

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ocrevus 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 300 mg okrelitsumabia 10 ml:ssa pitoisuutena 30 mg/ml. Laimennetun lääkevalmisteen lopullinen pitoisuus on noin 1,2 mg/ml.

Okrelitsumabi on kiinanhamsterin munasarjasoluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettu humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, ja väritön tai vaaleanruskehtava liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ocrevus on tarkoitettu aaltomaisen MS-taudin (RMS) hoitoon aikuispotilaille, joilla on kliinisten piirteiden tai kuvantamislöydösten perusteella määriteltyä MS-taudin aktiivisuutta (ks. kohta 5.1).

Ocrevus on tarkoitettu varhaisvaiheen primaaristi etenevän MS-taudin (PPMS) hoitoon aikuispotilaille määriteltynä taudin keston ja toimintakytason sekä tulehdusaktiivisuudelle tyypillisten kuvantamislöydösten perusteella (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito aloitetaan ja toteutetaan neurologisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa yksikössä, jossa on tarvittavat valmiudet vaikeiden haittavaikutusten, kuten vakavien infuusioreaktioiden, hoitamiseen.

Esilääkitys infuusioon liittyvien reaktioiden varalta

Potilaalle on annettava seuraavat kaksi esilääkitystä ennen jokaista okrelitsumabi-infusiota vähentämään infuusioreaktioiden esiintyvyyttä ja vaikeusastetta (ks. lisätoimenpiteet infuusioreaktioiden vähentämiseksi kohdassa 4.4):

- 100 mg metyyliprednisolonia (tai vastaavaa) laskimoon noin 30 minuuttia ennen jokaista infusiota
- antihistamiinia noin 30–60 minuuttia ennen jokaista infusiota.

Esilääkitykseksi voidaan lisäksi harkita jotakin kuumetta alentavaa lääkettä (esim. parasetamolia) noin 30–60 minuuttia ennen jokaista infusiota.

Annostus

Aloitussannos

Aloitussannos 600 mg laskimoon annetaan kahteen erilliseen infuusioon jaettuna: ensin 300 mg:n infuusio ja tästä kaksi viikkoa myöhemmin toinen 300 mg:n infuusio (ks. taulukko 1).

Seuraavat annokset

Seuraavat okrelitsumabiannokset annetaan 600 mg:n kerta-annoksina infuusiona laskimoon kuuden kuukauden välein (ks. taulukko 1). Ensimmäinen 600 mg:n kerta-annos pitäisi antaa kuusi kuukautta aloitusannoksen ensimmäisen infuusion jälkeen.

Okrelitsumabiannosten välisen ajan pitää olla aina vähintään viisi kuukautta.

Infuusioihin tehtävät muutokset infuusioon liittyvien reaktioiden vuoksi

Hengenvaaralliset infuusioon liittyvät reaktiot

Jos infuusion aikana ilmenee merkkejä hengenvaarallisesta tai invalidisoivasta infuusioreaktiosta, kuten akuutti yliherkkyys tai akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, on infuusion anto lopetettava heti ja potilaalle on annettava tarkoituksenmukaista hoitoa. Infuusio on tällöin lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.3).

Vaikea-asteiset infuusioreaktiot

Jos potilaalle ilmaantuu vaikea-asteinen infuusioreaktio (esim. hengenahdistus) tai kaulan ja kasvojen punoituksesta, kuumeesta ja kurkkukivusta koostuva oireisto, infuusion antaminen on keskeytettävä heti ja potilaalle pitää antaa oireenmukaista hoitoa. Infuusiota saa jatkaa vasta, kun kaikki oireet ovat hävinneet. Hoitoa jatkettaessa infuusio aloitetaan puolella siitä antonopeudesta, jota käytettiin reaktion ilmaantuessa. Seuraavien uusien infuusioiden yhteydessä ei tarvitse tehdä muutoksia infuusion antoon, mikäli potilaalle ei ilmaannu infuusioreaktiota.

Lievät tai keskivaikeat infuusioreaktiot

Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea infuusioreaktio (esim. päänsärky), infuusionopeus pitää hidastaa puoleen siitä, joka oli käytössä tapahtuman ilmaantuessa. Hidastettua antonopeutta pitää jatkaa vähintään 30 minuutin ajan. Infuusionopeus voidaan tämän jälkeen palauttaa alkuperäiseksi, jos potilas sietää sen. Seuraavien uusien infuusioiden yhteydessä ei tarvitse tehdä muutoksia, jos potilaalle ei ilmaannu infuusioreaktioita.

Annosmuutokset hoidon aikana

Edellä esitetyissä esimerkeissä annoksen keskeyttämisestä ja hidastamisesta (lievät tai keskivaikeat ja vaikea-asteiset infuusioreaktiot) infuusionopeus muuttuu ja infuusion kokonaiskestoaika pitenee, mutta kokonaisannos ei muutu. Annoksen pienentämistä ei suositella.

Annosten viivästyminen tai antamatta jääminen

Jos infuusio jää antamatta, se on annettava mahdollisimman pian. Älä odota seuraavaa suunniteltua antoajankohtaa. Annosten välisen ajan tulisi olla kuusi kuukautta, kuitenkin vähintään viisi kuukautta (ks. taulukko 1).

Erityispotilasryhmät

Yli 55-vuotiaat aikuiset

Saatavissa olevien rajallisten tietojen perusteella (ks. kohdat 5.1 ja 5.2) yli 55-vuotiaiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Käynnissä oleviin klinisiin tutkimuksiin mukaan otetut potilaat jatkavat 55 vuotta täytettyään okrelitsumabihoitoa 600 mg:n annoksin kuuden kuukauden välein.

Munuaisten vajaatoiminta

Okrelitsumabin turvallisuutta ja tehoa ei ole virallisesti tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Kliinisissä tutkimuksissa oli mukana lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole kokemusta. Okrelitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, ja se poistuu elimistöstä kataboloitumalla (eli hajoamalla peptideiksi ja aminohapoiksi), joten annoksen säätäminen ei oletettavasti ole munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille tarpeen (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Okrelitsumabin turvallisuutta ja tehoa ei ole virallisesti tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Kliinisissä tutkimuksissa oli mukana lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole kokemusta. Okrelitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, ja se poistuu elimistöstä kataboloitumalla (ei niinkään maksan kautta metaboloitumalla), joten annoksen säätäminen ei oletettavasti ole maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille tarpeen (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Okrelitsumabin turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ocrevus 300 mg infuusiokonsentraatti (laskimoon annettava lääkekuoto) ei ole tarkoitettu annettavaksi ihon alle. Sitä saa antaa vain infuusiona laskimoon.

On tärkeää varmistaa valmisteen etiketistä, että potilaalle annetaan lääkemääräyksen mukaista oikeaa lääkekuotoa (laskimoon tai ihon alle).

Hoito voidaan aloittaa laskimoon tai ihon alle annettavalla okrelitsumabilla.

Valmiste annetaan laimentamisen jälkeen infuusiona laskimoon erillisen infuusiolinjan kautta. Infuusiota ei saa antaa laskimoon paineella eikä boluksena.

Jos potilaalla ei ole yhdenkään aiemman okrelitsumabi-infuusion aikana esiintynyt vakavaa infuusioreaktiota, seuraavat annokset voidaan antaa lyhytkestoisempina (2 tuntia) infuusiona (taulukko 1, vaihtoehto 2).

Taulukko 1. Annos ja hoitoaikataulu

		Annettava okrelitsumabimäärä	Infuusio-ohjeet
Aloituserä (600 mg)	1. infuusio	300 mg 250 ml:ssa	

		Annettava okrelitsumabimäärä	Infuusio-ohjeet
2 infuusioon jaettuna	2. infuusio (2 viikkoa myöhemmin)	300 mg 250 ml:ssa	<ul style="list-style-type: none"> • Aloita infuusio nopeudella 30 ml/tunti 30 minuutin ajan. • Nopeutta voidaan lisätä 30 ml/tunti lisäyksinä 30 minuutin välein enimmäisnopeuteen 180 ml/tunti saakka. • Jokainen infuusio tulisi antaa noin 2,5 tunnin kestoisena.
Seuraavat annokset (600 mg) kerta-annos 6 kuukauden välein	Vaihtoehto 1 Infuusion kesto noin 3,5 tuntia	600 mg 500 ml:ssa	<ul style="list-style-type: none"> • Aloita infuusio nopeudella 40 ml/tunti 30 minuutin ajan. • Nopeutta voidaan lisätä 40 ml/tunti lisäyksinä 30 minuutin välein enimmäisnopeuteen 200 ml/tunti saakka. • Jokainen infuusio tulisi antaa noin 3,5 tunnin kestoisena.

		Annettava okrelitsumabimäärä	Infuusio-ohjeet
	TAI		
	Vaihtoehto 2 Infuusion kesto noin 2 tuntia	600 mg 500 ml:ssa	<ul style="list-style-type: none"> • Aloita infuusio nopeudella 100 ml/tunti ensimmäisten 15 minuutin ajan. • Lisää infuusionopeus 200 ml:aan/tunti seuraavien 15 minuutin ajaksi. • Lisää infuusionopeus 250 ml:aan/tunti seuraavien 30 minuutin ajaksi. • Lisää infuusionopeus 300 ml:aan/tunti jäljellä olevien 60 minuutin ajaksi. • Jokainen infuusio tulisi antaa noin 2 tunnin kestoisena.

Laskimoon infuusiona annettava liuos valmistetaan laimentamalla konsentraatti infuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta, lopulliseen okrelitsumabipitoisuuteen noin 1,2 mg/ml.

Ks. ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa kohdasta 6.6.

Potilasta pitää tarkkailla infuusion aikana sekä vähintään tunnin ajan infuusion päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

- Parhaillaan sairastettava aktiivinen infektio (ks. kohta 4.4).
- Potilaalla oleva vaikea-asteinen immuunipuutostila (ks. kohta 4.4).
- Tiedossa oleva aktiivinen syöpä (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi annetun lääkevalmisteen nimi ja eränumero pitää kirjata selkeästi.

Infuusioreaktiot

Okrelitsumabihoitoon liittyy infuusioreaktioita, jotka saattavat olla yhteydessä sytokiinien vapautumiseen ja/tai muihin kemiallisiin välittäjäaineisiin.

Infuusioreaktioiden oireita saattaa esiintyä minkä tahansa okrelitsumabi-infuusion aikana, mutta niitä on raportoitu yleisemmin ensimmäisen infuusion aikana. Infuusioreaktioita voi esiintyä 24 tunnin ajan infuusion jälkeen (ks. kohta 4.8). Reaktiot saattavat ilmetä kutinana, ihottumana, urtikariana, eryteemana, kurkun ärsytyksenä, suunielun kipuna, hengenahdistuksena, nielun tai kurkunpään turvotuksena, kaulan ja kasvojen punoituksena, hypotensiona, kuumeena, uupumuksena, päänsärkynä, heitehuimauksena, pahoinvointina, takykardiana ja anafylaksiana.

Ennen infuusiota

Vaikea-asteisten reaktioiden hoito

Tarkoituksenmukaiset resurssit vaikea-asteisten reaktioiden, kuten vakavien infuusioreaktioiden, yliherkkyysoireiden ja/tai anafylaktisten reaktioiden, hoitoon pitää olla saatavilla.

Hypotensio

Infuusioiden aikana saattaa esiintyä hypotensiota infuusioreaktiona. Siksi on harkittava verenpainelääkityksen keskeyttämistä 12 tunniksi ennen kutakin infuusiota sekä infuusion annon ajaksi. Potilaita, joilla on aiemmin ollut kongestiivista sydämen vajaatoimintaa (New York Heart Association III & IV; NYHA III-IV), ei tutkittu.

Esilääkitys

Potilaille on annettava esilääkitys infuusioon liittyvien reaktioiden ja niiden vaikeusasteen vähentämiseksi (ks. kohta 4.2).

Infuusion aikana

Jos potilaalla on vaikea-asteisia keuhko-oireita, kuten bronkospasmeja tai astman pahenemista, on ryhdyttävä seuraaviin toimenpiteisiin:

- infuusion anto on keskeytettävä heti pysyvästi
- oireenmukaista hoitoa on annettava
- potilasta on seurattava, kunnes keuhko-oireet ovat hävinneet, koska kliiniset oireet voivat pahentua alkuvaiheen paranemisen jälkeen.

Yliherkkyysoireita saattaa olla mahdotonta kliinisesti erottaa infuusioreaktioista niiden oireiden perusteella. Jos infuusion aikana epäillään yliherkkyysoireita, infuusion anto on lopetettava heti pysyvästi (ks. jäljempänä Yliherkkyysoireet).

Infuusion jälkeen

Potilasta pitää tarkkailla infuusioreaktioiden havaitsemiseksi vähintään tunnin ajan infuusion päättymisen jälkeen.

Lääkärin pitää kertoa potilaalle, että 24 tunnin sisällä infuusiosta voi ilmaantua jokin infuusioon liittyvä reaktio.

Ohjeet infuusioreaktion yhteydessä infuusioon tehtävistä muutoksista, ks. kohta 4.2.

Yliherkkyysoireet

Yliherkkyysoireita (akuutti allerginen reaktio lääkevalmisteen) voi myös ilmetä. Tyypin 1 (IgE-välitteiset) akuutit yliherkkyysoireet eivät välttämättä ole kliinisesti erotettavissa infuusioreaktioista.

Yliherkkyysoireet voi ilmaantua minkä tahansa antokerran yhteydessä, mutta tyypillisesti niitä ei esiinny ensimmäisellä antokerralla. Seuraavilla antokertoilla aiempaa vaikeampiasteisten tai uudenlaisten vaikeiden oireiden ilmaantuessa on syytä huomioida yliherkkyysoireiden mahdollisuus. Potilasta, jolla tiedetään olevan IgE-välitteinen yliherkkyysoireet okrelitsumabille tai jollekin apuaineelle, ei saa hoitaa (ks. kohta 4.3).

Infektio

Jos potilaalla on aktiivinen infektio, okrelitsumabin antamista pitää siirtää myöhemmäksi, kunnes infektio on parantunut.

Potilaan immuuniteetin tila suositellaan varmistamaan ennen infuusion antoa potilaalle, koska valmistetta ei tule antaa potilaille, joilla on vaikea-asteinen immuunipuutostila (esim. lymfopenia, neutropenia, hypogammaglobulinemia) (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Niiden potilaiden kokonaisuus, joilla oli jokin vakava infektio, oli samankaltainen kuin verrokeilla (ks. kohta 4.8). Hengenvaarallisten (4. asteen) ja kuolemaan johtavien (5. asteen) infektioiden esiintyvyys oli kaikissa hoitoryhmissä pieni, mutta primaaristi etenevää MS-tautia sairastavilla potilailla hengenvaaralliset ja kuolemaan johtaneet infektiot olivat yleisempiä okrelitsumabihoitoa saaneilla kuin lumehoitoa saaneilla potilailla (hengenvaaralliset: 1,6 % [Ocrevus-hoito] vs 0,4 % [lumehoito], ja kuolemaan johtaneet: 0,6 % [Ocrevus-hoito] vs 0 % [lumehoito]). Kaikki hengenvaaralliset infektiot paranivat ilman okrelitsumabihoitoa lopettamista.

Primaaristi etenevää MS-tautia sairastavilla potilailla, joilla on nielemisvaikeuksia, on tavanomaista suurempi aspiraatiopneumonian riski. Näillä potilailla okrelitsumabihoito saattaa entisestään lisätä vaikea-asteisen pneumonian riskiä. Lääkärin pitää ryhtyä nopeasti toimenpiteisiin, jos potilaalla on pneumonia.

Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML)

Progressiivisen multifokaalisen leukoencefalopatian aiheuttavaa JC-virusinfektiota on havaittu hyvin harvoin anti-CD20-vasta-aineilla, mukaan lukien okrelitsumabilla, hoidetuilla potilailla. Infektioon on tällöin liittynyt useimmiten riskitekijöitä (potilasryhmä, esim. lymfopenia, korkea ikä, usean immunosuppressiivisen lääkkeen käyttö).

Lääkärin pitää tarkkailla PML:n varhaisvaiheen oireita ja löydöksiä, joita voivat olla uudenlaisten neurologisten oireiden ilmaantuminen tai aiempien löydösten ilmaantuminen tai paheneminen, sillä ne voivat olla samankaltaisia kuin MS-taudissa.

Jos PML:a epäillään, okrelitsumabihoito pitää keskeyttää. Tutkimuksia, kuten magneettikuvaus (MK) mieluiten varjoainetehosteisena (vertailu ennen hoitoa tehtyyn MK:n), JCV-DNA-määritys aivo-selkäydinnesteestä sekä toistuvat neurologiset tutkimukset, on harkittava. Jos PML varmistuu, hoito on lopetettava pysyvästi.

B-hepatiitin uudelleen aktivoituminen

Anti-CD20-vasta-aineilla hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleen aktivoitumista, mikä on johtanut joissain tapauksissa fulminantin hepatiitin kehittymiseen, maksan vajaatoimintaan ja kuolemaan.

