistes uuringutes täheldatud okrelizumabi ohutusprofiiliga.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L04AG08.

Toimemehhanism

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

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

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

Subkutaanne okrelizumab sisaldab rekombinantset inimese hüaluronidaasi (rHuPH20), ensüümi, mida kasutatakse sama ravimpreparaadi koostisse kuuluvate toimeainete dispersiooni ja imendumise suurendamiseks subkutaansel manustamisel.

Farmakodünaamilised toimed

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

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Subkutaanne ravimvorm

OCARINA II

Uuring CN42097 (OCARINA II) oli mitmekeskuseline randomiseeritud avatud paralleelsete rühmadega uuring, mis viidi läbi subkutaanse okrelizumabi farmakokineetika, farmakodünaamika, ohutuse, immunogeensuse, radioloogiliste ja kliiniliste toimete hindamiseks võrreldes intravenoosse okrelizumabiga ägenemistega kulgeva või primaarselt progresseeruva SM-iga patsientidel. OCARINA II oli kavandatud demonstreerima subkutaanse okrelizumabi mittehalvemust võrreldes intravenoosse okrelizumabiga esmase farmakokineetilise tulemusnäitaja põhjal, milleks oli kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC) kuni 12. nädalani pärast süstet/infusiooni ($\text{AUC}_{\text{N1...12}}$).

Kokku randomiseeriti vahekorras 1 : 1 subkutaansesse või intravenoossesse rühma 236 ägenemistega kulgeva või primaarselt progresseeruva SM-iga patsienti (213 patsiendil oli ägenemistega kulgev SM ja 23 patsiendil primaarselt progresseeruv SM). Kontrolliga perioodil (0-päevast kuni 24. nädalani) said patsiendid kas ühe 920 mg subkutaanse süste 1. uuringupäeval või kaks 300 mg intravenoosset infusiooni 1. ja 14. uuringupäeval. Pärast kontrolliga perioodi oli kõigil patsientidel võimalus saada täiendavaid 920 mg okrelizumabi subkutaanseid süsteid 24. ja 48. nädalal (vastavalt 2. ja 3. annus). Patsiendid jäeti uuringust välja, kui nad olid viimase 24 kuu jooksul saanud eelnevat ravi CD20-vastaste antikehade, sealhulgas okrelizumabiga.

Patsiendid olid vanuses 18...65 aastat ja EDSS skriiningu ajal oli 0...6,5. Demograafilised andmed olid sarnased ja algtunnused olid kahe ravirühma vahel hästi tasakaalustatud. Keskmine vanus subkutaanses rühmas oli 39,9 aastat ja intravenoosses rühmas 40,0 aastat. 34,7% subkutaanses rühma patsientidest ja 40,7% intravenoosses rühma patsientidest olid meessoost. SM-i keskmine/mediaanne kestus alates diagnoosimisest oli subkutaanses rühmas 5,70/3,10 aastat ja intravenoosses rühmas 4,78/2,35 aastat.

Okrelizumabi ekspositsiooni mittehalvemust pärast 920 mg subkutaanse okrelizumabi manustamist võrreldes 600 mg intravenoosse okrelizumabiga demonstreeriti farmakokineetilise esmase tulemusnäitaja põhjal, milleks oli AUC kuni 12. nädalani ($\text{AUC}_{\text{N1...12}}$) pärast süstet (vt lõik 5.2).

Intravenoosne ravimvorm

Ägenemistega kulgev sclerosis multiplex

Okrelizumabi efektiivsust ja ohutust hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas topeltimiteeritud aktiivse võrdlusravimi kontrolliga kliinilises uuringus (WA21092 ja WA21093), millel oli identne ülesehitus ja kus osalesid ägenemistega kulgeva SM-iga (vastavalt 2010. a McDonaldi kriteeriumidele) patsiendid, kellel olid eelneva kahe aasta jooksul esinenud (kliiniliselt või pildiagnostika abil määratletud) haiguse aktiivsuse ilmingud. Tabelis 2 on toodud kokkuvõtte uuringu ülesehitusest ja uuringupopulatsiooni ravieelsetest näitajatest.

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

Tabel 2: Uuringu ülesehitus, demograafilised ja ravieelsed näitajad

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

	Uuring 1		Uuring 2	
Uuringu nimetus	WA21092 (OPERA I) (n=821)		WA21093 (OPERA II) (n=835)	
Keskmine EDSS*	2,82	2,71	2,73	2,79

* Laiendatud puudestaatus skaala

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

Põhilised kliinilised ja MRT efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 3 ja joonisel 1.

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

Tabel 3: Põhilised kliinilised ja MRT tulemusnäitajad uuringutest WA21092 ja WA21093 (ägenemistega kulgev SM)

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

Tulemusnäitajad	Uuring 1: WA21092 (OPERA I)		Uuring 2: WA21093 (OPERA II)	
	Okrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 µg (n=411)	Okrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 µg (n=418)
Ajumahu protsentuaalne muutus 24. nädalast kuni 96. nädalani	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Ajumahu kaotuse suhteline vähenemine	22,8% (p=0,0042) ⁶		14,9% (p=0,0900)	

¹ Uuringutest 1 ja 2 saadud prospektiivselt liidetud andmed.