Kaikille potilaille pitää ennen hoidon aloittamista tehdä HBV-seulonta paikallisten ohjeistojen mukaisesti. Aktiivista HBV-infektiota (eli aktiivinen infektio varmistunut positiivisilla HBsAg- ja anti-HB-testituloksilla) sairastaville potilaille ei pitäisi antaa okrelitsumabihoitoa (ks. kohta 4.3). Jos potilaan serologinen testituloks on positiivinen (eli negatiivinen HBsAg ja positiivinen HB-c-antigeeni (HBcAB +); HBV:n kantaja [pinta-antigeenipositiivinen, HBsAg+]), maksatautien erikoislääkärinä pitää konsultoida ennen hoidon aloittamista, ja potilasta pitää seurata ja hoitaa paikallisten hoitokäytäntöjen mukaisesti B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisen estämiseksi.

Viivästynyt neutropenia

Viivästyneesti ilmenevää neutropeniaa on raportoitu aikaisintaan 4 viikkoa viimeisimmän okrelitsumabi-infuusion jälkeen (ks. kohta 4.8). Vaikka jotkut tapaukset olivat vaikeusasteen 3. tai 4. tapauksia, oli valtaosa tapauksista vaikeusasteen 1. tai 2. asteen tapauksia. Jos potilaalla on infektion oireita ja löydöksiä, veren neutrofiilimäärä suositellaan määrittämään.

Syövät

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu syöpien (mukaan lukien rintasyöpien) määrän lisääntymistä okrelitsumabihoitoa saaneilla potilailla vertailuryhmään verrattuna. Esiintyvyys oli MS-potilaiden oletetun taustaesiintyvyyden mukainen. Jos potilaalla tiedetään olevan aktiivinen syöpä, okrelitsumabihoitoa ei saa antaa (ks. kohta 4.3). Jos potilaalla tiedetään olevan syöpien riskitekijöitä tai potilaan sairastaman syövän uusiutumista seurataan aktiivisesti, potilaan hoidon yksilölliset hyödyt ja riskit pitää arvioida. Potilaan pitää noudattaa tavanomaisia paikallisia suosituksia rintasyöpäseulonnoista.

Kliinisten tutkimusten kontrolloidun aikajakson aikana ei-melanooma-tyyppisten ihosyöpien ilmaantuvuus oli matala eikä hoitoryhmien välillä ollut epätasapainoa. Tyvisolusyövän ilmaantuvuuden havaittiin lisääntyvän 3. ja 4. hoitovuoden välillä, mutta tällaista ei havaittu enää myöhemmin vuosina. Esiintyvyys oli kuitenkin MS-potilaiden oletetun taustaesiintyvyyden mukainen.

Vaikea-asteisesti immuunipuutteisten potilaiden hoito

Vaikea-asteisesti immuunipuutteisia potilaita ei saa hoitaa ennen kuin immuunipuutostila korjautuu (ks. kohta 4.3).

Okrelitsumabin käyttö muiden autoimmuunisairauksien yhteydessä samanaikaisesti käytettävien immunosuppressiivisten lääkkeiden (esim. pitkäaikaisesti käytettävien kortikosteroidien, ei-biologisten ja biologisten taudinkulkua muuntavien reumalääkkeiden [DMARD], mykofenolaattimofetiilin, syklofosfamidin, atsatiopriinin) kanssa lisäsi vakavia infektioita, mukaan lukien opportunisti-infektioita. Infektioita olivat epätyypillinen keuhkokuume ja *pneumocystis jirovecin* aiheuttama keuhkokuume, vesirokkoviruksen aiheuttama keuhkokuume, tuberkuloosi ja histoplasmoosi näihin kuitenkin rajoittumatta. Jotkut näistä infektioista johtivat harvinaisissa tapauksissa potilaan kuolemaan. Lisäanalyysissa todettiin seuraavien tekijöiden liittyvän vakavien infektioiden riskiin: MS-taudin hoitoon suositeltua suuremmat okrelitsumabiannokset, muut samanaikaiset sairaudet ja immunosuppressiivisten lääkkeiden/kortikosteroidien pitkäaikaiskäyttö.

Muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä okrelitsumabin kanssa ei suositella, lukuun ottamatta pahenemisvaiheiden oireenmukaiseen hoitoon käytettäviä kortikosteroideja. Tiedot siitä, liittyykö kliinisessä hoidossa pahenemisvaiheiden samanaikaiseen oireenmukaiseen steroidihoitoon lisääntynyt infektioriski, ovat suppeita. Okrelitsumabilla tehdyissä MS-tautia koskevilla pivotaalitutkimuksissa pahenemisvaiheiden kortikosteroidihoitoon ei liittynyt vakavien infektioiden riskin lisääntymistä.

Kun okrelitsumabihoito aloitetaan immunosuppressiivisen hoidon jälkeen tai kun immunosuppressiivista hoitoa aloitetaan okrelitsumabihoiton jälkeen, on otettava huomioon päällekkäisten farmakodynaamisten vaikutusten mahdollisuus (ks. kohta 5.1). Okrelitsumabin

määräämisessä on oltava varovainen ja huomioitava muiden taudinkulkua muuntavien MS-lääkkeiden farmakodynamiikka.

Rokotukset

Eläviä tai heikennettyjä eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla annettujen rokotusten turvallisuutta hoidon jälkeen ei ole tutkittu, joten rokotuksia eläviä tai heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla ei suositella hoidon aikana eikä ennen kuin B-solut ovat palautuneet. Kliinisissä tutkimuksissa ajan mediaani B-solujen palautumiseen oli 72 viikkoa (ks. kohta 5.1).

Satunnaistetussa avoimessa tutkimuksessa aaltomaista MS-tautia sairastavia potilaita rokotettiin seuraavilla rokotteilla: tetanustoksoidi, 23-valenttinen pneumokokkipolysakkaridi (PPV23) ilman tehosteannosta tai tehosteannoksen kanssa, KLH (keyhole limpet hemocyanin) -neoantigeeni ja kausi-influenssarokote. Potilaat saivat humoraalisen, tosin alentuneen vasteen rokotteille (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Okrelitsumabihoitoa saavien potilaiden kausi-influenssarokotukseen suositellaan käyttämään inaktivoitua virusta sisältävää rokotetta.

Lääkärin pitää tarkistaa potilaan rokotustilanne, kun potilaalle harkitaan okrelitsumabihoitoa. Jos potilas tarvitsee rokotuksia, ne pitää antaa viimeistään 6 viikkoa ennen hoidon aloittamista.

Sikiöaikainen altistuminen okrelitsumabilille sekä vastasyntyneiden ja imeväisikäisten rokottaminen eläviä tai heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla

Okrelitsumabilille raskauden aikana altistuneen äidin imeväisikäisellä lapsella saattaa olla B-solupuutos. Tästä syystä rokottamista eläviä tai heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla suositellaan siirtämään siihen asti, kunnes B-solumäärä on korjautunut normaaliksi. Vastasyntyneiltä ja imeväisikäisiltä suositellaan tämän vuoksi mittaamaan CD19-positiivisten B-solujen määrä ennen rokotuksen antamista.

Kaikki muut kuin eläviä tai heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältävät rokotteet suositellaan antamaan paikallisen rokotusohjelman mukaisesti. Rokotteista saadun vasta-ainetiitterin mittaamista pitää harkita, jotta voidaan tarkistaa, onko henkilö saanut suojaavan immuunivasteen, sillä rokotuksen teho saattaa olla tavanomaista heikompi.

Rokotuksen turvallisuudesta ja ajoituksesta pitää keskustella lasta hoitavan lääkärin kanssa (ks. kohta 4.6).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, koska yhteisvaikutuksia sytokromi P450 -entsyymien, muiden metaboloivien entsyymien tai kuljettajaproteiinien kanssa ei oletettavasti esiinny.

Rokotukset

Eläviä tai heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla annettujen rokotusten turvallisuutta okrelitsumabihoidon jälkeen ei ole tutkittu.

Seuraavien rokotteiden vaikutuksista okrelitsumabihoitoa saavilla potilailla on olemassa tietoa: tetanustoksoidi-, 23-valenttinen pneumokokkipolysakkaridi- (PPV23), KLH (keyhole limpet hemocyanin) -neoantigeenia sisältävä rokote ja kausi-influenssarokote (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Kahden vuoden hoidon jälkeen niiden potilaiden osuus, joiden vasta-ainetiitteri *S. pneumoniae* -bakteeria, sikotautia, vihurikokkoa ja vesirokkoa vastaan oli positiivinen, oli yleisesti samankaltainen kuin lähtötilanteessa.

Immunosuppressiiviset lääkkeet

Muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttöä samanaikaisesti okrelitsumabihoidon kanssa ei suositella, lukuun ottamatta pahenemisvaiheiden oireenmukaiseen hoitoon käytettäviä kortikosteroideja (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä ehkäisyä okrelitsumabihoidon aikana ja 12 kuukauden ajan viimeisen annetun okrelitsumabiannoksen jälkeen.

Raskaus

Okrelitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Okrelitsumabi on immunoglobuliini G (IgG). IgG:n tiedetään läpäisevän istukkaesteen. Okrelitsumabille sikiöaikana altistuneiden vastasyntyneiden tai imeväisikäisten rokotus eläviä tai heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla pitää harkita siirrettäväksi myöhemmäksi. Okrelitsumabille kohdussa altistuneista vastasyntyneistä ja imeväisikäisistä ei ole kerätty B-solumäärää koskevia tietoja, joten vastasyntyneen ja imeväisen B-solupuutoksen mahdollista kestoaikaa ei tiedetä (ks. kohta 4.4).

Muille anti-CD20-vasta-aineille raskauden aikana altistuneille äideille syntyneillä lapsilla on raportoitu ohimenevää perifeeristä B-solupuutosta ja lymfopeniaa. Myös eläimillä tehdyissä tutkimuksissa havaittiin *in utero* B-solupuutosta.

Eläinkokeet (alkio- ja sikiötoksisuus) eivät osoittaneet teratogeenisia vaikutuksia. Pre- ja postnataalista kehitystä koskevissa tutkimuksissa havaittiin lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Okrelitsumabin käyttöä tulee välttää raskauden aikana elleivät mahdolliset hyödyt äidille ole sikiölle mahdollisesti aiheutuvia riskejä suuremmat.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö okrelitsumabi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Käytettävissä olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot eläinkokeista ovat osoittaneet, että okrelitsumabi erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imetys suositellaan lopettamaan hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Cynomolgus-apinauroksilla ja -naarilla tehtyjen hedelmällisyyttä koskevien prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen haittaan ihmisille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ocrevus-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tärkeimmät ja yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat infuusioreaktiot (34,3 %:lla aaltomaista MS-tautia sairastavista ja 40,1 %:lla primaaristi etenevää MS-tautia sairastavista) ja infektiot (58,5 %:lla aaltomaista MS-tautia sairastavista ja 72,2 %:lla primaaristi etenevää MS-tautia sairastavista) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut ja spontaaniraportointiin perustuvat haittavaikutukset luetellaan jäljempänä taulukossa 2. Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja esiintyvyydsuokkien mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutuksen yleisyyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2. Haittavaikutukset

MedDRA Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset	Yleiset	Tuntematon
Infektiot	Ylähengitysteiden infektio, nasofaryngiitti, influenssa	Sinuiitti, bronkiitti, huuliherpes, gastroenteriitti, hengitystie-infektio, virusinfektio, herpes zoster -infektio, konjunktiviitti, selluliitti	
Veri ja imukudos		Neutropenia	Viivästynyt neutropenia ²
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä, katarri	
Tutkimukset	Veren pienentynyt immunoglobuliini M -pitoisuus	Veren pienentynyt immunoglobuliini G -pitoisuus	
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Infuusioon liittyvät reaktiot ¹		

¹ Ks. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

² Havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infuusioreaktiot

Aaltomaista MS-tautia ja primaaristi etenevää MS-tautia koskeneissa tutkimuksissa infuusioreaktioiden oireita olivat, näihin kuitenkin rajoittumatta: kutina, ihottuma, urtikaria, eryteema, kasvojen ja kaulan punoitus, hypotensio, kuume, uupumus, päänsärky, heitehuimaus, kurkun ärsytys, suunielun kipu, hengenahdistus, nielun tai kurkunpään turvotus, pahoinvointi,

takykardia. Kontrolloiduissa tutkimuksissa ei esiintynyt kuolemaan johtaneita infuusioon liittyneitä reaktioita. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen infuusioreaktioiden oireena on esiintynyt lisäksi anafylaksiaa.

Aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (aaltomainen MS-tauti) infuusioreaktio oli okrelitsumabihoitoryhmässä yleisin haittavaikutus. Sen kokonaisilmaantuvuus oli 34,3 %, kun ilmaantuvuus interferonibeeta-1a:ta saaneessa hoitoryhmässä (lumeinfuusio) oli 9,9 %. Infuusioreaktioiden ilmaantuvuus oli suurin 1. annoksen 1. infuusion aikana (27,5 %) ja väheni ajan mittaan alle 10 %:iin 4. annoksen yhteydessä. Valtaosa infuusioreaktioista oli kummassakin hoitoryhmässä lieviä tai keskivaikeita. Okrelitsumabihoitoa saaneiden potilaiden infuusioreaktioista 21,7 % oli lieviä ja 10,1 % keskivaikeita; 2,4 % infuusioreaktioista oli vaikea-asteisia ja 0,1 % hengenvaarallisia.

Lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (primaaristi etenevä MS-tauti) infuusioreaktio oli okrelitsumabihoitoryhmässä yleisin haittavaikutus. Sen kokonaisilmaantuvuus oli 40,1 %, kun ilmaantuvuus lumeryhmässä oli 25,5 %. Infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus oli suurin 1. annoksen 1. infuusion aikana (27,4 %) ja väheni seuraavien annosten yhteydessä alle 10 %:iin 4. annoksen yhteydessä. Kummassakin ryhmässä suuremmalla osalla potilaista esiintyi infuusioreaktio kummankin annoksen ensimmäisen infuusion yhteydessä verrattuna saman annoksen toiseen infuusioon. Valtaosa infuusioreaktioista oli lieviä tai keskivaikeita. Okrelitsumabihoitoa saaneiden potilaiden infuusioreaktioista 26,7 % oli lieviä ja 11,9 % keskivaikeita; 1,4 % infuusioon liittyvistä reaktioista oli vaikea-asteisia. Hengenvaarallisia infuusioreaktioita ei esiintynyt. Ks. kohta 4.4.

Seuraavien annosten vaihtoehtoinen lyhytkestoisempi infuusio

Tutkimuksessa (MA30143 lyhytkestoisempaa infuusiota koskeva alatutkimus) selvitettiin lyhytkestoisemman (2 tuntia) okrelitsumabi-infuusion turvallisuusprofiilia aaltomaista MS-tautia sairastavilla potilailla. Siinä todettiin, että infuusioreaktioiden oireiden ilmaantuvuus, voimakkuus ja tyyppi olivat samankaltaiset kuin annettaessa infuusio 3,5 tunnin kestoisena (ks. kohta 5.1). Tarvittavien interventoiden kokonaismäärä oli matala molemmissa infuusioryhmässä, lyhytkestoisemmassa infuusioryhmässä (2 tuntia) tarvittiin kuitenkin enemmän interventoituja (infuusion hidastaminen tai väliaikainen keskeyttäminen) infuusioreaktioiden hoitamiseen kuin 3,5 tunnin kestoisena infuusiona saaneiden ryhmässä (8,7% verrattuna 4,8%).

Infektio

Aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloiduissa aaltomaista MS-tautia koskeneissa tutkimuksissa infektioita esiintyi 58,5 %:lla okrelitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 52,5 %:lla interferonibeeta-1a:ta saaneista potilaista. Vakavia infektioita esiintyi 1,3 %:lla okrelitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 2,9 %:lla interferonibeeta-1a:ta saaneista potilaista. Primaaristi etenevää MS-tautia koskeneissa lumekontrolloidussa tutkimuksessa infektioita esiintyi 72,2 %:lla okrelitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 69,9 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista. Vakavia infektioita esiintyi 6,2 %:lla okrelitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 6,7 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista. Sekä aaltomaista MS-tautia että primaaristi etenevää MS-tautia koskeneissa tutkimuksissa kaikki potilaat siirtyivät okrelitsumabihoitoon tutkimuksen avoimen jakson aikana. Vakavien infektioiden määrän havaittiin lisääntyneen aaltomaista MS-tautia sairastavilla potilailla 2. ja 3. hoitovuoden välillä, mutta ei sen jälkeisinä vuosina. Primaaristi etenevää MS-tautia sairastavilla potilailla ei havaittu tällaista lisääntymistä.

Hengitystieinfektiot

Hengitystieinfektioiden osuus oli suurempi okrelitsumabihoitoa saaneilla potilailla verrattuna interferonibeeta-1a- ja lumehoitoa saaneisiin potilaisiin. Aaltomaista MS-tautia koskeneissa tutkimuksissa ylähengitystieinfektioita esiintyi 39,9 %:lla okrelitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 33,2 %:lla interferonibeeta-1a:ta saaneista potilaista, ja alahengitystieinfektioita esiintyi 7,5 %:lla okrelitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 5,2 %:lla interferonibeeta-1a:ta saaneista potilaista.

Primaaristi etenevää MS-tautia koskeneessa tutkimuksessa ylähengitystieinfektioita esiintyi 48,8 %:lla okrelitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 42,7 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista, ja alahengitystieinfektioita esiintyi 9,9 %:lla okrelitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 9,2 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista. Okrelitsumabihoitoa saaneilla potilailla raportoidut hengitystieinfektiot olivat pääasiassa lieviä tai keskivaikeita (80–90 %).

Herpes

Aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloiduissa (aaltomainen MS-tauti) kliinisissä tutkimuksissa herpesinfektioita raportoitiin yleisemmin okrelitsumabihoitoa saaneilla potilailla kuin interferonibeeta-1a:ta saaneilla potilailla, mukaan lukien *herpes zoster* (2,1 % vs 1,0 %), *herpes simplex* (0,7 % vs 0,1 %), huuliherpes (3,0 % vs 2,2 %), sukupuolielinherpes (0,1 % vs 0 %) ja herpesvirusinfektio (0,1 % vs 0 %). Kaikki infektiot olivat lieviä tai keskivaikeita, yhtä kolmannen asteen tapahtumaa lukuun ottamatta, ja potilaat paranivat normaalin hoitokäytännön mukaisella hoidolla.

Lumekontrolloidussa (primaaristi etenevä MS-tauti) kliinisessä tutkimuksessa suurempi osa huuliherpesinfektioista (2,7 % vs 0,8 %) todettiin okrelitsumabihoitoryhmässä.

Laboratorioarvojen poikkeavuudet

Immunoglobuliinit

Okrelitsumabihoito pienensi tutkimusten kontrolloitujen jaksojen aikana immunoglobuliinien kokonaispitoisuutta siten, että IgM-pitoisuus pieneni voimakkaimmin. Tiedot kliinisistä tutkimuksista ovat osoittaneet yhteyden IgG:n (ja harvemmin IgM:n tai IgA:n) pitoisuuksien pienenemisen ja vakavien infektioiden välillä.

Lymfosyytit

Aaltomaisen MS-taudin yhteydessä lymfosyyttien vähenemistä viitevälin alarajan alapuolelle (< LLN) havaittiin 20,7 %:lla okrelitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 32,6 %:lla interferonibeeta-1a:ta saaneista potilaista. Primaaristi etenevän MS-taudin yhteydessä lymfosyyttien vähenemistä viitevälin alarajan alapuolelle (< LLN) havaittiin 26,3 %:lla okrelitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 11,7 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista.

Valtaosa raportoidusta lymfosyyttien vähenemisestä okrelitsumabihoitoa saaneilla potilailla oli vaikeusasteeltaan 1 (< LLN – 800 solua/mm³) ja 2 (500–800 solua/mm³). Okrelitsumabiryhmässä noin 1 %:lla potilaista oli 3. asteen lymfopenia (200–500 solua/mm³). Yhdelläkään potilaalla ei raportoitu 4. asteen lymfopeniaa (< 200 solua/mm³).

Okrelitsumabihoitoa saaneilla potilailla havaittiin vakavien infektioiden lisääntymistä sellaisten jaksojen aikana, jolloin lymfosyyttien kokonaismäärän väheneminen varmistui. Vakavia infektioita oli liian vähän, jotta siitä voitaisiin tehdä varmoja päätelmiä.

Neutrofiilit

Aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidulla (aaltomainen MS-tauti) hoitajaksolla neutrofiilien vähenemistä normaaliarvojen alarajan alapuolelle (< LLN) havaittiin 14,7 %:lla okrelitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 40,9 %:lla interferonibeeta-1a:ta saaneista potilaista. Lumekontrolloidussa (primaaristi etenevä MS-tauti) kliinisessä tutkimuksessa niiden okrelitsumabihoitoa saaneiden potilaiden osuus, joiden neutrofiilimäärä väheni, oli suurempi (12,9 %) kuin lumehoitoa saaneilla potilailla (10,0 %). Toisen tai vaikeampiasteisen neutropenian osuus oli suurempi okrelitsumabiryhmässä (4,3 %) kuin lumeryhmässä (1,3 %). Neljännen asteen neutropeniaa oli okrelitsumabiryhmässä noin 1 %:lla potilaista ja 0 %:lla lumeryhmässä.

Valtaosa neutrofiilimäärän vähenemisistä oli ohimenevää (havaittiin tietyllä okrelitsumabihoitoa saavalla potilaalla vain kerran) ja vaikeusasteeltaan 1 ($< \text{LLN} - 1500 \text{ solua/mm}^3$) tai 2 ($1000-1500 \text{ solua/mm}^3$). Kolmannen tai neljännen asteen neutropeniaa oli kaikkiaan noin 1 %:lla okrelitsumabiryhmän potilaista. Yksi potilas, jolla oli 3. asteen neutropenia ($500-1000 \text{ solua/mm}^3$) ja yksi potilas, jolla oli 4. asteen neutropenia ($< 500 \text{ solua/mm}^3$), tarvitsivat spesifistä hoitoa granulosityttejä stimuloivilla kasvutekijöillä, minkä jälkeen potilaat jatkoivat okrelitsumabihoitoa. Neutropenia voi ilmetä useita kuukausia okrelitsumabin annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Muuta

Yksi 2000 mg:n okrelitsumabiannoksen saanut potilas kuoli tuntemattomasta syystä kehittyneen tulehdusreaktio-oireyhtymän (SIRS) seurauksena 12 viikkoa viimeisestä infuusiosta tehdyn magneettikuvauksen jälkeen. Tulehdusreaktio-oireyhtymän kehittymiseen saattoi vaikuttaa anafylaktinen reaktio magneettikuvauksessa käytetylle gadoliniumia sisältäneelle varjoaineelle.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Hyväksytyä okrelitsumabiannosta suuremmista annoksista on vain vähän kliinistä kokemusta. Tähän mennessä suurin tutkittu annos MS-potilaille on 2000 mg annosteltuna kahtena 1000 mg:n infuusiona laskimoon kahden viikon välein (aaltomaista MS-tautia sairastavilla potilaille tehty vaiheen II annoshakututkimus) sekä 1200 mg annosteltuna injektiona ihon alle (vaiheen Ib annoshakututkimus). Haittavaikutukset sopivat kliinisissä pivotaalitutkimuksissa todettuun turvallisuusprofiiliin.

Yliannokseen ei ole spesifistä vasta-ainetta. Infuusio on keskeytettävä heti, ja potilasta on tarkkailtava infuusioon liittyvien reaktioiden havaitsemiseksi (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L04AG08.

Vaikutusmekanismi

Okrelitsumabi on yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettu humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, jonka vaikutus kohdistuu selektiivisesti CD20:ta ilmentäviin B-soluihin.

CD20 pinta-antigeeni esiintyy pre-B-solujen, kypsien ja B-muistisolujen pinnalla, mutta ei lymfoidisissa kantasoluissa tai plasmassoluissa.

Tarkkaa mekanismia, johon okrelitsumabin kliininen hoitovaikutus MS-taudissa perustuu, ei täysin tunneta, mutta sen oletetaan liittyvän CD20:ta ilmentävien B-solujen määrän ja toiminnan vähenemisestä aiheutuvaan immunomodulaatioon. Solun pintaan sitoutunut okrelitsumabi hävittää CD20:ta ilmentäviä B-soluja selektiivisesti vasta-aineriippuvaisen solujen fagosytoosin (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP), vasta-aineriippuvaisen soluvälitteisen solutuhon (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), komplementtivälitteisen solutuhon (complement-dependent cytotoxicity, CDC) ja ohjelmoidun solukuoleman välityksellä. B-solujen elpymiskyky ja aiempi

humoraalinen immuunivaste säilyvät. Myöskään luonnollinen immuniteetti ja T-solujen kokonaismäärä eivät muutu.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Okrelitsumabihoito aiheuttaa oletettuna farmakologisena vaikutuksena veressä nopean CD19-positiivisten B-solujen vähenemisen 14. hoidon jälkeiseen päivään mennessä (ensimmäinen arviointiajankohta). Tämä säilyi koko hoitajakson ajan. B-solumäärän laskentaan käytetään CD19-positiivisia B-soluja, sillä okrelitsumabi häiritsee määrittämisessä CD20-positiivisten B-solujen tunnistamista.

Vaiheen III tutkimuksissa enintään 5 %:lla potilaista todettiin okrelitsumabiannosten välillä vähintään yhden kerran B-solujen palautumista yli viitevälin alarajan [LLN] tai lähtötilanteen. B-solujen vähenemisen laajuus ja kesto oli ensisijaisesti etenevää MS-tautia ja MS-tautia koskeneissa tutkimuksissa yhdenmukainen.

Pisin seuranta-aika viimeisen infuusion jälkeen (vaiheen II tutkimus WA21493, N = 51) osoittaa, että mediaaniaika B-solujen palautumiseen (takaisin lähtötasolle tai viitevälin alarajalle sen mukaan, kumpi näistä tapahtui ensin) oli 72 viikkoa (vaihteluväli 27–175 viikkoa). B-solut olivat palautuneet viitevälin alarajalle tai lähtötilanteeseen 90 %:lla kaikista potilaista noin kahden ja puolen vuoden kuluessa viimeisen infuusion jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aaltomainen MS-tauti (RMS)

Okrelitsumabin tehoa ja turvallisuutta selvitettiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa (double-blind, double-dummy), aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (WA21092 ja WA21093), joiden tutkimusasetelma oli identtinen ja joissa mukana olleet potilaat sairastivat aaltomaista MS-tautityyppiä (McDonaldin vuoden 2010 kriteerien mukaisesti) ja heillä oli näyttöä taudin aktiivisuudesta kliinisten piirteiden tai kuvantamislöydösten perusteella viimeisen kahden vuoden aikana. Tiivistelmä tutkimusasetelmasta ja tutkimuksen potilasjoukon lähtötilanteen ominaisuuksista on esitetty taulukossa 3.

Demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaisuudet olivat tasapainossa kahden hoitoryhmän välillä. Okrelitsumabihoitoa saaville potilaille (ryhmä A) annettiin 600 mg kuuden kuukauden välein (ensimmäinen annos kahtena 300 mg:n infuusiona laskimoon kahden viikon välein, jonka jälkeen seuraavat annokset 600 mg:n kertainfuusiona laskimoon). Ryhmän B potilaat saivat 44 mikrog interferonibeeta-1a:ta injektiona ihon alle kolme kertaa viikossa.

Taulukko 3. Tutkimusasetelma sekä demografiset ja lähtötilanteen tiedot

	Tutkimus 1		Tutkimus 2	
Tutkimuksen nimi	WA21092 (OPERA I) (n = 821)		WA21093 (OPERA II) (n = 835)	
Tutkimusasetelma				
Tutkimuksen potilasjoukko	Aaltomaista (RMS) MS-tautia sairastavat potilaat			
Sairaushistoria seulonnassa	Vähintään kaksi pahenemisvaihetta edellisten kahden vuoden aikana tai yksi pahenemisvaihe edellisen vuoden aikana; EDSS* 0–5,5, raja-arvot mukaan lukien			
Tutkimuksen kesto	2 vuotta			
Hoitoryhmät	Ryhmä A: 600 mg okrelitsumabia Ryhmä B: 44 mikrog interferonibeeta-1a s.c. (IFN)			
Lähtötilanteen ominaisuudet	Okrelitsumabi 600 mg (n = 410)	IFN 44 mikrog (n = 411)	Okrelitsumabi 600 mg (n = 417)	IFN 44 mikrog (n = 418)
Keskimääräinen ikä (vuotta)	37,1	36,9	37,2	37,4
Iän vaihteluväli (vuotta) tutkimuksen sisäänottovaiheessa	18–56	18–55	18–55	18–55
Sukupuolijakauma (% miehiä/% naisia)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Sairauden kestoajan keskiarvo/mediaani diagnoosin jälkeen (vuotta)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Taudin kulkua muuntavilla lääkkeillä aiemmin hoitamattomia potilaita (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Keskimääräinen pahenemisvaiheiden määrä kuluneena vuonna	1,31	1,33	1,32	1,34
Niiden potilaiden osuus, joilla gadoliniumilla tehostuvia T1-muutoksia	42,5	38,1	39,0	41,4
Keskimääräiset EDSS-pisteet*	2,82	2,71	2,73	2,79

* Liikunta- ja toimintakyvyn heikentymistä osoittava pisteytys, Expanded Disability Status Scale

** Potilaat, jotka eivät olleet käyttäneet mitään taudinkulkua muuntavaa hoitoa 2 vuoden aikana ennen satunnaistamista.

Keskeiset kliiniset ja magneettikuvauksella todetut tehotulokset esitetään taulukossa 4 ja kuvassa 1.

Näiden tutkimusten tulokset osoittavat, että okrelitsumabi vähentää merkittävästi pahenemisvaiheita, magneettikuvauksella mitattavaa subkliinistä tautiaktiivisuutta ja taudin etenemistä verrattuna ihon alle annettuun 44 mikrog:n interferonibeeta-1a-hoitoon.

Taulukko 4. Tutkimusten WA21092 ja WA21093 keskeiset kliiniset ja magneettikuvaukseen liittyvät päätetapahtumat (aaltomainen MS-tauti)

Päätetapahtumat	Tutkimus 1: WA21092 (OPERA I)		Tutkimus 2: WA21093 (OPERA II)	
	Okrelitsumabi 600 mg (n = 410)	IFN 44 mikrog (n = 411)	Okrelitsumabi 600 mg (n = 417)	IFN 44 mikrog (n = 418)
Kliiniset päätetapahtumat				
Vuosittainen pahenemisvaiheiden määrä (ARR, ensisijainen päätetapahtuma)	0,156	0,292	0,155	0,290
Suhteellinen vähenemä	46 % (p < 0,0001)		47 % (p < 0,0001)	
Niiden potilaiden osuus, joilla oli 12 viikon vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen ³	9,8 % okrelitsumabi vs 15,2 % IFN			
Riskin alenema (yhdistetty analyysi ¹)	40 % (p = 0,0006) ⁷			
Riskin alenema (yksittäiset tutkimukset ²)	43 % (p = 0,0139) ⁷		37 % (p = 0,0169) ⁷	
Niiden potilaiden osuus, joilla oli 24 viikon vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen ³	7,6 % okrelitsumabi vs 12,0 % IFN			
Riskin alenema (yhdistetty analyysi ¹)	40 % (p = 0,0025) ⁷			
Riskin alenema (yksittäiset tutkimukset ²)	43 % (p = 0,0278) ⁷		37 % (p = 0,0370) ⁷	
Niiden potilaiden osuus, joilla oli vähintään 12 viikon vahvistettu toimintakyvyn parannus ⁴	20,7 % okrelitsumabi vs 15,6 % IFN			
Suhteellinen lisäys (yhdistetty analyysi ¹)	33 % (p = 0,0194)			
Suhteellinen lisäys (yksittäiset tutkimukset ²)	61 % (p = 0,0106)		14 % (p = 0,4019)	
Niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut pahenemisvaihetta hoitoviikkoon 96 mennessä ²	80,4 %	66,7 %	78,9 %	64,3 %
	(p < 0,0001)		(p < 0,0001)	
Niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut näyttöä taudin aktiivisuudesta (NEDA) ⁵	48 %	29 %	48 %	25 %
Suhteellinen lisäys ²	64 % (p < 0,0001)		89 % (p < 0,0001)	
Magneettikuvauksen (MKn) päätetapahtumat				
Gadoliniumilla tehostuvien T1-muutosten määrä (keskiarvo) magneettikuvauksetta kohden	0,016	0,286	0,021	0,416
Suhteellinen vähenemä	94 % (p < 0,0001)		95 % (p < 0,0001)	
Uusien ja/tai suurentuneiden T2-hyperintensiivisten muutosten määrä (keskiarvo) magneettikuvauksetta kohden	0,323	1,413	0,325	1,904
Suhteellinen vähenemä	77 % (p < 0,0001)		83 % (p < 0,0001)	

Päätetapahtumat	Tutkimus 1: WA21092 (OPERA I)		Tutkimus 2: WA21093 (OPERA II)	
	Okrelitsumabi 600 mg (n = 410)	IFN 44 mikrog (n = 411)	Okrelitsumabi 600 mg (n = 417)	IFN 44 mikrog (n = 418)
Aivojen tilavuuden prosentuaalinen muutos viikosta 24 viikkoon 96	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Aivojen tilavuuden menetyksen suhteellinen vähenemä	22,8 % (p = 0,0042) ⁶		14,9 % (p = 0,0900)	

¹ Tutkimusten 1 ja 2 prospektiivisesti yhdistetyt tiedot

² Ei-konfirmatorinen p-arvoanalyysi; ei osa ennalta määritelystä testaushierarkiaa

³ Vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen (Confirmed Disability Progression, CDP) määritelty EDSS-pisteiden (Expanded Disability Status Scale) $\geq 1,0$ pisteen suurenemiseksi lähtötilanteen pisteistä, jos potilaan lähtötilanteen pisteet ovat 5,5 tai vähemmän, tai $\geq 0,5$ pisteen suurenemiseksi, kun lähtötilanteen pisteet ovat $> 5,5$; Kaplan–Meierin estimaatit viikolla 96

⁴ Määritelty EDSS-pisteiden $\geq 1,0$ pisteen vähenemiseksi lähtötilanteesta, jos potilaan lähtötilanteen EDSS-pisteet ≥ 2 ja $\leq 5,5$, tai $\geq 0,5$ pisteen vähenemiseksi, kun lähtötilanteen pisteet ovat $> 5,5$. Potilaita, joiden lähtötilanteen pisteet olivat < 2 , ei otettu mukaan analyysiin.