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

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

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

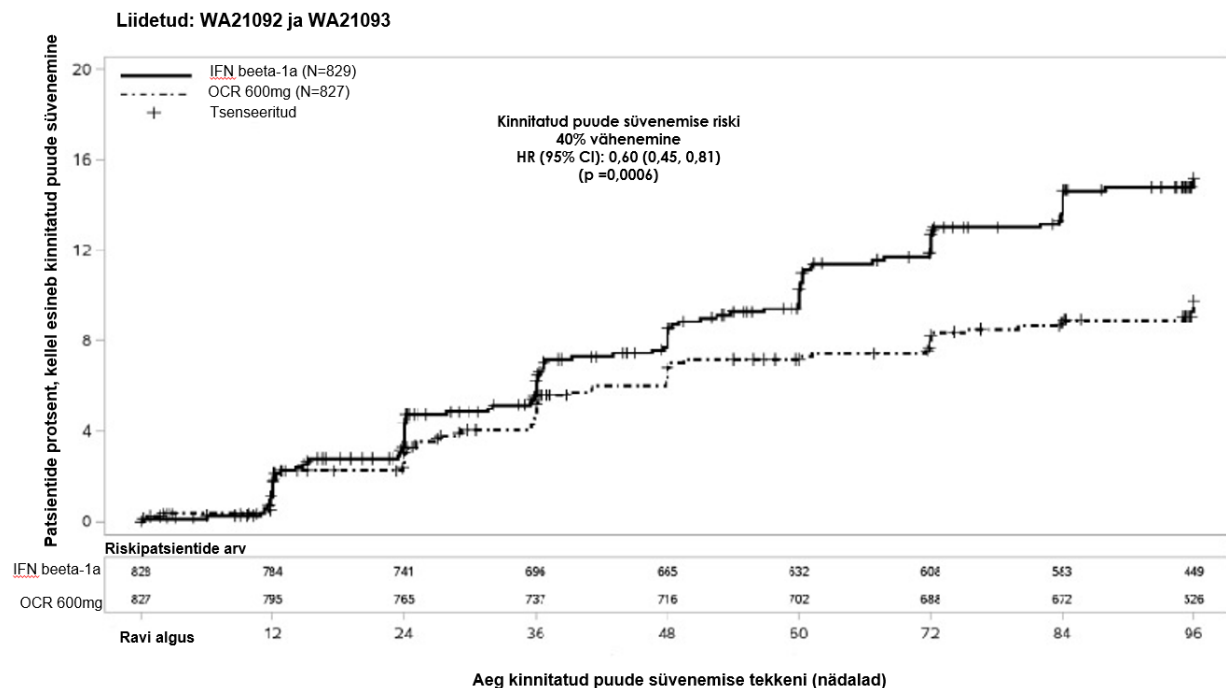
⁵ NEDA (*No Evidence of Disease Activity*): määratletakse kui uuringuplaanis määratletud ägenemiste, 12 nädala jooksul esinenud CDP ja igasuguse MRT aktiivsuse (Gd-kontrasteerivate T1 kollete või uute või suurenevate T2 kollete) puudumist kogu 96-nädalase ravi jooksul. Uuriv tulemus põhines täielikul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

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

⁷ Logaritmiline astaktest

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

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



*WA21092 ja WA21093 eelnevalt kindlaksmääratud liitanalüüs.

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

Uuringutesse kaasati aktiivse haigusega patsiendid. Nende hulka kuulusid nii aktiivset ravi mittesaanud kui eelnevalt ravitud ja ebapiisava ravivastuse saavutanud patsiendid, määratletuna kliiniliselt või pildidiagnostika abil. Erineva ravieelse haiguse aktiivsusega, sh aktiivse ja väga aktiivse

haigusega patsientide analüüs näitas, et okrelizumabi efektiivsus aastapõhisele ägenemiste määrale ja 12 nädala jooksul esinenud kinnitatud puude süvenemisele oli ühesugune kogu populatsioonis.

Primaarselt progresseeruv sclerosis multiplex

Okrelizumabi efektiivsust ja ohutust hinnati ka randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus primaarselt progresseeruva SM-iga patsientidel (uuring WA25046), kelle haigus oli varajases staadiumis vastavalt põhilistele uuringusse kaasamise kriteeriumidele, st vanus 18...55 aastat (kaasa arvatud); EDSS skriiningu ajal 3,0...6,5 punkti; haiguse kestus SM-i sümptomite algusest vähem kui 10 aastat patsientidel skriiningu aegse EDSS skooriga $\leq 5,0$ või vähem kui 15 aastat patsientidel skriiningu aegse EDSS skooriga $> 5,0$. Mis puutub haiguse aktiivsusesse, võivad põletikulisele aktiivsusele iseloomulikud tunnused, isegi progresseeruva SM-i korral, olla tuvastatavad pildidiagnostika abil (st T1 Gd-kontrasteeruvad kolded ja/või aktiivsed [uued või suurenevad] T2 kolded). Kõikidel patsientidel tuleb põletikulise aktiivsuse kinnitamiseks kasutada MRT andmeid. Üle 55-aastaseid patsiente ei uuritud. Uuringu ülesehitus ja uuringupopulatsiooni raviga seotud näitajad on esitatud tabelis 4.