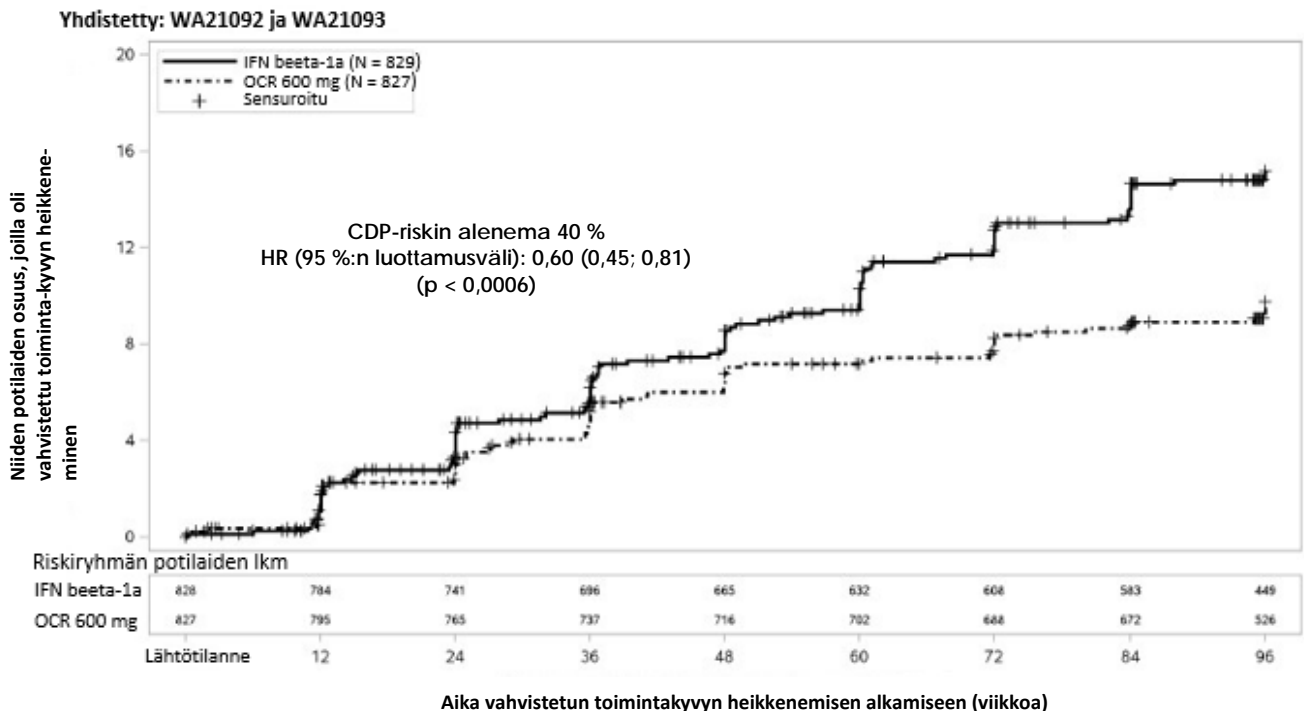
⁵ Tilanteeksi, jossa ei näy taudin aktiivisuudesta (NEDA), on määritelty tutkimussuunnitelmassa määriteltyjen pahenemisvaiheiden puuttuminen, ei merkkiä 12 viikon vahvistetusta toimintakyvyn heikkenemisestä eikä mitään MK:ssa todettua aktiivisuutta (joko gadoliniumilla tehostuvia T1-muutoksia tai uusia tai laajenevia T2-muutoksia) koko 96 viikon hoidon aikana. Koko hoitoaikkeen mukaiseen (ITT) potilasjoukkoon perustuvat eksploratiiviset tulokset.

⁶ Ei-konfirmatorinen p-arvo; hierarkkinen testaus lopetettu ennen päätetapahtuman saavuttamista.

⁷ Log-rank-testi

⁸ Varmistetut relapsit (joihin liittyy kliinisesti oleellinen EDSS-pisteiden muutos)

Kuva 1. Kaplan–Meier-kuvaaja ajankohtaan, jolloin todetaan toimintakyvyn heikkeneminen vähintään 12 viikon ajaksi ja jossa ensimmäinen havainto neurologisesta heikkenemisestä tehtiin kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana (tutkimusten WA21092 ja WA21093 yhdistetty hoitoaikkeen mukainen potilasjoukko)*



*Tutkimusten WA21092 ja WA21093 ennalta määritelty yhdistetty analyysi

Ennalta määritettyjen yhdistettyjen analyysien tulokset ajankohtaan, jolloin todetaan vähintään 12 viikkoa kestänyt vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen (riskin alenema okrelitsumabihoidossa 40 % verrattuna interferonibeeta-1a-hoitoon [$p = 0,0006$]) olivat erittäin yhdenmukaiset vähintään 24 viikon ajan kestäneen toimintakyvyn heikkenemisen tulosten kanssa (riskin alenema okrelitsumabihoidossa 40 % verrattuna interferonibeeta-1a-hoitoon, $p = 0,0025$).

Tutkimuksiin otettiin mukaan potilaita, joilla oli aktiivinen tauti. Potilaat eivät olleet aiemmin saaneet aktiivista hoitoa tai hoidon vaste oli ollut riittämätön kliinisten piirteiden tai kuvantamislöydösten perusteella. Analyysi potilasjoukoista, joissa taudin aktiivisuudessa oli lähtötilanteessa eroja, mukaan lukien aktiivinen tai erittäin aktiivinen tauti, osoitti okrelitsumabihoidon tehon vuosittaiseen pahenemisvaiheiden määrään ja 12 viikon vahvistettuun toimintakyvyn heikkenemiseen olevan yhdenmukainen koko potilasjoukossa.

Primaaristi etenevä MS-tauti

Okrelitsumabin tehoa ja turvallisuutta selvitettiin myös satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa potilailla, jotka sairastavat primaaristi etenevää MS-tautia (tutkimus WA25046), joka oli tärkeimpien sisäänottokriteerien perusteella varhaisvaiheessa, eli potilaan ikä oli 18–55 vuotta, EDSS-pisteet olivat seulonnassa 3,0–6,5 pistettä, taudin kesto MS-oireiden alusta oli alle 10 vuotta, jos potilaan EDSS-pisteet olivat seulonnassa $\leq 5,0$, tai alle 15 vuotta, jos potilaan EDSS-pisteet olivat seulonnassa $> 5,0$. Myös etenevässä MS-taudissa taudin aktiivisuudelle tyypillinen tulehdusaktiivisuus voi olla todettavissa kuvantamisella (eli Gd-tehosteiset T₁-muutokset ja/tai aktiiviset [uudet tai laajenevat] T₂-muutokset). Tulehdusaktiivisuus pitäisi varmistaa kaikilla potilailla magneettikuvauksella. Yli 55-vuotiaita potilaita ei tutkittu. Tutkimusasetelma ja tutkimuksen potilasjoukon lähtötilanteen ominaisuudet esitetään taulukossa 5.

Demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaisuudet olivat hyvin tasapainossa näiden kahden hoitoryhmän välillä. Pään magneettikuvauksessa todettiin joko Gd-tehosteisten T₁-muutosten tai T₂-muutosten perusteella tulehdusaktiivisuudelle tyypillisiä piirteitä.

Primaaristi etenevää MS-tautia koskeneessa vaiheen III tutkimuksessa potilaat saivat 600 mg:n okrelitsumabiannoksen kuuden kuukauden välein kahtena kahden viikon välein annettuna 300 mg:n infuusiona koko hoitajakson ajan. Aaltomaista MS-tautia sairastaville potilaille annettujen 600 mg:n infuusioiden ja ensisijaisesti etenevää MS-tautia sairastaville potilaille kahtena 300 mg:n infuusiona annetun hoidon farmakokineettiset/farmakodynaamiset profiilit olivat yhdenmukaiset. Infuusioreaktiot olivat infuusiota kohden myös samankaltaiset riippumatta siitä, annettiinkö 600 mg:n annos yhtenä 600 mg:n infuusiona vai kahtena 300 mg:n infuusiona kahden viikon välein (ks. kohdat 4.8 ja 5.2). Koska kahden 300 mg:n infuusion hoito-ohjelmassa annettiin kokonaisuudessaan enemmän infuusioita, infuusioreaktioiden kokonaismäärä oli kuitenkin suurempi. Näin ollen suositellaan, että 1. annoksen jälkeen okrelitsumabi annetaan 600 mg:n kertainfuusiona (ks. kohta 4.2) infuusioiden kokonaismäärän (sekä samanaikaisen altistuksen estohoitona annetulle metyyliiprednisolonille ja antihistamiinille) sekä niihin liittyvien infuusioreaktioiden vähentämiseksi.

Taulukko 5. Tutkimuksen WA25046 tutkimusasetelma sekä demografiset ja lähtötilanteen tiedot

Tutkimuksen nimi	Tutkimus WA25046 ORATORIO (n = 732)	
Tutkimusasetelma		
Tutkimuksen potilasjoukko	Primaaristi etenevää MS-tautia sairastavat potilaat	
Tutkimuksen kesto	Tapahtumaperusteinen (vähintään 120 viikkoa ja 253 vahvistettua toimintakyvyn heikkenemiseen liittyvää tapahtumaa) (Seuranta-ajan mediaani: okrelitsumabi 3,0 vuotta, lumehoito 2,8 vuotta)	
Sairaushistoria seulonnassa	Ikä 18–55 vuotta, EDSS-pisteet 3,0–6,5	
Hoitoryhmät	Ryhmä A: okrelitsumabi 600 mg Ryhmä B: lumehoito, satunnaistettu suhteessa 2:1	
Lähtötilanteen tiedot	Okrelitsumabi 600 mg (n = 488)	Lumehoito (n = 244)
Keskimääräinen ikä (vuotta)	44,7	44,4
Iän vaihteluväli (vuotta) tutkimuksen sisäänottovaiheessa	20–56	18–56
Sukupuolijakauma (% miehiä/% naisia)	51,4/48,6	49,2/50,8
Sairauden kestoajan keskiarvo/mediaani primaaristi etenevän MS-taudin diagnoosin jälkeen (vuotta)	2,9/1,6	2,8/1,3
Keskimääräiset EDSS-pisteet	4,7	4,7

Keskeiset kliiniset ja magneettikuvauksella todetut tehon tulokset esitetään taulukossa 6 ja kuvassa 2.

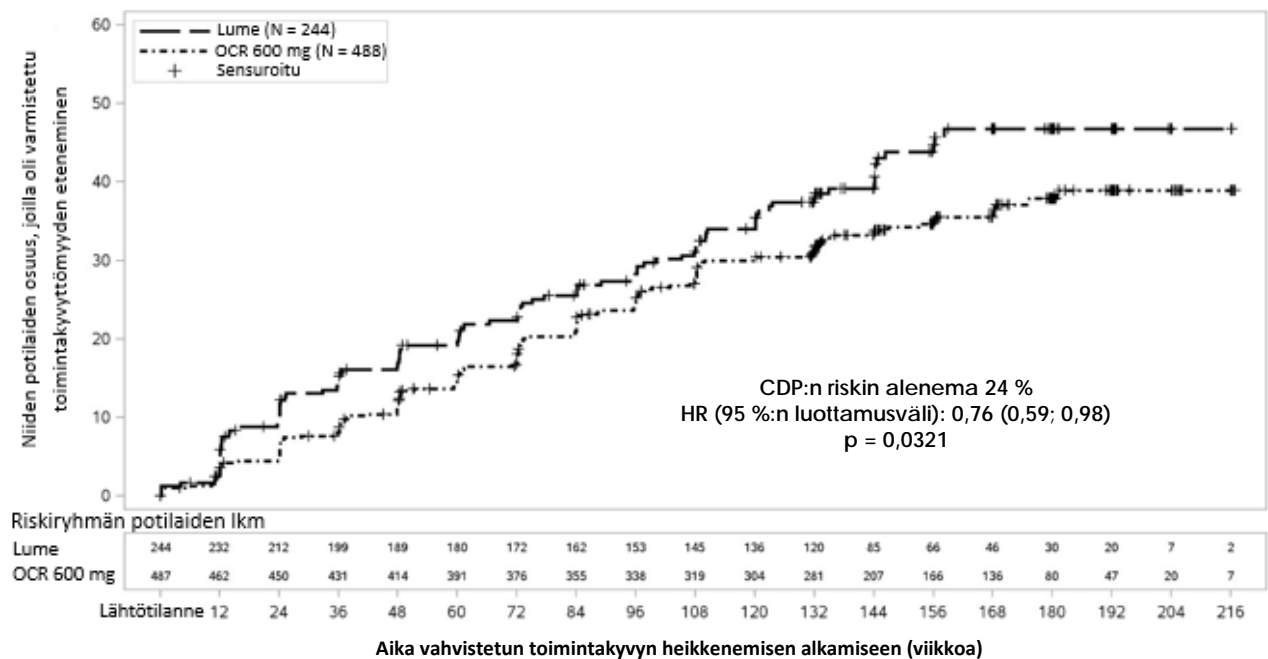
Tämän tutkimuksen tulokset osoittavat, että okrelitsumabi hidastaa taudin etenemistä ja vähentää kävelynopeuden hidastumista merkittävästi lumehoitoon verrattuna.

Taulukko 6. Tutkimuksen WA25046 (ensisijaisesti etenevä MS-tauti) keskeiset kliiniset ja magneettikuvauksen päätetapahtumat

Päätetapahtumat	Tutkimus 3	
	WA25046 (Oratorio)	
	Okrelitsumabi 600 mg (n = 488)	Lumehoito (n = 244)
Kliiniset päätetapahtumat		
Ensisijainen tehon päätetapahtuma Niiden potilaiden osuus, joilla oli 12 viikon vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen (ensisijainen päätetapahtuma) Riskin alenema	30,2 %	34,0 %
	24 % (p = 0,0321)	
Niiden potilaiden osuus, joilla oli 24 viikon vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen ¹ Riskin alenema	28,3 %	32,7 %
	25 % (p = 0,0365)	
Kävelynopeustestin (Timed 25-Foot Walk) prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 120 Kävelynopeuden hidastumisen suhteellinen vähenemä	38,9	55,1
	29,4 % (p = 0,0404)	
Magneettikuvauksen päätetapahtumat		
T2-hyperintensiivisten muutosten tilavuuden prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 120	-3,4	7,4
	(p < 0,0001)	
Aivojen tilavuuden prosentuaalinen muutos viikosta 24 viikkoon 120 Aivojen tilavuuden menetyksen suhteellinen vähenemä	-0,902	-1,093
	17,5 % (p = 0,0206)	

¹ Määritelty EDSS-pisteiden (Expanded Disability Status Scale) $\geq 1,0$ pisteen suurenemiseksi potilailla, joilla lähtötilanteen pisteet $\leq 5,5$ tai $\geq 0,5$ pisteen suurenemiseksi, kun lähtötilanteen pisteet ovat $> 5,5$; Kaplan–Meierin estimaatit viikolla 120

Kuva 2. Kaplan–Meier-kuvaaja* ajankohtaan, jolloin todetaan toimintakyvyn heikkeneminen vähintään 12 viikon ajaksi ja jossa ensimmäinen havainto neurologisesta heikkenemisestä tehtiin kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana (tutkimuksen WA25046 hoitoaikeen mukainen potilasjoukko)*



* Kaikkien tässä analyysissä mukana olevien potilaiden seuranta-aika oli vähintään 120 viikkoa. Ensisijainen analyysi perustuu kaikkiin kertyneisiin tapahtumiin.

Ennalta määritellyn, mutta tilastolliselta voimaltaan riittämättömän ensisijaisen päätetapahtuman alaryhmäanalyysi viittaa siihen, että nuoremmat potilaat tai potilaat, joilla oli lähtötilanteessa Gd-tehosteisia T₁-muutoksia, saavat hoidosta suuremman hyödyn kuin iäkkäämmät potilaat tai potilaat, joilla ei ole Gd-tehosteisia T₁-muutoksia (≤ 45 vuoden iässä: HR 0,64 [0,45, 0,92], > 45 vuoden iässä: HR 0,88 [0,62, 1,26]), joilla on Gd-tehosteisia T₁-muutoksia lähtötilanteessa (HR 0,65 [0,40–1,06]) tai joilla ei ole Gd-tehosteisia T₁-muutoksia lähtötilanteessa (HR 0,84 [0,62–1,13]). *Post-hoc*-analyysit viittasivat lisäksi siihen, että hoidon teho on parempi nuoremmilla potilailla, joilla on lähtötilanteessa Gd-tehosteisia T₁-muutoksia (≤ 45 vuoden iässä: HR 0,52 [0,27–1,00], ≤ 46 vuoden iässä [iän mediaani tutkimuksessa WA25046]; HR 0,48 [0,25–0,92], < 51 vuoden iässä: HR 0,53 [0,31–0,89]).