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

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

Tabel 4: Uuringu ülesehitus, demograafilised ja raviga seotud näitajad uuringus WA25046

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

Uuringu nimetus	Uuring WA25046 ORATORIO (n=732)	
Haiguse keskmine/ mediaanne kestus alates primaarselt progresseeruva SM-i diagnoosimisest (aastates)	2,9/1,6	2,8/1,3
Keskmine EDSS	4,7	4,7

Põhilised kliinilised ja MRT efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 5 ja joonisel 2.

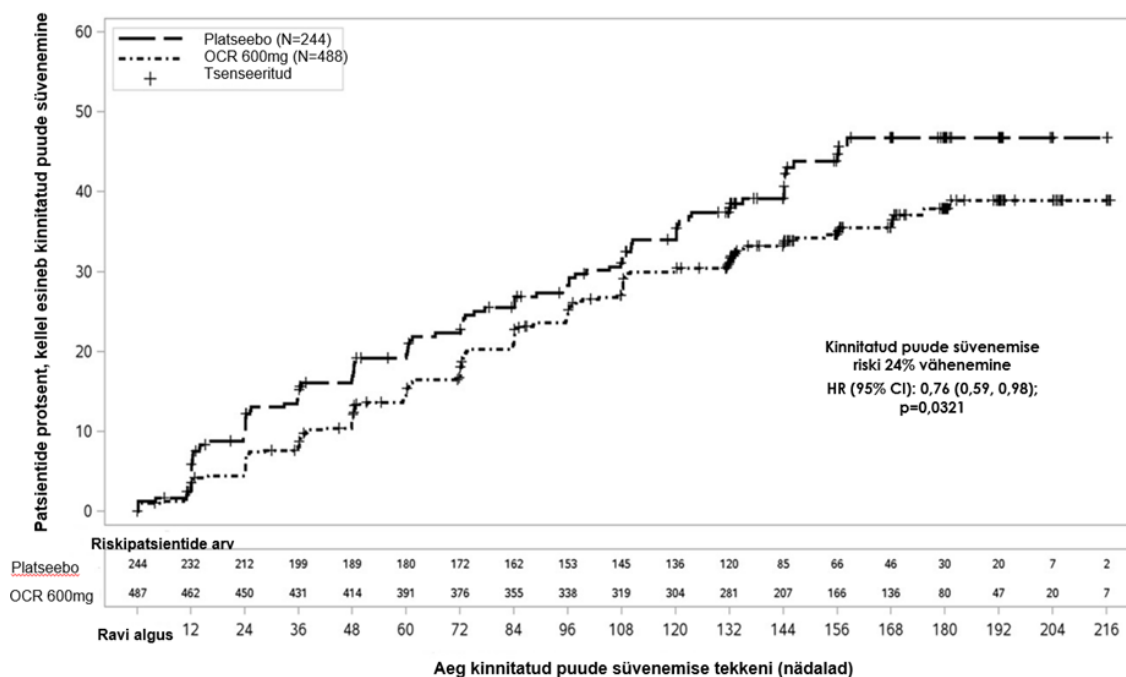
Selle uuringu tulemused näitavad, et okrelizumab lükkab oluliselt edasi haiguse progresseerumist ja vähendab kõndimiskiiruse aeglustumist võrreldes platseeboga.

Tabel 5: Põhilised kliinilised ja MRT tulemusnäitajad uuringust WA25046 (primaarselt progresseeruv SM)

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

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

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



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

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

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

Post-hoc analüüsid viidi läbi kontrollitud jätkuperioodil (*Extended Controlled Period*, ECP), mis hõlmab topeltpimedat ravi ja ligikaudu 9 lisakuud kontrollitud jälgimist enne üleminekut avatud jätku-uuringusse (*Open-Label Extension*, OLE) või kuni uuringuravi lõpetamiseni. Patsientide osakaal, kellel esines 24 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemine EDSS skooriga $\geq 7,0$ (24W-CDP, EDSS skoor $\geq 7,0$, aeg ratastooli sattumiseni), oli 144. nädalal platseeborühmas 9,1% ja okrelizumabi rühmas 4,8%, mille tulemusena vähenes ECP jooksul ratastooli sattumise aja risk 47% võrra (HR 0,53, [0,31; 0,92]). Kuna need tulemused olid oma olemuselt eksperimentaalsed ja sisaldasid pimemenetluse lõppemise järgseid andmeid, peab tulemusi tõlgendama ettevaatusega.

Immunogeensus

Subkutaanne ravimvorm

Uuringutes OCARINA I ja OCARINA II ei esinenud ühelgi patsiendil ravist tingitud ravimivastaseid antikehi (ADA-d) okrelizumabile. Uuringus OCARINA II testiti patsiente ADA-de suhtes uuringu alguses ja iga 6 kuu järel pärast ravi kogu uuringu kestel. Seetõttu ei pruugitud avastada ajutisi ADA-sid, mis esinesid kindlaksmääratud ajahetkede vahel.