Jatketun kontrolloidun jakson (Extended Controlled Period, ECP) osalta, joka käsitti kaksoissokkoutetun hoitojakson ja noin 9 lisäkuukauden pituisen kontrolloidun seurantajakson ennen siirtymistä avoimeen jatkovaiheeseen (Open-Label Extension, OLE) tai tutkimushoidosta vetäytymiseen saakka, tehtiin *post-hoc*-analyysit. Niiden potilaiden osuus, joilla 24 viikon vahvistettua toimintakyvyn heikkenemistä (24-week Confirmed Disease Progression, 24W-CDP) osoittavat EDSS-pisteet olivat $\geq 7,0$ (EDSS 24W-CDP $\geq 7,0$, pyörätuolin tarpeeseen kuluva aika), oli lumeryhmässä 9,1 % verrattuna 4,8 %:iin okrelitsumabiryhmässä viikolla 144, mikä tarkoittaa 47 % riskin alenemista (HR 0,53, [0,31–0,92]) pyörätuolin tarpeeseen kuluvan ajan osalta jatkettua kontrolloidun jakson aikana. Nämä tulokset olivat luonteeltaan eksploratiivisia ja sisälsivät sokkouttamisen avaamisen jälkeiset tiedot, joten tuloksia pitää tulkita harkiten.

Lyhytkestoisempaa infuusiota koskeva alatutkimus

Lyhytkestoisemman, 2 tuntia kestäväen okrelitsumabi-infuusion turvallisuutta arvioitiin prospektiivisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä monikeskusalatutkimuksessa MA30143 (Ensemble) potilailla, joilla oli aaltomainen MS-tauti ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet muita taudinkulkua muuntavia lääkkeitä. Ensimmäinen annos

annettiin kahteen erilliseen infuusioon jaettuna: ensin 300 mg:n infuusio ja tästä kaksi viikkoa myöhemmin toinen 300 mg:n infuusio (yhteensä 600 mg). Potilaat satunnaistettiin toisesta annoksesta eteenpäin (annokset 2–6) suhteessa 1:1 joko tavanomaisen infuusion ryhmään tai lyhytkestoisemman infuusion ryhmään. Tavanomaisen infuusion ryhmässä okrelitsumabi-infuusiot annettiin noin 3,5 tunnin kestoisina 24 viikon välein ja lyhytkestoisemman infuusion ryhmässä noin 2 tunnin kestoisina 24 viikon välein. Satunnaistaminen stratifioitiin asuinalueen ja annoksen perusteella. Annoksena käytettiin sitä, johon potilaan ensimmäiseksi satunnaistettiin.

Ensisijainen päätapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joille ilmaantui infuusioreaktio ensimmäisen satunnaistetun infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa sen jälkeen. Ensisijainen analyysi tehtiin, kun 580 potilasta oli satunnaistettu. Niiden potilaiden osuus, joille ilmaantui infuusioreaktio ensimmäisen satunnaistetun infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa sen jälkeen, oli lyhytkestoisempien infuusioiden ryhmässä 24,6 % verrattuna 23,1 %:iin tavanomaisten infuusioiden ryhmässä. Stratifioitujen ryhmien ero oli samankaltainen. Valtaosa kaikkien satunnaistettujen annosten yhteydessä havatuista infuusioreaktioista oli lieviä tai keskivaikeita. Vain kaksi infuusioreaktiota oli vaikea-asteisia, ja kummassakin ryhmässä ilmeni yksi vaikea-asteinen infuusioreaktio. Hengenvaarallisia, kuolemaan johtaneita tai vakavia infuusioreaktioita ei esiintynyt.

Immunogeenisuus

MS-tutkimuksissa (WA21092, WA21093 ja WA25046) mukana olleilta potilailta testattiin useana ajankohtana (lähtötilanteessa ja kuuden kuukauden välein annetun hoidon jälkeen koko tutkimuksen keston ajan) vasta-aineet lääkevalmisteelle. Okrelitsumabihoitoa saaneista 1 311 potilaasta 12 potilasta (~1 %) kehitti vasta-aineita lääkettä kohtaan, ja näistä kahdella potilaalla oli neutraloivia vasta-aineita. Hoidosta aiheuttamien lääkevasta-aineiden vaikutusta turvallisuuteen ja tehoon ei voida arvioida, koska okrelitsumabihoitoon liittyneiden vasta-aineiden ilmaantuvuus on pieni.

Immunisaatio

Aaltomaista MS-tautia sairastavilla potilailla (N = 102) tehdyssä satunnaistetussa avoimessa tutkimuksessa niiden potilaiden prosenttiosuus, jotka saivat positiivisen vasteen tetanusrokotteeseen kahdeksan viikkoa rokotuksen jälkeen, oli okrelitsumabiryhmässä 23,9 % ja vertailuryhmässä 54,5 % (ei taudinkulkua muuntavaa hoitoa paitsi interferonibeeta). Antitetanustoksoidispesifisten vasta-ainetiitterien geometrinen keskiarvo viikolla kahdeksan oli okrelitsumabiryhmässä 3,74 IU/ml ja vertailuryhmässä 9,81 IU/ml. Positiivinen vaste vähintään viidelle PPV23-rokotteen sisältämälle serotyypille todettiin 71,6 %:lla potilaista okrelitsumabiryhmässä ja 100 %:lla potilaista vertailuryhmässä neljä viikkoa rokotuksen jälkeen. Okrelitsumabihoitoa saaneille potilaille neljä viikkoa PPV23-rokotuksen jälkeen annettu tehosterokotus (PCV13) ei lisännyt merkittävästi vastetta niille 12 serotyypille, jotka olivat samoja kuin PPV23-rokotteen. Potilaiden prosenttiosuus, joilla oli suojaava serologinen tiitteri viittä influenssakantaa vastaan, oli ennen rokotusta okrelitsumabiryhmässä 20,0–60,0 % ja vertailuryhmässä 16,7–43,8 %. Neljä viikkoa rokotuksen jälkeen prosenttiosuus oli okrelitsumabiryhmässä 55,6–80,0 % ja vertailuryhmässä 75,0–97,0 %. Ks. kohdat 4.4 ja 4.5.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset Ocrevus-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän MS-taudin hoidossa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Okrelitsumabin farmakokinetiikkaa MS-tutkimuksissa kuvasi kaksitilamalli, jossa puhdistuma on aikariippuvainen, ja jossa oli IgG1-monoklonaaliselle vasta-aineelle tyypilliset farmakokineettiset parametrit. Primaaristi etenevää MS-tautia koskeneen tutkimuksen kahden 300 mg:n annoksen ja aaltomaista MS-tautia koskeneen tutkimuksen yhden 600 mg:n annoksen kokonaisaltistus (AUC 24 viikon antovälin aikana) oli identtinen, mikä oli käytetyllä identtisellä annoksella oletettavissa.

Käyrän alle jäävä pinta-ala (AUC_τ) neljännen 600 mg:n okrelitsumabiannoksen jälkeen oli 3510 µg/ml•vrk, ja suurimman pitoisuuden (C_{max}) keskiarvo oli 212 µg/ml aaltomaisen MS-taudin yhteydessä (600 mg:n infuusio) ja 141 µg/ml primaaristi etenevän MS-taudin yhteydessä (300 mg:n infuusiot).

Imeytyminen

Okrelitsumabi annetaan infuusiona laskimoon.

Jakautuminen

Keskusjakautumistilavuuden populaatiofarmakokineettinen arvio oli 2,78 l. Perifeeriseksi tilavuudeksi arvioitiin 2,68 l, ja tilojen väliseksi puhdistumaksi arvioitiin 0,294 l/vrk.

Biotransformaatio

Okrelitsumabin metaboliaa ei ole tutkittu suoraan, sillä vasta-aineet puhdistuvat pääasiassa katabolian kautta (eli hajoavat peptideiksi ja aminohapoiksi).

Eliminaatio

Vakiopuhdistumaksi arvioitiin 0,17 l/vrk, ja alkuvaiheen aikariippuvaiseksi puhdistumaksi arvioitiin 0,0489 l/vrk, mikä väheni 33 viikon puoliintumisajan mukaan. Okrelitsumabin terminaalisen eliminaation puoliintumisaika oli 26 vuorokautta.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Okrelitsumabin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Iäkkäät

Okrelitsumabilla ei ole tehty erityisesti vähintään 55-vuotiaita potilaita koskevia farmakokineettisiä tutkimuksia, koska kliinistä kokemusta on vain vähän (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Varsinaisia farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty. Kliinisissä tutkimuksissa oli mukana lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita eikä okrelitsumabin farmakokinetiikassa havaittu tässä potilasryhmässä muutoksia. Keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja saatavissa.

Maksan vajaatoiminta

Varsinaisia farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty. Kliinisissä tutkimuksissa oli mukana lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita eikä farmakokinetiikassa havaittu tässä potilasryhmässä muutoksia. Keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja saatavissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä alkion ja sikiön kehitystä koskevien perinteisten ei-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Okrelitsumabilla ei ole tehty karsinogeenisuus- eikä mutageenisuustutkimuksia.

Kahdessa Cynomolgus-apinoilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa okrelitsumabin antoon tiineyspäivästä 20 vähintään synnytykseen saakka liittyi jälkeläisillä glomerulopatiaa, lymfoidisten follikkelien muodostumista luuytimeen, lymfoplasmasyyttistä munuaistulehdusta ja kivesten painon vähenemistä. Näissä tutkimuksissa emolle annetuista annoksista aiheutuneet suurimmat keskiarvopitoisuudet (C_{max}) seerumissa olivat 4,5–21-kertaisia kliinisessä käytössä oletettaviin pitoisuuksiin nähden.

Viiteen tapaukseen liittyi neonataalikuolleisuutta. Yhdessä tapauksessa kyse oli keskosuuteen liittyvästä heikkoudesta, mihin liittyi opportunistinen bakteeri-infektio, yhdessä tapauksessa emon aktiivisesta bakteeri-infektioista (mastiitti) aiheutui vastasyntyneelle jälkeläiselle pikkuaivojen infektiivinen meningoencefaliitti ja kolmessa tapauksessa havaittiin ikterusta ja maksavaurio, joiden epäiltiin olleen virusperäisiä, mahdollisesti polyoomaviruksen aiheuttamia. B-solujen puutos on saattanut vaikuttaa näihin viiteen varmistettuun tai epäiltyyn infektiin. Okrelitsumabilta altistuneiden emojen vastasyntyneillä jälkeläisillä havaittiin vähentyneitä B-solupopulaatioita heti syntymän jälkeen. Maidossa havaittiin imetyksen aikana mitattavia okrelitsumabipitoisuuksia (noin 0,2 % vakaan tilan pienimmistä pitoisuuksista seerumissa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaatitrihydraatti (E 262)
Väkevä etikkahappo
Trehaloosidihydraatti
Polysorbaatti 20 (E 432)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei tule sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pulllo

2 vuotta

Laimennettu laskimoon annettava infuusioliuos

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen 8 tuntia huoneenlämmössä.

Mikrobiologisesta näkökulmasta käyttövalmis infuusioliuos tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen 8 tuntia huoneenlämmössä, ellei valmistetta ole laimennettu valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Jos laskimoon annettavaa infuusiota ei voida antaa loppuun samana päivänä, käyttämättä jäävä liuos on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektio pullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10 ml konsentraattia injektiopullossa (väritöntä tyyppin I lasia).
Pakkauskoot 1 tai 2 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laimennusohjeet

Terveydenhuollon ammattilaisen pitää valmistaa valmiste käyttökuntoon aseptista tekniikkaa noudattaen. Älä ravista injektiopulloa. Laimennetun infuusioliuoksen valmistuksessa tulee käyttää steriiliä neulaa ja ruiskua.

Valmiste on tarkoitettu yhteen käyttökertaan.

Älä käytä konsentraattia, jos sen väri on muuttunut tai jos konsentraatissa on vierashiukkasia (ks. kohta 3).

Lääkevalmiste on laimennettava ennen antoa. Laskimoon annettavat liuokset valmistetaan laimentamalla konsentraatti infuusiopussiin, joka sisältää isotonista 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta (300 mg/250 ml tai 600 mg/500 ml) lopulliseen okrelitsumabipitoisuuteen noin 1,2 mg/ml.

Tämän lääkevalmisteen ja polyvinyylidikloridista (PVC) tai polyolefiinista (PO) valmistettujen infuusiopussien ja laskimonsisäiseen antoon tarkoitettujen antolaitteiden välillä ei ole havaittu yhteensopimattomuuksia.

Laimennettu infuusioliuos on annettava infuusiövälineistöllä, jossa on 0,2 mikronin tai 0,22 mikronin letkunsisäinen suodatin.

Infuusiopussin sisällön pitää olla huoneenlämpöistä ennen laskimoon annettavan infuusion aloittamista.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8. tammikuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21. syyskuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ocrevus 920 mg injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 920 mg okrelitsumabia 23 ml:ssa (40 mg/ml).

Okrelitsumabi on kiinanhamsterin munasarjasoluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettu humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, ja väritön tai vaaleanruskehtava liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ocrevus on tarkoitettu aaltomaisen MS-taudin (RMS) hoitoon aikuispotilaille, joilla on kliinisten piirteiden tai kuvantamislöydösten perusteella määriteltyä MS-taudin aktiivisuutta (ks. kohta 5.1).

Ocrevus on tarkoitettu varhaisvaiheen primaaristi etenevän MS-taudin (PPMS) hoitoon aikuispotilaille määriteltynä taudin keston ja toimintakyvyn sekä tulehdusaktiivisuudelle tyypillisten kuvantamislöydösten perusteella (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito aloitetaan ja toteutetaan neurologisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa. Ensimmäisellä antokerralla edellytetään asianmukaista kliinistä tarkkailua yksikössä, jossa on tarvittavat valmiudet vaikeiden haittavaikutusten, kuten vaikea-asteisten injektioireaktioiden, yliherkkyyden ja/tai anafylaktisten reaktioiden hoitamiseen (ks. kohta 4.4).

Esilääkitys injektioireaktioiden varalta

Potilaalle on annettava seuraavat kaksi esilääkitystä juuri ennen jokaista okrelitsumabi-injektiota vähentämään paikallisten ja systeemisten injektioireaktioiden riskiä:

- 20 mg deksametasonia suun kautta (tai vastaavaa)
- antihistamiinia suun kautta (esim. desloratadiinia tai vastaavaa).

Esilääkitykseksi voidaan lisäksi harkita jotakin kuumetta alentavaa lääkettä (esim. parasetamolia) juuri ennen jokaisen injektion antoa.

Annostus

Suosittelun annos on 920 mg kuuden kuukauden välein.

Alkuannosta tai seuraavia annoksia ei tarvitse jakaa erillisiin injektioihin.

Okrelitsumabiannosten välisen ajan pitää olla aina vähintään viisi kuukautta.

Injisoinnin tai hoidon lopettaminen injektioireaktion yhteydessä

Henkeä uhkaavat injektioireaktiot

Jos henkeä uhkaavan injektioireaktion oireita ilmenee, injektion antaminen on lopetettava välittömästi ja potilaalle on annettava asianmukaista hoitoa. Näiden potilaiden hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.3).

Vaikea-asteiset injektioireaktiot

Jos potilaalle ilmaantuu vaikea-asteinen injektioireaktio, injektion antaminen on keskeytettävä välittömästi ja potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa. Injektio voidaan antaa loppuun vasta, kun kaikki oireet ovat hävinneet (ks. kohta 4.4).

Annosten viivästyminen tai antamatta jääminen

Jos injektio jää antamatta, se on annettava mahdollisimman pian. Älä odota seuraavaa suunniteltua antoajankohtaa. Annosten välisen ajan tulisi olla kuusi kuukautta, kuitenkin vähintään viisi kuukautta.

Erityispotilasryhmät

Yli 55-vuotiaat aikuiset

Laskimoon annettavasta okrelitsumabista saatavissa olevien rajallisten tietojen perusteella (ks. kohdat 5.1 ja 5.2) yli 55-vuotiaiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Käynnissä oleviin kliinisiin tutkimuksiin mukaan otetut potilaat jatkavat 55 vuotta täytettyään okrelitsumabihoitoa laskimoon annettavin 600 mg:n annoksin kuuden kuukauden välein. Ihon alle annettavaa okrelitsumabia ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Okrelitsumabin turvallisuutta ja tehoa ei ole virallisesti tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Kliinisissä tutkimuksissa oli mukana lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole kokemusta. Okrelitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, ja se poistuu elimistöstä kataboloitumalla (eli hajoamalla peptideiksi ja aminohapoiksi), joten annoksen säätäminen ei oletettavasti ole munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille tarpeen (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Okrelitsumabin turvallisuutta ja tehoa ei ole virallisesti tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Kliinisissä tutkimuksissa oli mukana lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole kokemusta. Okrelitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, ja se poistuu elimistöstä kataboloitumalla (ei niinkään maksan kautta metaboloitumalla), joten annoksen säätäminen ei oletettavasti ole maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille tarpeen (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Okrelitsumabin turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ocrevus 920 mg injektioneste, liuos ei ole tarkoitettu annettavaksi laskimoon. Sitä pitää aina antaa injektiona ihon alle terveydenhuollon ammattilaisen toimesta.