Uuringus OCARINA I subkutaanse okrelizumabiga ravitud patsientidel oli ravist tingitud rHuPH20 (hüaluronidaas) vastaste antikehade esinemissagedus 2,3% (3/132). Uuringus OCARINA II ei esinenud ühelgi patsiendil ravist tingitud rHuPH20 vastaseid antikehi.

Intravenoosne ravimvorm

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

Immuniseerimised

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

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Pärast 920 mg subkutaanse okrelizumabi manustamist oli prognoositud keskmine ekspositsioon (AUC 24-nädalase manustamisintervalli jooksul) 3730 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{ööpäev}$. Näidati uuringu OCARINA II esmase farmakokineetilise tulemusnäitaja ($\text{AUC}_{\text{N1...12}}$) mittehalvemust pärast 920 mg subkutaanse okrelizumabi manustamist võrreldes 600 mg intravenoosse okrelizumabiga. $\text{AUC}_{\text{N1...12}}$ geomeetriline keskmine suhe oli 1,29 (90% CI: 1,23...1,35).

Imendumine

Hinnanguline biosaadavus pärast 920 mg okrelizumabi subkutaanset manustamist oli 81%. Keskmine C_{max} oli 132 $\mu\text{g/ml}$ ja t_{max} saabus ligikaudu 4 päeva möödudes (vahemik 2...13 päeva).

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

Patsientide erirühmad

Lapsed

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

Eakad

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

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

Täheldati viit vastsündinu surmaga lõppenud juhtu, millest üks oli tingitud enneaegsusega seotud nõrkusest, millega kaasnes oportunistlik bakteriaalne infektsioon, teine oli tingitud ägeda bakteriaalse infektsiooniga (mastiit) emasloomalt saadud vastsündinu väikeaju haaravast infektsioosest meningoentsefaliidist ja kolmel juhul esinesid ikteruse ja maksakahjustuse tunnused, kahtlusega viiruslikule etioloogiale (võimalik polüoomiviirus). Nende viie kinnitatud või arvatava infektsiooni kulgu võis potentsiaalselt mõjutada B-rakkude arvu vähenemine. Okrelizumabi saanud emasloomade vastsündinud järglastel täheldati B-rakkude arvu vähenemist postnataalses faasis.

Hüaluronidaas

Korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud (sh farmakoloogilise ohutuse tulemusnäitajad) rekombinantse inimese hüaluronidaasiga ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Hüaluronidaasi (rHuPH20) leidub enamikes inimese organismi kudedes. Paikse taluvuse uuringutes rottidel ja minisigadel oli okrelizumabi subkutaanne manustamine koos hüaluronidaasiga hästi talutav.

rHuPH20-ga läbi viidud reproduktsoonitoksilisuse uuringutes ilmnas embrüo/loote toksilisus hiirtel soovitatavast kliinilisest annusest > 1100 korda suurema toimeta taseme puhul, kuid teratogeenset toimet ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20)

Naatriumatsetaatrihüdraat (E262)

Jää-äädikhape

α,α -trehaloosdihüdraat

Polüsorbaat 20 (E432)

Metioniin

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

2 aastat

Ettevalmistatud süstal

- Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 30 päeva jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja lisaks 8 tunni jooksul temperatuuril ≤ 30 °C valguse eest kaitsmata tingimustes.
- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahus kohe pärast selle viaalist süstlasse tõmbamist ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui ettevalmistamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda. Mitte loksutada.

Hoida viaalid välispakendis, valguse eest kaitstult.

Vajadusel võib avamata viaali hoida väljaspool külmkappi temperatuuril ≤ 25 °C kuni 12 tundi.

Viaalid võib külmkapist välja võtta ja sinna tagasi panna nii, et avamata viaali väljaspool külmkappi hoidmise aeg kokku ei ületa 12 tundi temperatuuril ≤ 25 °C.

Säilitamistingimused pärast süstla ettevalmistamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

23 ml süstelahust viaalis (värvitu I tüüpi klaas).

Pakendis 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ravimpreparaati tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste puudumise ja värvuse muutuse suhtes.

Ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks ja selle peab ette valmistama tervishoiutöötaja aseptilist tehnikat kasutades.

Selle ravimpreparaadi ning polüpropüleeni (PP), polükarbonaadi (PC), polüetüleeni (PE), polüvinüülkloriidi (PVC), polüuretaani (PUR) ja roostevaba terase vahel ei ole sobimatust täheldatud.

Süstla ettevalmistamine

- Enne kasutamist tuleb viaal külmkapist välja võtta ja lasta lahusel soojeneda toatemperatuurini.
- Tõmmake kogu Ocrevus' e süstelahus viaalist ülekandenõela (soovitav on 21G nõel) kaudu süstlasse.
- Eemaldage ülekandenõel ja kinnitage süstla külge subkutaanne infusioonikomplekt (nt tiibadega/liblikas), mis sisaldab 24...26G süstenõela. Kasutage manustamiseks subkutaanset infusioonikomplekti, millesse jääv jääkkogus EI ületa 0,8 ml.
- Eeltäitke subkutaanne infusioonisüsteem süstelahusega, et eemaldada infusioonisüsteemist õhk, ning peatuge enne vedeliku nõelani jõudmist.
- Veenduge pärast eeltäitmist ja lahuse liia süstlast väljutamist, et süstal sisaldab täpselt 23 ml lahust.
- Manustage ravim kohe, et vältida nõela ummistumist. Ärge säilitage ettevalmistatud süstalt nii, et selle külge on kinnitatud juba eeltäidetud subkutaanne infusioonikomplekt.

Kui annust ei manustata kohe, vt „Süstla säilitamine“ allpool.

Süstla säilitamine

- Kui annust ei manustata kohe, kasutage aseptilist tehnikat kogu Ocrevus' e süstelahuse viaalist süstlasse tõmbamisel, võttes arvesse annuse mahtu (23 ml) ja subkutaanse infusioonikomplekti eeltäitmismahtu. Vahetage ülekandenõel süstla sulgurkorgi vastu. Ärge kinnitage subkutaanset infusioonikomplekti süstla külge säilitamise ajaks.
- Kui süstalt on hoitud külmkapis, laske süstlal enne ravimi manustamist soojeneda toatemperatuurini.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1231/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 8. jaanuar 2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. september 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

II LISA

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

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

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
Ameerika Ühendriigid

Roche Singapore Technical Operations, Pte. Ltd
10 Tuas Bay Link
637394 Singapore
Singapur

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ocrevus 300 mg infusioonilahuse kontsentraat
okrelizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Naatriumatsetaatrihüdraat
Jää-äädikhape
Trehaloosdihüdraat
Polüsorbaat 20
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
300 mg/10 ml
1 viaal
2 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis

Mitte lasta külmuda

Hoida viaal karbis, valguse eest kaitstult

Hoida viaalid karbis, valguse eest kaitstult

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

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

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

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

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

300 mg/10 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ocrevus 920 mg süstelahus
okrelizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 920 mg okrelizumabi 23 ml lahuses.

3. ABIAINED

Sisaldab ka rekombinantset inimese hüaluronidaasi (rHuPH20), naatriumatsetaatrihüdraati, jää-äädikhapet, α,α -trehaloosdihüdraati, polüsorbaat 20, metioniini, süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
920 mg/23 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Ainult subkutaanne
Viaali ei tohi loksutada

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1231/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Ocrevus 920 mg süstelahus
okrelizumab
Ainult subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

920 mg/23 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Ocrevus 300 mg infusioonilahuse kontsentraat okrelizumab

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Ocrevus ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Ocrevus

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

Milleks Ocrevus't kasutatakse

Ocrevus't kasutatakse täiskasvanute raviks, kellel on:

- ägenemistega kulgev hulgiskleroos (ehk *sclerosis multiplex*);
- varajases staadiumis primaarselt progresseeruv hulgiskleroos (*sclerosis multiplex*).

Mis on *sclerosis multiplex*

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

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

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

Kuidas Ocrevus toimib?

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

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

2. Mida on vaja teada enne Ocrevus'e manustamist

Ocrevus't ei tohi teile manustada

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

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

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

Toime immuunsüsteemile:

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

Infusiooniga seotud reaktsioonid

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

Infektsioonid

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

Vaktsineerimine

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

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja Ocrevus

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

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

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

Rasedus

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

Rasestumisvastaste vahendite kasutamise nõue naistele

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama rasestumisvastaseid vahendeid:

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

Imetamine

Ocrevus't võib kasutada imetamise ajal. Pidage oma arstiga nõu, milline on parim viis lapse toitmiseks sel ajal, kui te saate Ocrevus't.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Ocrevus sisaldab naatriumi

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

3. Kuidas Ocrevus't manustatakse

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

Ravimid, mida te saate enne Ocrevus'e manustamist

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

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

Kui palju ja kui sageli Ocrevus't manustatakse

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

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

Kuidas Ocrevus't manustatakse

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

Kui Ocrevus'e infusioon jääb vahele

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

Kui te lõpetate ravi Ocrevus'ega

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Ocrevus'e kasutamisel on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

Tõsised kõrvaltoimed:

Infusiooniga seotud reaktsioonid

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

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

Infektsioonid

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

Mõned neist võivad olla tõsised.

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

Muud kõrvaltoimed:

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

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

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

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

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

- vere valgeliblede arvu vähenemine, mis võib tekkida hiljem.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Ocrevus't säilitada

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

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

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

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ocrevus sisaldab

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

Kuidas Ocrevus välja näeb ja pakendi sisu

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

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Lisateabe saamiseks lugege ravimi omaduste kokkuvõtet.