On tärkeää varmistaa valmisteen etiketistä, että potilaalle annetaan lääkemääräyksen mukaista oikeaa lääkemuotoa oikean antoreitin kautta (laskimoon tai ihon alle).

Potilaan hoito voidaan aloittaa laskimoon annettavalla tai ihon alle annettavalla okrelitsumabilla. Okrelitsumabia laskimoon annettavana hoitona parhaillaan saavien potilaiden hoitoa voidaan jatkaa laskimoon annettavalla okrelitsumabilla tai heille voidaan vaihtaa ihon alle annettava Ocrevus 920 mg injektioneste -valmiste.

920 mg:n annos annetaan noin 10 minuutin kestoisena injektiona vatsan ihon alle. Ihonalaiseen antoon tarkoitettujen infuusiovälineiden (esim. siipi-/perhosneula) käyttöä suositellaan. Ihonalaiseen antoon tarkoitettuihin infuusiovälineisiin jäävää jäännöstilavuutta ei saa antaa potilaalle.

Injektio pitää antaa vatsan alueelle vähintään 5 cm:n etäisyydelle navasta. Injektioita ei saa koskaan antaa ihoalueille, joilla on punoitusta, mustelma, aristusta tai kovettuma, eikä alueille, joilla on luomia tai arpia.

Ocrevus injektioneste annostellaan aina terveydenhuollon ammattilaisen toimesta. Aloitusannoksen yhteydessä suositellaan potilaan seuranta vähintään yhden tunnin ajan injektion jälkeen. Hoitopaikassa pitää olla tarvittavat valmiudet vaikeiden haittavaikutusten, kuten injektioireaktioiden hoitamiseen. Seuraavien annosten yhteydessä injektion jälkeinen seurannan tarve perustuu hoitavan lääkärin harkintaan (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmisteen käyttö- ja käsittelyohjeet ennen lääkkeen antoa, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Parhaillaan sairastettava aktiivinen infektio (ks. kohta 4.4).
- Potilaalla oleva vaikea-asteinen immuunipuutostila (ks. kohta 4.4).
- Tiedossa oleva aktiivinen syöpä (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi annetun lääkevalmisteen nimi ja eränumero pitää kirjata selkeästi.

Injektioireaktiot

Ihon alle annettavaan okrelitsumabihoitoon liittyy injektioireaktioita, jotka saattavat olla yhteydessä sytokiinien vapautumiseen ja/tai muihin kemiallisiin välittäjäaineisiin. Lääkärin pitää kertoa potilaalle, että injektioireaktioita voi ilmetä injektion annon aikana tai sen jälkeen 24 tunnin kuluessa. Injektioireaktioiden oireita on raportoitu yleisemmin ensimmäisen injektion yhteydessä. Injektioireaktiot voivat olla paikallisia tai systeemisiä injektioireaktioita. Pistoskohdan paikallisten injektioireaktioiden yleisiä oireita ovat eryteema, kipu, turvotus ja kutina. Systeemisten injektioireaktioiden yleisiä oireita ovat päänsärky ja pahoinvointi (ks. kohta 4.8).

Potilaille pitää antaa esilääkitys juuri ennen injektiota injektioireaktioiden riskin vähentämiseksi (ks. kohta 4.2). Potilaita pitää tarkkailla ensimmäisen lääkevalmisteannoksen jälkeen vähintään tunnin ajan vaikea-asteisen injektioireaktion oireiden havaitsemiseksi. Ensimmäistä lääkevalmisteannosta annettaessa on oltava saatavilla asianmukaiset edellytykset vaikea-asteisten injektioireaktioiden, yliherkkyysreaktioiden ja/tai anafylaktisten reaktioiden hoitoon. Seuraavien annosten yhteydessä soveltuva hoitopaikka (esim. klinikka tai koti) ja seuranta injektion jälkeen perustuvat hoitavan lääkärin harkintaan. Jos injektioireaktioita ilmaantuu, ne voidaan hoitaa oireenmukaisella hoidolla.

Henkeä uhkaavan injektioireaktion oireiden ilmetessä injektion antaminen pitää lopettaa välittömästi ja potilaalle pitää antaa asianmukaista hoitoa. Näiden potilaiden okrelitsumabihoito on lopetettava pysyvästi. Jos potilaalle ilmaantuu vaikea-asteinen injektioireaktio, injektion antaminen pitää

keskeyttää välittömästi ja potilaalle pitää antaa oireenmukaista hoitoa. Injektio voidaan antaa loppuun vasta, kun kaikki oireet ovat hävinneet.

Laskimoon annettavaan okrelitsumabihoitoon liittyy infuusioreaktioita, jotka saattavat olla yhteydessä sytokiinien vapautumiseen ja/tai muihin kemiallisiin välittäjäaineisiin. Infuusioreaktiot saattavat ilmetä kutinana, ihottumana, urtikariana, eryteemana, kurkun ärsytyksenä, suunielun kipuna, hengenahdistuksena, nielun tai kurkunpään turvotuksena, kaulan ja kasvojen punoituksena, hypotensiona, kuumeena, uupumuksena, päänsärkynä, heitehuimauksena, pahoinvointina, takykardiana ja anafylaksiana. Laskimoon annettavan okrelitsumabin käytössä on raportoitu vakavia infuusioreaktioita, joista osa on vaatinut sairaalahoitoa.

Yliherkkyyttä saattaa olla mahdotonta erottaa kliinisesti injektioireaktiosta tai infuusioreaktiosta oireiden perusteella. Jos yliherkkyydsreaktiota epäillään, injektion antaminen on lopetettava välittömästi pysyvästi (ks. jäljempänä Yliherkkyydsreaktiot).

Yliherkkyydsreaktiot

Yliherkkyydsreaktioita (akuutti allerginen reaktio lääkevalmisteelle) voi myös ilmetä. Tyypin 1 (IgE-välitteiset) akuutit yliherkkyydsreaktiot eivät välttämättä ole kliinisesti erotettavissa injektioireaktioista.

Yliherkkyydsreaktio voi ilmaantua minkä tahansa antokerran yhteydessä, mutta tyypillisesti niitä ei esiinny ensimmäisellä antokerralla. Seuraavilla antokerroilla aiempaa vaikeampiasteisten tai uudenlaisten vaikeiden oireiden ilmaantuessa on syytä huomioida yliherkkyydsreaktion mahdollisuus. Potilasta, jolla tiedetään olevan IgE-välitteinen yliherkkyyds okrelitsumabille tai jollekin apuaineelle, ei saa hoitaa (ks. kohta 4.3).

Infektiot

Jos potilaalla on aktiivinen infektio, okrelitsumabin antamista pitää siirtää myöhemmäksi, kunnes infektio on parantunut.

Potilaan immuniteetin tila suositellaan varmistamaan ennen infuusion antoa potilaalle, koska valmistetta ei tule antaa potilaille, joilla on vaikea-asteinen immuunipuutostila (esim. lymfopenia, neutropenia, hypogammaglobulinemia) (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Niiden potilaiden kokonaisuus, joilla oli jokin vakava infektio, oli laskimoon annettavalla okrelitsumabilla tehdyissä tutkimuksissa samankaltainen kuin verrokeilla (ks. kohta 4.8). Hengenvaarallisten (4. asteen) ja kuolemaan johtavien (5. asteen) infektioiden esiintyvyys oli kaikissa hoitoryhmissä pieni, mutta primaaristi etenevää MS-tautia sairastavilla potilailla hengenvaaralliset ja kuolemaan johtaneet infektiot olivat yleisempiä laskimoon annettavaa okrelitsumabihoitoa saaneilla kuin lumehoitoa saaneilla potilailla (hengenvaaralliset: 1,6 % [laskimoon annettava Ocrevus-hoito] vs 0,4 % [lumehoito], ja kuolemaan johtaneet: 0,6 % [laskimoon annettava Ocrevus-hoito] vs 0 % [lumehoito]). Kaikki hengenvaaralliset infektiot paranivat ilman okrelitsumabihoidon lopettamista.

Primaaristi etenevää MS-tautia sairastavilla potilailla, joilla on nielemisvaikeuksia, on tavanomaista suurempi aspiraatiopneumonian riski. Näillä potilailla okrelitsumabihoito saattaa entisestään lisätä vaikea-asteisen pneumonian riskiä. Lääkärin pitää ryhtyä nopeasti toimenpiteisiin, jos potilaalla on pneumonia.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

Progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian aiheuttavaa JC-virusinfektiota on havaittu hyvin harvoin anti-CD20-vasta-aineilla, mukaan lukien okrelitsumabilla, hoidetuilla potilailla. Infektioon on tällöin liittynyt useimmiten riskitekijöitä (potilasryhmä, esim. lymfopenia, korkea ikä, usean immunosuppressiivisen lääkkeen käyttö).

Lääkärin pitää tarkkailla PML:n varhaisvaiheen oireita ja löydöksiä, joita voivat olla uudenlaisten neurologisten oireiden ilmaantuminen tai aiempien löydösten ilmaantuminen tai paheneminen, sillä ne voivat olla samankaltaisia kuin MS-taudissa.

Jos PML:a epäillään, okrelitsumabihoito pitää keskeyttää. Tutkimuksia, kuten magneettikuvaus (MK) mieluiten varjoainetehosteisena (vertailu ennen hoitoa tehtyyn MK:n), JCV-DNA-määritys aivo-selkäydinnesteestä sekä toistuvat neurologiset tutkimukset, on harkittava. Jos PML varmistuu, hoito on lopetettava pysyvästi.

B-hepatiitin uudelleen aktivoituminen

Anti-CD20-vasta-aineilla hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleen aktivoitumista, mikä on johtanut joissain tapauksissa fulminantin hepatiitin kehittymiseen, maksan vajaatoimintaan ja kuolemaan.

Kaikille potilaille pitää ennen hoidon aloittamista tehdä HBV-seulonta paikallisten ohjeistojen mukaisesti. Aktiivista HBV-infektiota (eli aktiivinen infektio varmistunut positiivisilla HBsAg- ja anti-HB-testituloksilla) sairastaville potilaille ei pitäisi antaa okrelitsumabihoitoa (ks. kohta 4.3). Jos potilaan serologinen testituloks on positiivinen ([eli negatiivinen HbsAg ja positiivinen HB-c-antigeeni (HbcAB +)]; HBV:n kantaja [pinta-antigeenipositiivinen, HbsAg+]), maksatautien erikoislääkärinä pitää konsultoida ennen hoidon aloittamista, ja potilasta pitää seurata ja hoitaa paikallisten hoitokäytäntöjen mukaisesti B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisen estämiseksi.

Viivästynyt neutropenia

Viivästyneesti ilmenevää neutropeniaa on raportoitu aikaisintaan 4 viikkoa viimeisimmän laskimoon annetun okrelitsumabi-infuusion jälkeen (ks. kohta 4.8). Vaikka jotkut tapaukset olivat vaikeusasteen 3. tai 4. tapauksia, oli valtaosa tapauksista vaikeusasteen 1. tai 2. asteen tapauksia. Jos potilaalla on infektion oireita ja löydöksiä, veren neutrofiilimäärä suositellaan määrittämään.

Syövät

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu syöpien (mukaan lukien rintasyöpien) määrän lisääntymistä laskimoon annettavaa okrelitsumabihoitoa saaneilla potilailla vertailuryhmään verrattuna. Esiintyvyys oli MS-potilaiden oletetun taustaesiintyvyyden mukainen. Jos potilaalla tiedetään olevan aktiivinen syöpä, okrelitsumabihoitoa ei saa antaa (ks. kohta 4.3). Jos potilaalla tiedetään olevan syöpien riskitekijöitä tai potilaan sairastaman syövän uusiutumista seurataan aktiivisesti, potilaan hoidon yksilölliset hyödyt ja riskit pitää arvioida. Potilaan pitää noudattaa tavanomaisia paikallisia suosituksia rintasyöpäseulonnoista.

Laskimoon annettavaa okrelitsumabia koskeneiden kliinisten tutkimusten kontrolloidun aikajakson aikana ei-melanooma-tyyppisten ihosyöpien ilmaantuvuus oli matala eikä hoitoryhmien välillä ollut epätasapainoa. Tyvisolusyövän ilmaantuvuuden havaittiin lisääntyvän 3. ja 4. hoitovuoden välillä, mutta tällaista ei havaittu enää myöhempinä vuosina. Esiintyvyys oli kuitenkin MS-potilaiden oletetun taustaesiintyvyyden mukainen.

Vaikea-asteisesti immuunipuutteisten potilaiden hoito

Vaikea-asteisesti immuunipuutteisia potilaita ei saa hoitaa ennen kuin immuunipuutostila korjautuu (ks. kohta 4.3).

Okrelitsumabin käyttö muiden autoimmuunisairauksien yhteydessä samanaikaisesti käytettävien immunosuppressiivisten lääkkeiden (esim. pitkäaikaisesti käytettävien kortikosteroidien, ei-biologisten ja biologisten taudinkulkua muuntavien reumalääkkeiden [DMARD], mykofenolaattimofetiilin, syklofosamidin, atsatiopriinin) kanssa lisäsi vakavia infektioita, mukaan lukien opportunisti-infektioita. Infektioita olivat epätyypillinen keuhkokuume ja *pneumocystis jirovecin* aiheuttama keuhkokuume, vesirokkoviruksen aiheuttama keuhkokuume, tuberkuloosi ja histoplasmoosi näihin

kuitenkaan rajoittumatta. Jotkut näistä infektioista johtivat harvinaisissa tapauksissa potilaan kuolemaan. Lisäanalyysissa todettiin seuraavien tekijöiden liittyvän vakavien infektioiden riskiin: MS-taudin hoitoon suositeltua suuremmat okrelitsumabiannokset, muut samanaikaiset sairaudet ja immunosuppressiivisten lääkkeiden/kortikosteroidien pitkäaikaiskäyttö.

Muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä okrelitsumabin kanssa ei suositella, lukuun ottamatta pahenemisvaiheiden oireenmukaiseen hoitoon käytettäviä kortikosteroideja. Tiedot siitä, liittyykö kliinisessä hoidossa pahenemisvaiheiden samanaikaiseen oireenmukaiseen steroidihoitoon lisääntynyt infektioriski, ovat suppeita. Laskimoon annettavalla okrelitsumabilla tehdyissä MS-tautia koskevissa pivotaalitutkimuksissa pahenemisvaiheiden kortikosteroidihoitoon ei liittynyt vakavien infektioiden riskin lisääntymistä.

Kun okrelitsumabihoito aloitetaan immunosuppressiivisen hoidon jälkeen tai kun immunosuppressiivista hoitoa aloitetaan okrelitsumabihoidon jälkeen, on otettava huomioon päällekkäisten farmakodynaamisten vaikutusten mahdollisuus (ks. kohta 5.1). Okrelitsumabin määräämisessä on oltava varovainen ja huomioitava muiden taudinkulkua muuntavien MS-lääkkeiden farmakodynamiikka.

Rokotukset

Eläviä tai heikennettyjä eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla annettujen rokotusten turvallisuutta hoidon jälkeen ei ole tutkittu, joten rokotuksia eläviä tai heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla ei suositella hoidon aikana eikä ennen kuin B-solut ovat palautuneet. Kliinisissä tutkimuksissa ajan mediaani B-solujen palautumiseen oli 72 viikkoa (ks. kohta 5.1).

Satunnaistetussa avoimessa tutkimuksessa aaltomaista MS-tautia sairastavia laskimoon annettavalla okrelitsumabilla hoitoa saaneita potilaita rokotettiin seuraavilla rokotteilla: tetanustoksoidi, 23-valenttinen pneumokokkipolysakkaridi (PPV23) ilman tehosteannosta tai tehosteannoksen kanssa, KLH (keyhole limpet hemocyanin) -neoantigeeni ja kausi-influenssarokote. Potilaat saivat humoraalisen, tosin alentuneen vasteen rokotteille (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Okrelitsumabihoitoa saavien potilaiden kausi-influenssarokotukseen suositellaan käyttämään inaktivoitua virusta sisältävää rokotetta.

Lääkärin pitää tarkistaa potilaan rokotustilanne, kun potilaalle harkitaan okrelitsumabihoitoa. Jos potilas tarvitsee rokotuksia, ne pitää antaa viimeistään 6 viikkoa ennen okrelitsumabihoidon aloittamista.

Sikiöaikainen altistuminen okrelitsumabilille sekä vastasyntyneiden ja imeväisikäisten rokottaminen eläviä tai heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla

Okrelitsumabilille raskauden aikana altistuneen äidin imeväisikäisellä lapsella saattaa olla B-solupuutos. Tästä syystä rokottamista eläviä tai heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla suositellaan siirtämään siihen asti, kunnes B-solumäärä on korjautunut normaaliksi. Vastasyntyneiltä ja imeväisikäisiltä suositellaan tämän vuoksi mittaamaan CD19-positiivisten B-solujen määrä ennen rokotuksen antamista.

Kaikki muut kuin eläviä tai heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältävät rokotteet suositellaan antamaan paikallisen rokotusohjelman mukaisesti. Rokotteista saadun vasta-ainetiitterin mittaamista pitää harkita, jotta voidaan tarkistaa, onko henkilö saanut suojaavan immuunivasteen, sillä rokotuksen teho saattaa olla tavanomaista heikompi.

Rokotuksen turvallisuudesta ja ajoituksesta pitää keskustella lasta hoitavan lääkärin kanssa (ks. kohta 4.6).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, koska yhteisvaikutuksia sytokromi P450 -entsyymien, muiden metaboloivien entsyymien tai kuljettajaproteiinien kanssa ei oletettavasti esiinny.

Rokotukset

Eläviä tai heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla annettujen rokotusten turvallisuutta okrelitsumabihoidon jälkeen ei ole tutkittu.

Seuraavien rokotteiden vaikutuksista laskimoon annettavaa okrelitsumabihoitoa saavilla potilailla on olemassa tietoa: tetanustoksoidi-, 23-valenttinen pneumokokkipolysakkaridi- (PPV23), KLH (keyhole limpet hemocyanin) -neoantigeenia sisältävä rokote ja kausi-influenssarokote (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Laskimoon annettavalla okrelitsumabilla kahden vuoden ajan annetun hoidon jälkeen niiden potilaiden osuus, joiden vasta-ainetiitteri *S. pneumoniae* -bakteeria, sikotautia, vihurikokkoa ja vesirokkoa vastaan oli positiivinen, oli yleisesti samankaltainen kuin lähtötilanteessa.

Immunosuppressiiviset lääkkeet

Muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttöä samanaikaisesti okrelitsumabihoidon kanssa ei suositella, lukuun ottamatta pahenemisvaiheiden oireenmukaiseen hoitoon käytettäviä kortikosteroideja (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä ehkäisyä okrelitsumabihoidon aikana ja 12 kuukauden ajan viimeisen okrelitsumabiannoksen jälkeen.

Raskaus

Okrelitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Okrelitsumabi on immunoglobuliini G (IgG). IgG:n tiedetään läpäisevän istukkaesteen. Okrelitsumabille sikiöaikana altistuneiden vastasyntyneiden tai imeväisikäisten rokotus eläviä tai heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla pitää harkita siirrettäväksi myöhemmäksi. Okrelitsumabille kohdussa altistuneista vastasyntyneistä ja imeväisikäisistä ei ole kerätty B-solumäärää koskevia tietoja, joten vastasyntyneen ja imeväisen B-solupuutoksen mahdollista kestoaikaa ei tiedetä (ks. kohta 4.4).

Muilla anti-CD20-vasta-aineille raskauden aikana altistuneille äideille syntyneillä lapsilla on raportoitu ohimenevää perifeeristä B-solupuutosta ja lymfopeniaa. Myös eläimillä tehdyissä tutkimuksissa havaittiin *in utero* B-solupuutosta.

Eläinkokeet (alkio- ja sikiötoksisuus) eivät osoittaneet teratogeenisiä vaikutuksia. Pre- ja postnataalista kehitystä koskevissa tutkimuksissa havaittiin lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Okrelitsumabin käyttöä tulee välttää raskauden aikana elleivät mahdolliset hyödyt äidille ole sikiölle mahdollisesti aiheutuvia riskejä suuremmat.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö okrelitsumabi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Käytettävissä olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot eläinkokeista ovat osoittaneet, että okrelitsumabi erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imetys suositellaan lopettamaan hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Okrelitsumabille altistuneilla Cynomolgus-apinauroksilla ja -naarilla tehtyjen hedelmällisyyttä koskevien prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen haittaan ihmisille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ocrevus-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tärkeimmät ja yleisimmät raportoidut haittavaikutukset olivat infuusioreaktiot (34,3 %:lla aaltomaista MS-tautia sairastavista ja 40,1 %:lla primaaristi etenevää MS-tautia sairastavista) ja infektiot (58,5 %:lla aaltomaista MS-tautia sairastavista ja 72,2 %:lla primaaristi etenevää MS-tautia sairastavista) (ks. kohta 4.4).

Ocrevus injektionesteen turvallisuusprofiilin havaittiin olleen yhdenmukainen laskimoon annettavan okrelitsumabin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa (taulukko 1 jäljempänä), lukuun ottamatta hyvin yleisenä haittavaikutuksena havaittuja injektioreaktioita.

Haittavaikutustaulukko

Laskimoon annettavaa okrelitsumabia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa raportoidut ja spontaaniraportointiin perustuvat haittavaikutukset luetellaan jäljempänä taulukossa 1. Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja esiintyvyyden luokkien mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutuksen yleisyyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutukset

MedDRA Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset	Yleiset	Tuntematon
Infektiot	Ylähengitysteiden infektio, nasofaryngiitti, influenssa	Sinuiitti, bronkiitti, huuliherpes, gastroenteriitti, hengitystie-infektio, virusinfektio, herpes zoster -infektio, konjunktiviitti, selluliitti	
Veri ja imukudos		Neutropenia	Viivästynyt neutropenia ³
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä, katarri	
Tutkimukset	Veren pienentynyt immunoglobuliini M -pitoisuus	Veren pienentynyt immunoglobuliini G -pitoisuus	
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Infuusioon liittyvät reaktiot ¹ , injektioreaktio ^{2,3}		

¹ Havaittu vain laskimoon annettavaa okrelitsumabia koskevassa yhdistetyssä tietoaineistossa.

² Havaittu laskimoon annettavaa okrelitsumabia koskevan yhdistetyn tietoaineiston ulkopuolisessa tutkimuksessa (liittyy antoon ihon alle).

³ Havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Injektioreaktiot

Injektioreaktiot luokitellaan havaittujen oireiden perusteella systeemisiksi injektioreaktioiksi ja paikallisiksi injektioreaktioiksi.

OCARINA II -tutkimuksessa 118 potilasta (okrelitsumabilla aiemmin hoitamattomia) sai ensimmäisen injektion valmistetta. Yleisimmin raportoituja systeemisten injektioreaktioiden ja paikallisten injektioreaktioiden oireita olivat päänsärky (2,5 %), pahoinvointi (1,7 %), injektiokohdan eryteema (29,7 %), injektiokohdan kipu (14,4 %), injektiokohdan turvotus (8,5 %) ja injektiokohdan kutina (6,8 %). Injektiokohdan reaktioita ilmaantui ensimmäisen injektion jälkeen 48,3 %:lle näistä potilaista. Näistä 118 tutkimuspotilaasta 11,0 %:lle ilmaantui vähintään yksi systeemistä injektioreaktiota koskeva tapahtuma ja 45,8 %:lle potilaista ilmaantui vähintään yksi paikallista injektioreaktiota koskeva tapahtuma. Niistä potilaista, joille injektioreaktio ilmaantui, injektioreaktiot ilmenivät valtaosalla (82,5 %) potilaista 24 tunnin kuluessa injektion annon päättymisestä eikä injektion annon aikana. Yksikään injektioreaktioista ei ollut vakava ja ne kaikki olivat vaikeusasteeltaan lieviä (71,9 %) tai keskivaikeita (28,1 %). Systeemisten injektioreaktioiden keston mediaani oli 3 päivää, ja paikallisten injektioreaktioiden keston mediaani oli 4 päivää. Kaikki potilaat toipuivat injektioreaktioista, ja heistä 26,3 % tarvitsi oireenmukaista hoitoa.

OCARINA I -tutkimuksessa 125 potilasta sai yhden tai useamman 1200 mg:n ihonalaisen okrelitsumabi-injektion. Näistä 125 potilaasta, jotka saivat ensimmäisen injektion, 16,0 %:lle potilaista ilmaantui vähintään yksi systeemistä injektioreaktiota koskeva tapahtuma ja 64,0 %:lle potilaista

ilmaantui vähintään yksi paikallista injektioireaktiota koskeva tapahtuma. Niillä 104 potilaalla, jotka saivat toisen injektion, systeemisten injektioireaktioiden ilmaantuvuus väheni 7,7 %:iin ja paikallisten injektioireaktioiden ilmaantuvuus väheni 37,5 %:iin. Ensimmäisen injektion yhteydessä yksikään injektioireaktioista ei ollut vakava, ja yhtä injektioireaktiota lukuun ottamatta ne kaikki olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Toisen injektion yhteydessä yksikään injektioireaktioista ei ollut vakava ja ne kaikki olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Potilaista, joille ilmaantui injektioireaktio ensimmäisen injektion jälkeen, 21,2 % tarvitsi oireenmukaista hoitoa ja potilaista, joille ilmaantui injektioireaktio toisen injektion jälkeen, 17,9 % tarvitsi oireenmukaista hoitoa.

Laskimoon annettavaan okrelitsumabihoitoon liittyy infuusioreaktioita, jotka saattavat olla yhteydessä myös sytokiinin vapautumiseen ja/tai muihin kemiallisiin välittäjäaineisiin. Infuusioreaktiot saattavat ilmetä kutinana, ihottumana, urtikariana, eryteemana, kurkun ärsytyksenä, suunielun kipuna, hengenahdistuksena, nielun tai kurkunpään turvotuksena, kaulan ja kasvojen punoituksena, hypotensiona, kuumeena, uupumuksena, päänsärkynä, heitehuimauksena, pahoinvointina, takykardiana ja anafylaksiana. Laskimoon annettavan okrelitsumabin käytössä on raportoitu vakavia infuusioreaktioita, joista osa on vaatinut sairaalahoitoa.

Infektio

Aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloiduissa aaltomaista MS-tautia koskeneissa tutkimuksissa infektioita esiintyi 58,5 %:lla laskimoon annettavaa okrelitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 52,5 %:lla interferonibeeta-1a:ta saaneista potilaista. Vakavia infektioita esiintyi 1,3 %:lla laskimoon annettavaa okrelitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 2,9 %:lla interferonibeeta-1a:ta saaneista potilaista. Primaaristi etenevää MS-tautia koskeneessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa infektioita esiintyi 72,2 %:lla laskimoon annettavaa okrelitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 69,9 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista. Vakavia infektioita esiintyi 6,2 %:lla laskimoon annettavaa okrelitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 6,7 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista. Sekä aaltomaista MS-tautia että primaaristi etenevää MS-tautia koskeneissa laskimoon annettavalla okrelitsumabilla tehdyissä pivotaalitutkimuksissa kaikki potilaat siirtyivät laskimoon annettavaan okrelitsumabihoitoon tutkimuksen avoimen jakson aikana. Vakavien infektioiden määrän havaittiin lisääntyneen aaltomaista MS-tautia sairastavilla potilailla 2. ja 3. hoitovuoden välillä, mutta ei sen jälkeisinä vuosina. Primaaristi etenevää MS-tautia sairastavilla potilailla ei havaittu tällaista lisääntymistä.

Hengitystieinfektiot

Hengitystieinfektioiden osuus oli suurempi laskimoon annettavaa okrelitsumabihoitoa saaneilla potilailla verrattuna interferonibeeta-1a- ja lumehoitoa saaneisiin potilaisiin. Aaltomaista MS-tautia koskeneissa tutkimuksissa ylähengitystieinfektioita esiintyi 39,9 %:lla laskimoon annettavaa okrelitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 33,2 %:lla interferonibeeta-1a:ta saaneista potilaista, ja alahengitystieinfektioita esiintyi 7,5 %:lla laskimoon annettavaa okrelitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 5,2 %:lla interferonibeeta-1a:ta saaneista potilaista. Primaaristi etenevää MS-tautia koskeneessa tutkimuksessa ylähengitystieinfektioita esiintyi 48,8 %:lla laskimoon annettavaa okrelitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 42,7 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista, ja alahengitystieinfektioita esiintyi 9,9 %:lla laskimoon annettavaa okrelitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 9,2 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista. Laskimoon annettavalla okrelitsumabilla hoitoa saaneilla potilailla raportoidut hengitystieinfektiot olivat pääasiassa lieviä tai keskivaikeita (80–90 %).

Herpes

Aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloiduissa (aaltomainen MS-tauti) kliinisissä tutkimuksissa herpesinfektioita raportoitiin yleisemmin laskimoon annettavaa okrelitsumabihoitoa saaneilla potilailla kuin interferonibeeta-1a:ta saaneilla potilailla, mukaan lukien *herpes zoster* (2,1 % vs 1,0 %), *herpes simplex* (0,7 % vs 0,1 %), huuliherpes (3,0 % vs 2,2 %), sukupuolielinherpes (0,1 % vs 0 %) ja herpesvirusinfektio (0,1 % vs 0 %). Kaikki infektiot olivat lieviä tai keskivaikeita, yhtä kolmannen asteen tapahtumaa lukuun ottamatta, ja potilaat paranivat normaalin hoitokäytännön mukaisella hoidolla.

Lumekontrolloidussa (primaaristi etenevä MS-tauti) kliinisessä tutkimuksessa suurempi osa huuliherpesinfektioista (2,7 % vs 0,8 %) todettiin laskimoon annettavaa okrelitsumabia saaneissa hoitoryhmässä.

Laboratorioarvojen poikkeavuudet

Immunoglobuliinit

Okrelitsumabihoito pienensi laskimoon annettavalla okrelitsumabilla tehtyjen tutkimusten kontrolloitujen jaksojen aikana immunoglobuliinien kokonaispitoisuutta siten, että IgM-pitoisuus pieneni voimakkaimmin. Tiedot kliinisistä tutkimuksista ovat osoittaneet yhteyden IgG:n (ja harvemmin IgM:n tai IgA:n) pitoisuuksien pienenemisen ja vakavien infektioiden välillä.

Lymfosyytit

Aaltomaisen MS-taudin yhteydessä lymfosyyttien vähenemistä viitevälin alarajan alapuolelle (< LLN) havaittiin 20,7 %:lla laskimoon annettavalla okrelitsumabilla hoitoa saaneista potilaista ja 32,6 %:lla interferonibeeta-1a:ta saaneista potilaista. Primaaristi etenevän MS-taudin yhteydessä lymfosyyttien vähenemistä viitevälin alarajan alapuolelle (< LLN) havaittiin 26,3 %:lla laskimoon annettavaa okrelitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 11,7 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista.

Valtaosa raportoidusta lymfosyyttien vähenemisestä laskimoon annettavaa okrelitsumabihoitoa saaneilla potilailla oli vaikeusasteeltaan 1 (< LLN – 800 solua/mm³) ja 2 (500–800 solua/mm³). Laskimoon annettavaa okrelitsumabia saaneissa ryhmässä noin 1 %:lla potilaista oli 3. asteen lymfopenia (200–500 solua/mm³). Yhdelläkään potilaalla ei raportoitu 4. asteen lymfopeniaa (< 200 solua/mm³).

Laskimoon annettavaa okrelitsumabihoitoa saaneilla potilailla havaittiin vakavien infektioiden lisääntymistä sellaisten jaksojen aikana, jolloin lymfosyyttien kokonaismäärän väheneminen varmistui. Vakavia infektiota oli liian vähän, jotta siitä voitaisiin tehdä varmoja päätelmiä.

Neutrofiilit

Aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidulla (aaltomainen MS-tauti) hoitajaksolla neutrofiilien vähenemistä normaaliarvojen alarajan alapuolelle (< LLN) havaittiin 14,7 %:lla laskimoon annettavalla okrelitsumabilla hoitoa saaneista potilaista ja 40,9 %:lla interferonibeeta-1a:ta saaneista potilaista. Lumekontrolloidussa (primaaristi etenevä MS-tauti) kliinisessä tutkimuksessa niiden laskimoon annettavaa okrelitsumabihoitoa saaneiden potilaiden osuus, joiden neutrofiilimäärä väheni, oli suurempi (12,9 %) kuin lumehoitoa saaneilla potilailla (10,0 %). Toisen asteen tai vaikeampiasteisen neutropenian osuus oli suurempi laskimoon annettavaa okrelitsumabia saaneissa ryhmässä (4,3 %) kuin lumeryhmässä (1,3 %). Neljännen asteen neutropeniaa oli laskimoon annettavaa okrelitsumabia saaneissa ryhmässä noin 1 %:lla potilaista ja 0 %:lla lumeryhmässä.