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

Annustamine

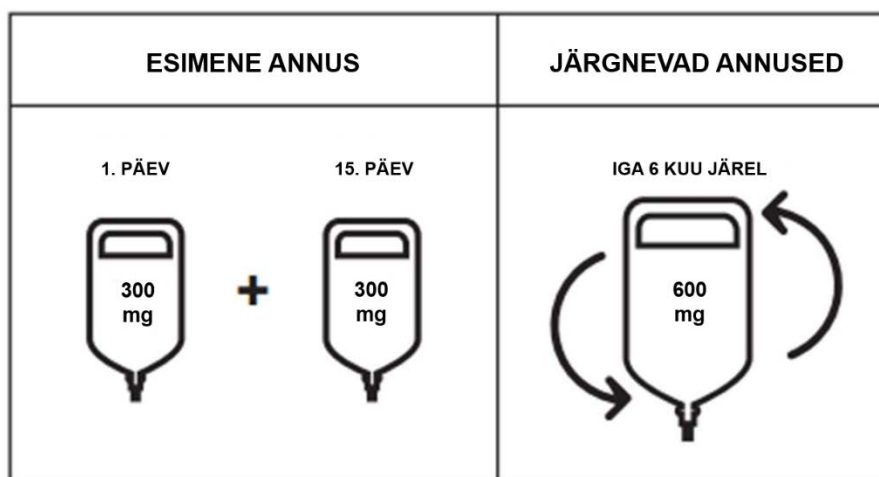
- Algannus

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

- Järgnevad annused

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

Joonis 1: Ocrevus'e annus ja manustamisskeem



Infusiooniga seotud reaktsioonide (IRR-id) ohjamine enne infusiooni

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

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

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

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

- Infusioonide ajal võib tekkida hüpotensioon kui IRR-i sümptom. Seetõttu tuleks kaaluda antihüpertensiivse ravi mitte manustamist 12 tundi enne igat Ocrevus'e infusiooni ja selle ajal. Uuritud ei ole patsiente, kellel on anamneesis südame paispuudulikkus (New Yorgi Südameassotsiatsiooni [NYHA] III ja IV klass).

Lahjendamisjuhised

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

Manustamisviis

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

Tabel 1: Annus ja manustamisskeem

		Manustatav okrelizumabi kogus	Infusiooniga seotud juhised
Algannus (600 mg) jaotatuna 2 infusiooniks	Infusioon 1	300 mg 250 ml-s	- Alustada infusiooni kiirusega 30 ml/tunnis 30 minuti jooksul. - Infusioonikiirust võib suurendada iga 30 minuti järel 30 ml/tunnis kuni maksimaalse kiiruseni 180 ml/tunnis. - Iga infusiooni kestus on ligikaudu 2,5 tundi.
	Infusioon 2 (2 nädalat hiljem)	300 mg 250 ml-s	
Järgnevad annused (600 mg) üks infusioon üks kord iga 6 kuu järel	Variant 1	600 mg 500 ml-s	- Alustada infusiooni kiirusega 40 ml/tunnis 30 minuti jooksul. - Infusioonikiirust võib suurendada iga 30 minuti järel 40 ml/tunnis kuni maksimaalse kiiruseni 200 ml/tunnis. - Iga infusiooni kestus on ligikaudu 3,5 tundi.
	Ligikaudu 3,5 tundi kestev infusioon		
		VÕI	
	Variant 2	600 mg 500 ml-s	- Alustada infusiooni kiirusega 100 ml/tunnis esimese 15 minuti jooksul. - Suurendada infusioonikiirust järgmiseks 15 minutiks kiiruseni 200 ml/tunnis. - Suurendada infusioonikiirust järgmiseks 30 minutiks kiiruseni 250 ml/tunnis. - Suurendada infusioonikiirust ülejäänud 60 minutiks kiiruseni 300 ml/tunnis. - Iga infusioon tuleb manustada ligikaudu 2 tunni jooksul.
	Ligikaudu 2 tundi kestev infusioon		

IRR-ide ohjamine infusiooni ajal ja pärast infusiooni

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

Infusiooni ajal

- Infusiooni kohandamine IRR-ide korral

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

Eluohtlikud IRR-id

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

Rasked IRR-id

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

Kerged kuni mõõdukad IRR-id

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

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

Pärast infusiooni

- Patsiente tuleb jälgida vähemalt 1 tunni jooksul pärast infusiooni lõppu IRR-i võimalike sümptomite suhtes.
- Arstid peavad patsiente hoiatama, et IRR võib tekkida 24 tunni jooksul pärast infusiooni.

Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

2 aastat

Lahjendatud lahus intravenoosseks infusiooniks

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

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

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Ocrevus 920 mg süstelahus okrelizumab

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Ocrevus ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Ocrevus

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

Milleks Ocrevus't kasutatakse

Ocrevus't kasutatakse täiskasvanute raviks, kellel on:

- ägenemistega kulgev hulgiskleroos (ehk *sclerosis multiplex*);
- varajases staadiumis primaarselt progresseeruv hulgiskleroos (*sclerosis multiplex*).

Mis on *sclerosis multiplex*

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

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

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

Kuidas Ocrevus toimib?

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

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

2. Mida on vaja teada enne Ocrevus'e manustamist

Ocrevus't ei tohi teile manustada

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

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

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

Toime immuunsüsteemile:

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

Süstimisega seotud reaktsioonid

- Süstimisega seotud reaktsioonid on nahaaluse süstena (subkutaanne süste) manustatava Ocrevus'e kõige sagedasem kõrvaltoime.
- **Kui teil tekib süstimisega seotud reaktsioon, rääkige sellest otsekohe oma arstile või meditsiiniõele** (süstimisega seotud reaktsioonide loetelu vt lõik 4). Süstimisega seotud reaktsioonid võivad tekkida süstimise ajal või kuni 24 tunni jooksul pärast süstimist.
- Süstimisega seotud reaktsioonide tekkeriski vähendamiseks annab arst teile enne igat Ocrevus'e süstet teisi ravimeid (vt lõik 3) ning teid jälgitakse süstimise ajal ja vähemalt üks tund pärast esimese süste tegemist.

Infektsioonid

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

Vaktsineerimine

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

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja Ocrevus

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

- kui te olete kunagi võtnud, võtate praegu või kavatsete võtta **immuunsüsteemi mõjutavaid ravimeid** – siia kuuluvad keemiaravi, immunosupressandid või teised SM-i ravimid. Nende ravimite toime immuunsüsteemile koos Ocrevus'ega võib olla liiga tugev. Arst võib otsustada, et lükkab Ocrevus'ega ravi edasi või palub teil enne Ocrevus'ega ravi alustamist lõpetada nimetatud ravimite kasutamise.

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

Rasedus

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

Rasestumisvastaste vahendite kasutamise nõue naistele

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama rasestumisvastaseid vahendeid:

- Ocrevus'ega ravi ajal ja
- 4 kuu jooksul pärast Ocrevus'e viimast annust.

Imetamine

Ocrevus't võib kasutada imetamise ajal. Pidage oma arstiga nõu, milline on parim viis lapse toitmiseks sel ajal, kui te saate Ocrevus't.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Ocrevus sisaldab naatriumi

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

3. Kuidas Ocrevus't manustatakse

Ravimid, mida te saate enne Ocrevus'e manustamist

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

Te saate enne igat süstet kortikosteroidi ja antihistamiini ning võite saada ka palavikku alandavaid ravimeid.

Kui palju ja kui sageli Ocrevus't manustatakse

Teile manustatakse Ocrevus'e 920 mg koguannus iga 6 kuu järel.

Kuidas Ocrevus't manustatakse

- Ocrevus't manustab teile arst või meditsiiniõde. Ravimit manustatakse nahaaluse süstena (subkutaanne süste).
- Ravimit süstitakse kõhupiirkonda ligikaudu 10 minuti jooksul.
- Teie arst või meditsiiniõde veendub, et iga süste tehakse kõhupiirkonda kohas, kus nahk ei ole punetav, verevalumiga, hell ega kõva ja kus ei ole sünnimärke ega arme.
- Teid jälgitakse Ocrevus'e manustamise ajal ja vähemalt 1 tund pärast esimese süste manustamist võimalike kõrvaltoimete, näiteks süstimisega seotud reaktsioonide suhtes. Süstimisega seotud reaktsiooni tekkimisel võidakse selle raskusest sõltuvalt süstimine ajutiselt või alaliselt lõpetada (teave süstimisega seotud reaktsioonide kohta vt lõigud 2 ja 4).

Kui Ocrevus'e süste jääb vahele

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

Kui te lõpetate ravi Ocrevus'ega

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Ocrevus'e kasutamisel on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

Tõsised kõrvaltoimed:

Süstimisega seotud reaktsioonid

- Süstimisega seotud reaktsioonid on nahaaluse süstena manustatava Ocrevus'e kõige sagedam kõrvaltoime (väga sage: võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st). Enamikel juhtudel on tegemist kergete või mõõdukate reaktsioonidega, kuid Ocrevus'e manustamisel veeniinfusioonina (intravenoosne infusioon) on tekkinud tõsised reaktsioonid.
- **Kui teil tekivad süstimisega seotud reaktsiooni nähud või sümptomid süstimise ajal või kuni 24 tunni jooksul pärast süstimist, rääkige sellest otsekohe oma arstile või meditsiiniõdele.** Sümptomid võivad olla järgmised (kuid mitte ainult):
 - naha sügelus;
 - lööve;
 - nõgestõbi;
 - naha punetus;

- valu või turse süstekohas;
- kurguärritus või –valu;
- hingeldus;
- kõri turse;
- õhetus;
- madal vererõhk;
- palavik;
- väsimus;
- peavalu;
- pearinglus;
- iiveldus;
- kiire südametegevus.
- Kui teil tekib süstimisega seotud reaktsioon, võite saada selle vastu ravimeid ning süstimine võib olla vaja lõpetada. Kui süstimisega seotud reaktsioon on eluohtlik, lõpetab arst Ocrevus'ega ravi alaliselt.

Infektsioonid

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

Mõned neist võivad olla tõsised.

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

Muud kõrvaltoimed:

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

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

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

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

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

- vere valgeliblede arvu vähenemine, mis võib tekkida hiljem.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Ocrevus't säilitada

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

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

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ocrevus sisaldab

- Toimeaine on okrelizumab. Iga viaal sisaldab 920 mg okrelizumabi 23 ml-s (40 mg/ml).
- Teised koostisosad on rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20), naatriumatsetaatrihüdraat (vt lõik 2 „Ocrevus sisaldab naatriumi“), jää-äädikhape, α,α -trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20, metioniin ja süstevesi.

Kuidas Ocrevus välja näeb ja pakendi sisu

- Ocrevus on selge kuni kergelt veiklev ja värvitu kuni kahvatupruun lahus.
- Ravimit tarnitakse süstelahusena.
- Ocrevuse'e pakendis on 1 klaasviaal.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Lisateabe saamiseks lugege ravimi omaduste kokkuvõtet.

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

Tähtis on ravimpreparaadi etiketidelt kontrollida, kas patsiendile manustatakse talle välja kirjutatud õige ravimvorm (intravenoosne või subkutaanne) õige manustamistee kaudu.

Ravimpreparaati tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste puudumise ja värvuse muutuse suhtes.

Ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks ja selle peab ette valmistama tervishoiutöötaja aseptilist tehnikat kasutades.

Selle ravimpreparaadi ning polüpropüleen (PP), polükarbonaadi (PC), polüetüleen (PE), polüvinüülkloriidi (PVC), polüüreaani (PUR) ja roostevaba terase vahel ei ole sobimatust täheldatud.

Süstla ettevalmistamine

- Enne kasutamist tuleb viaal külmkapist välja võtta ja lasta lahusel soojeneda toatemperatuurini.
- Tõmmake kogu Ocrevus' e süstelahus viaalist ülekandenõela (soovitav on 21G nõel) kaudu süstlasse.
- Eemaldage ülekandenõel ja kinnitage süstla külge subkutaanne infusioonikomplekt (nt tiibadega/liblikas), mis sisaldab 24...26G süstenõela. Kasutage manustamiseks subkutaanset infusioonikomplekti, millesse jääv jääkkogus EI ületa 0,8 ml.
- Eeltäitke subkutaanne infusioonisüsteem süstelahusega, et eemaldada infusioonisüsteemist õhk, ning peatuge enne vedeliku nõelani jõudmist.
- Veenduge pärast eeltäitmist ja lahuse liia süstlast väljutamist, et süstal sisaldab täpselt 23 ml lahust.
- Manustage ravim kohe, et vältida nõela ummistumist. Ärge säilitage ettevalmistatud süstalt nii, et selle külge on kinnitatud juba eeltäidetud subkutaanne infusioonikomplekt.

Kui annust ei manustata kohe, vt „Süstla säilitamine“ allpool.

Süstla säilitamine

- Kui annust ei manustata kohe, kasutage aseptilist tehnikat kogu Ocrevus' e süstelahuse viaalist süstlasse tõmbamisel, võttes arvesse annuse mahtu (23 ml) ja subkutaanse infusioonikomplekti eeltäitmismahtu. Vahetage ülekandenõel süstla sulgurkorgi vastu. Ärge kinnitage subkutaanset infusioonikomplekti süstla külge säilitamise ajaks.
- Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 30 päeva jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja lisaks 8 tunni jooksul temperatuuril ≤ 30 °C valguse eest kaitsmata tingimustes.
- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahus kohe pärast selle viaalist süstlasse tõmbamist ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui ettevalmistamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.
- Kui süstalt on hoitud külmkapis, laske süstlal enne ravimi manustamist soojeneda toatemperatuurini.

Manustamisviis

Ocrevus 920 mg süstelahus ei ole ette nähtud intravenoosseks manustamiseks ja selle peab alati manustama tervishoiutöötaja subkutaanse süstena.

Patsiendid võivad alustada ravi intravenoosse või subkutaanse okrelizumabiga ning praegu intravenooset okrelizumabi saavad patsiendid võivad jätkata ravi intravenoosse okrelizumabiga või üle minna Ocrevus 920 mg süstelahusele.

Ravimpreparaat tuleb enne manustamist külmkapist välja võtta ja lasta lahusel soojeneda toatemperatuurini. Ravimpreparaadi manustamiseelse kasutamise ja käsitsemise juhised vt lõik 6.6.

920 mg annus tuleb manustada subkutaanse süstena kõhupiirkonda ligikaudu 10 minuti jooksul. Soovitatav on subkutaanse infusioonisüsteemi (nt tiibadega/liblikas) kasutamine. Patsiendile ei tohi manustada subkutaansesse infusioonisüsteemi jäänud jääkkogust.

Süstekoht peab olema kõhupiirkonnas, välja arvatud 5 cm ulatuses ümber naba. Ravimit ei tohi kunagi süstida piirkonda, kus nahk on punetav, verevalumiga, hell või kõva, või sünnimärkide või armide piirkonda.

Ocrevus'e süstelahust peab alati manustama tervishoiutöötaja. Esimese annuse puhul on soovitatav patsienti jälgida vähemalt 1 tunni jooksul pärast süstimist tingimustes, kus on käepärast vajalik meditsiiniline tugi raskete reaktsioonide, näiteks IR-ide raviks. Järgnevate annuste puhul teeb otsuse süstimisjärgse jälgimise vajaduse kohta raviarst (vt lõik 4.4).