Valtaosa neutrofiilimäärän vähenemisistä oli ohimenevää (havaittiin tietyllä okrelitsumabihoitoa saavalla potilaalla vain kerran) ja vaikeusasteeltaan 1 (< LLN – 1500 solua/mm³) tai 2 (1000–1500 solua/mm³). Kolmannen tai neljännen asteen neutropeniaa oli kaikkiaan noin 1 %:lla laskimoon annettavaa okrelitsumabia saaneiden ryhmän potilaista. Yksi potilas, jolla oli 3. asteen neutropenia (500–1000 solua/mm³) ja yksi potilas, jolla oli 4. asteen neutropenia (< 500 solua/mm³), tarvitsivat spesifistä hoitoa granulosityttejä stimuloivilla kasvutekijöillä, minkä jälkeen potilaat jatkoivat okrelitsumabihoitoa. Neutropenia voi ilmetä useita kuukausia okrelitsumabin annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Muuta

Yksi 2000 mg:n annoksen laskimoon annettavaa okrelitsumabia saanut potilas kuoli tuntemattomasta syystä kehittyneen tulehdusreaktio-oireyhtymän (SIRS) seurauksena 12 viikkoa viimeisestä

infuusiosta tehdyn magneettikuvauksen jälkeen. Tulehdusreaktio-oireyhtymän kehittymiseen saattoi vaikuttaa anafylaktinen reaktio magneettikuvauksessa käytetyille gadoliniumia sisältäneelle varjoaineelle.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Hyväksytyä okrelitsumabiannosta suuremmista annoksista on vain vähän kliinistä kokemusta. Tähän mennessä suurin tutkittu annos MS-potilailla on 2000 mg annosteltuna kahtena 1000 mg:n infuusiona laskimoon kahden viikon välein (aaltomaista MS-tautia sairastavilla potilailla tehty vaiheen II annoshakututkimus) ja 1200 mg annosteltuna injektiona ihon alle (vaiheen Ib annoshakututkimus). Haittavaikutukset sopivat kliinisissä pivotaalitutkimuksissa todettuun turvallisuusprofiiliin.

Yliannokseen ei ole spesifistä vasta-ainetta. Injektion anto on keskeytettävä heti, ja potilasta on tarkkailtava injektioireaktioiden havaitsemiseksi (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L04AG08.

Vaikutusmekanismi

Okrelitsumabi on yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettu humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, jonka vaikutus kohdistuu selektiivisesti CD20:ta ilmentäviin B-soluihin.

CD20 pinta-antigeenia esiintyy pre-B-solujen, kypsien ja B-muistisolujen pinnalla, mutta ei lymfoidisissa kantasoluissa tai plasm soluissa.

Tarkkaa mekanismia, johon okrelitsumabin kliininen hoitovaikutus MS-taudissa perustuu, ei täysin tunneta, mutta sen oletetaan liittyvän CD20:ta ilmentävien B-solujen määrän ja toiminnan vähenemisestä aiheutuvaan immunomodulaatioon. Solun pintaan sitoutunut okrelitsumabi hävittää CD20:ta ilmentäviä B-soluja selektiivisesti vasta-aineriippuvaisen solujen fagosytoosin (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP), vasta-aineriippuvaisen soluvälitteisen solutuhon (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), komplementivälitteisen solutuhon (complement-dependent cytotoxicity, CDC) ja ohjelmoidun solukuoleman välityksellä. B-solujen elpymiskyky ja aiempi humoraalinen immuunivaste säilyvät. Myöskään luonnollinen immuniteetti ja T-solujen kokonaismäärä eivät muutu.

Ihonalainen okrelitsumabi sisältää rekombinantia ihmisen hyaluronidaasia (rHuPH20), joka on entsyymi, jota käytetään ihon alle annettaessa lisäämään lääkemuodon sisältämien lääkeaineiden dispersiota ja imeytymistä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Okrelitsumabihoito aiheuttaa oletettuna farmakologisena vaikutuksena veressä nopean CD19-positiivisten B-solujen vähenemisen 14. hoidon jälkeiseen päivään mennessä (ensimmäinen arviointiajankohta). Tämä säilyi laskimoon annettavalla okrelitsumabilla toteutetun koko hoitajakson

ajan. B-solumäärän laskentaan käytetään CD19-positiivisia B-soluja, sillä okrelitsumabi häiritsee määrittämissä CD20-positiivisten B-solujen tunnistamista.

Vaiheen III tutkimuksissa enintään 5 %:lla potilaista todettiin laskimoon annettujen okrelitsumabiannosten välillä vähintään yhden kerran B-solujen palautumista yli viitevälin alarajan [LLN] tai lähtötilanteen. B-solujen vähenemisen laajuus ja kesto oli ensisijaisesti etenevää MS-tautia ja MS-tautia koskeneissa tutkimuksissa yhdenmukainen.

Pisin seuranta-aika viimeisen laskimoon annetun infuusion jälkeen (vaiheen II tutkimus WA21493, N = 51) osoittaa, että mediaaniaika B-solujen palautumiseen (takaisin lähtötasolle tai viitevälin alarajalle sen mukaan, kumpi näistä tapahtui ensin) oli 72 viikkoa (vaihteluväli 27–175 viikkoa). B-solut olivat palautuneet viitevälin alarajalle tai lähtötilanteeseen 90 %:lla kaikista potilaista noin kahden ja puolen vuoden kuluessa viimeisen infuusion jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ihon alle annettava lääkekuoto

OCARINA II

CN42097-tutkimus (OCARINA II) oli satunnaistettu, avoin, rinnakkaisryhmillä tehty monikeskustutkimus, joka tehtiin ihon alle annettavan okrelitsumabin farmakokinetiikan, farmakodynamiikan, turvallisuuden ja immunogeenisuuden sekä radiologisten ja kliinisten vaikutusten arvioimiseksi laskimoon annettavaan okrelitsumabiin verrattuna potilailla, jotka sairastivat joko aaltomaista MS-tautia tai primaaristi etenevää MS-tautia. OCARINA II -tutkimus oli suunniteltu osoittamaan ihon alle annettavan okrelitsumabin vähintään yhdenveroisuus (non-inferiority) laskimoon annettavaan okrelitsumabiin nähden ensisijaisen farmakokineettisen päätetapahtuman perusteella, joka oli pitoisuus-aikakuvaajan pinta-ala (AUC) viikkoon 12 saakka injektion/infuusion jälkeen (AUC_{w1-12}).

Yhteensä 236 potilasta, jotka sairastivat aaltomaista MS-tautia tai primaaristi etenevää MS-tautia (213 potilasta sairasti aaltomaista MS-tautia, 23 potilasta sairasti primaaristi etenevää MS-tautia), satunnaistettiin suhteessa 1:1 valmistetta ihon alle saaneeseen haaraan tai valmistetta laskimoon saaneeseen haaraan. Kontrolloidun jakson aikana (päivästä 0 viikkoon 24) potilaat saivat joko yhden 920 mg:n ihonalaisen injektion tutkimuspäivänä 1 tai kaksi 300 mg:n infuusiota laskimoon tutkimuspäivinä 1 ja 14. Kontrolloidun jakson jälkeen kaikilla potilailla oli mahdollisuus saada 920 mg:n ihonalaisen injektion vielä viikoilla 24 ja 48 (vastaavasti annokset 2 ja 3). Potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan, jos he olivat saaneet edeltävien 24 kuukauden aikana aiempaa hoitoa anti-CD20-vasta-aineilla, mukaan lukien okrelitsumabia.

Potilaat olivat iältään 18–65-vuotiaita, ja seulonnassa heidän EDSS-pisteensä olivat 0–6,5. Demografiset tiedot olivat samankaltaiset näiden kahden hoitoryhmän välillä ja lähtötilanteen ominaisuudet olivat niissä hyvin tasapainossa. Keskimääräinen ikä oli ihon alle annettavaa valmistetta saaneessa haarassa 39,9 vuotta ja laskimoon annettavaa valmistetta saaneessa haarassa 40,0 vuotta. Ihon alle annettavaa valmistetta saaneessa haarassa 34,7 % potilaista oli miehiä ja laskimoon annettavaa valmistetta saaneessa haarassa miehiä oli 40,7 % potilaista. MS-taudin diagnoosista kulunut aika oli ihon alle annettavaa valmistetta saaneessa haarassa 5,70 vuotta (keskiarvo) / 3,10 vuotta (mediaani) ja laskimoon annettavaa valmistetta saaneessa haarassa 4,78 vuotta (keskiarvo) / 2,35 vuotta (mediaani).

Okrelitsumabialtistuksen vähintään yhdenveroisuus (non-inferiority) ihonalaisen 920 mg:n okrelitsumabiannoksen jälkeen verrattuna laskimoon annettavan okrelitsumabin 600 mg:n annoksen jälkeen osoitettiin ensisijaisen farmakokineettisen päätetapahtuman perusteella, joka oli AUC-arvo viikkoon 12 saakka (AUC_{w1-12}) injektion jälkeen (ks. kohta 5.2).

Laskimoon annettava lääkekuoto

Aaltomainen MS-tauti (RMS)

Okrelitsumabin tehoa ja turvallisuutta selvitettiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa (double-blind, double-dummy), aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (WA21092 ja WA21093), joiden tutkimusasetelma oli identtinen ja joissa mukana olleet potilaat sairastivat aaltomaista MS-tautityyppiä (McDonaldin vuoden 2010 kriteerien mukaisesti) ja heillä oli näyttöä taudin aktiivisuudesta kliinisten piirteiden tai kuvantamislöydösten perusteella viimeisen kahden vuoden aikana. Tiivistelmä tutkimusasetelmasta ja tutkimuksen potilasjoukon lähtötilanteen ominaisuuksista on esitetty taulukossa 2.

Demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaisuudet olivat tasapainossa kahden hoitoryhmän välillä. Okrelitsumabihoitoa saaville potilaille (ryhmä A) annettiin 600 mg kuuden kuukauden välein (ensimmäinen annos kahtena 300 mg:n infuusiona laskimoon kahden viikon välein, jonka jälkeen seuraavat annokset 600 mg:n kertainfuusiona laskimoon). Ryhmän B potilaat saivat 44 mikrog interferonibeeta-1a:ta injektiona ihon alle kolme kertaa viikossa.

Taulukko 2. Tutkimusasetelma sekä demografiset ja lähtötilanteen tiedot

	Tutkimus 1		Tutkimus 2	
Tutkimuksen nimi	WA21092 (OPERA I) (n = 821)		WA21093 (OPERA II) (n = 835)	
Tutkimusasetelma				
Tutkimuksen potilasjoukko	Aaltomaista (RMS) MS-tautia sairastavat potilaat			
Sairaushistoria seulonnassa	Vähintään kaksi pahenemisvaihetta edellisten kahden vuoden aikana tai yksi pahenemisvaihe edellisen vuoden aikana; EDSS* 0–5,5, raja-arvot mukaan lukien			
Tutkimuksen kesto	2 vuotta			
Hoitoryhmät	Ryhmä A: 600 mg okrelitsumabia Ryhmä B: 44 mikrog interferonibeeta-1a s.c. (IFN)			
Lähtötilanteen ominaisuudet	Okrelitsumabi 600 mg (n = 410)	IFN 44 mikrog (n = 411)	Okrelitsumabi 600 mg (n = 417)	IFN 44 mikrog (n = 418)
Keskimääräinen ikä (vuotta)	37,1	36,9	37,2	37,4
Iän vaihteluväli (vuotta) tutkimuksen sisäänottovaiheessa	18–56	18–55	18–55	18–55
Sukupuolijakauma (% miehiä/% naisia)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Sairauden kestoajan keskiarvo/mediaani diagnoosin jälkeen (vuotta)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Taudin kulkua muuntavilla lääkkeillä aiemmin hoitamattomia potilaita (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Keskimääräinen pahenemisvaiheiden määrä kuluneena vuonna	1,31	1,33	1,32	1,34

Niiden potilaiden osuus, joilla gadoliniumilla tehostuvia T1-muutoksia	42,5	38,1	39,0	41,4
Keskimääräiset EDSS-pisteet*	2,82	2,71	2,73	2,79

* Liikunta- ja toimintakyvyn heikentymistä osoittava pisteitys, Expanded Disability Status Scale

** Potilaat, jotka eivät olleet käyttäneet mitään taudinkulkua muuntavaa hoitoa 2 vuoden aikana ennen satunnaistamista.

Keskeiset kliiniset ja magneettikuvauksella todetut tehotulokset esitetään taulukossa 3 ja kuvassa 1.

Näiden tutkimusten tulokset osoittavat, että okrelitsumabi vähentää merkittävästi pahenemisvaiheita, magneettikuvauksella mitattavaa subkliinistä tautiaktiivisuutta ja taudin etenemistä verrattuna ihon alle annettuun 44 mikrog:n interferonibeeta-1a-hoitoon.

Taulukko 3. Tutkimusten WA21092 ja WA21093 keskeiset kliiniset ja magneettikuvaukseen liittyvät päätetapahtumat (aaltomainen MS-tauti)

Päätetapahtumat	Tutkimus 1: WA21092 (OPERA I)		Tutkimus 2: WA21093 (OPERA II)	
	Okrelitsumabi 600 mg (n = 410)	IFN 44 mikrog (n = 411)	Okrelitsumabi 600 mg (n = 417)	IFN 44 mikrog (n = 418)
Kliiniset päätetapahtumat				
Vuosittainen pahenemisvaiheiden määrä (ARR, ensisijainen päätetapahtuma)	0,156	0,292	0,155	0,290
Suhteellinen vähenemä	46 % (p < 0,0001)		47 % (p < 0,0001)	
Niiden potilaiden osuus, joilla oli 12 viikon vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen ³	9,8 % okrelitsumabi vs 15,2 % IFN			
Riskin alenema (yhdistetty analyysi ¹)	40 % (p = 0,0006) ⁷			
Riskin alenema (yksittäiset tutkimukset ²)	43 % (p = 0,0139) ⁷		37 % (p = 0,0169) ⁷	
Niiden potilaiden osuus, joilla oli 24 viikon vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen ³	7,6 % okrelitsumabi vs 12,0 % IFN			
Riskin alenema (yhdistetty analyysi ¹)	40 % (p = 0,0025) ⁷			
Riskin alenema (yksittäiset tutkimukset ²)	43 % (p = 0,0278) ⁷		37 % (p = 0,0370) ⁷	
Niiden potilaiden osuus, joilla oli vähintään 12 viikon vahvistettu toimintakyvyn parannus ⁴	20,7 % okrelitsumabi vs 15,6 % IFN			
Suhteellinen lisäys (yhdistetty analyysi ¹)	33 % (p = 0,0194)			
Suhteellinen lisäys (yksittäiset tutkimukset ²)	61 % (p = 0,0106)		14 % (p = 0,4019)	
Niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut pahenemisvaihetta hoitoviikkoon 96 mennessä ²	80,4 %	66,7 %	78,9 %	64,3 %
	(p < 0,0001)		(p < 0,0001)	
Niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut näyttöä taudin aktiivisuudesta (NEDA) ⁵	48 %	29 %	48 %	25 %
Suhteellinen lisäys ²	64 % (p < 0,0001)		89 % (p < 0,0001)	
Magneettikuvauksen (MKn) päätetapahtumat				
Gadoliniumilla tehostuvien T1-muutosten määrä (keskiarvo) magneettikuvaukselta kohden	0,016	0,286	0,021	0,416
Suhteellinen vähenemä	94 % (p < 0,0001)		95 % (p < 0,0001)	
Uusien ja/tai suurentuneiden T2-hyperintensiivisten muutosten määrä (keskiarvo) magneettikuvaukselta kohden	0,323	1,413	0,325	1,904

Päätetapahtumat	Tutkimus 1: WA21092 (OPERA I)		Tutkimus 2: WA21093 (OPERA II)	
	Okrelitsumabi 600 mg (n = 410)	IFN 44 mikrog (n = 411)	Okrelitsumabi 600 mg (n = 417)	IFN 44 mikrog (n = 418)
Suhteellinen vähenemä	77 % (p < 0,0001)		83 % (p < 0,0001)	
Aivojen tilavuuden prosentuaalinen muutos viikosta 24 viikkoon 96	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Aivojen tilavuuden menetyksen suhteellinen vähenemä	22,8 % (p = 0,0042) ⁶		14,9 % (p = 0,0900)	

¹ Tutkimusten 1 ja 2 prospektiivisesti yhdistetyt tiedot

² Ei-konfirmatorinen p-arvoanalyysi; ei osa ennalta määriteltyä testaushierarkiaa

³ Vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen (Confirmed Disability Progression, CDP) määritely EDSS-pisteiden (Expanded Disability Status Scale) $\geq 1,0$ pisteen suurenemiseksi lähtötilanteen pisteistä, jos potilaan lähtötilanteen pisteet ovat 5,5 tai vähemmän, tai $\geq 0,5$ pisteen suurenemiseksi, kun lähtötilanteen pisteet ovat $> 5,5$; Kaplan–Meierin estimaatit viikolla 96

⁴ Määritely EDSS-pisteiden $\geq 1,0$ pisteen vähenemiseksi lähtötilanteesta, jos potilaan lähtötilanteen EDSS-pisteet ≥ 2 ja $\leq 5,5$, tai $\geq 0,5$ pisteen vähenemiseksi, kun lähtötilanteen pisteet ovat $> 5,5$. Potilaita, joiden lähtötilanteen pisteet olivat < 2 , ei otettu mukaan analyysiin.

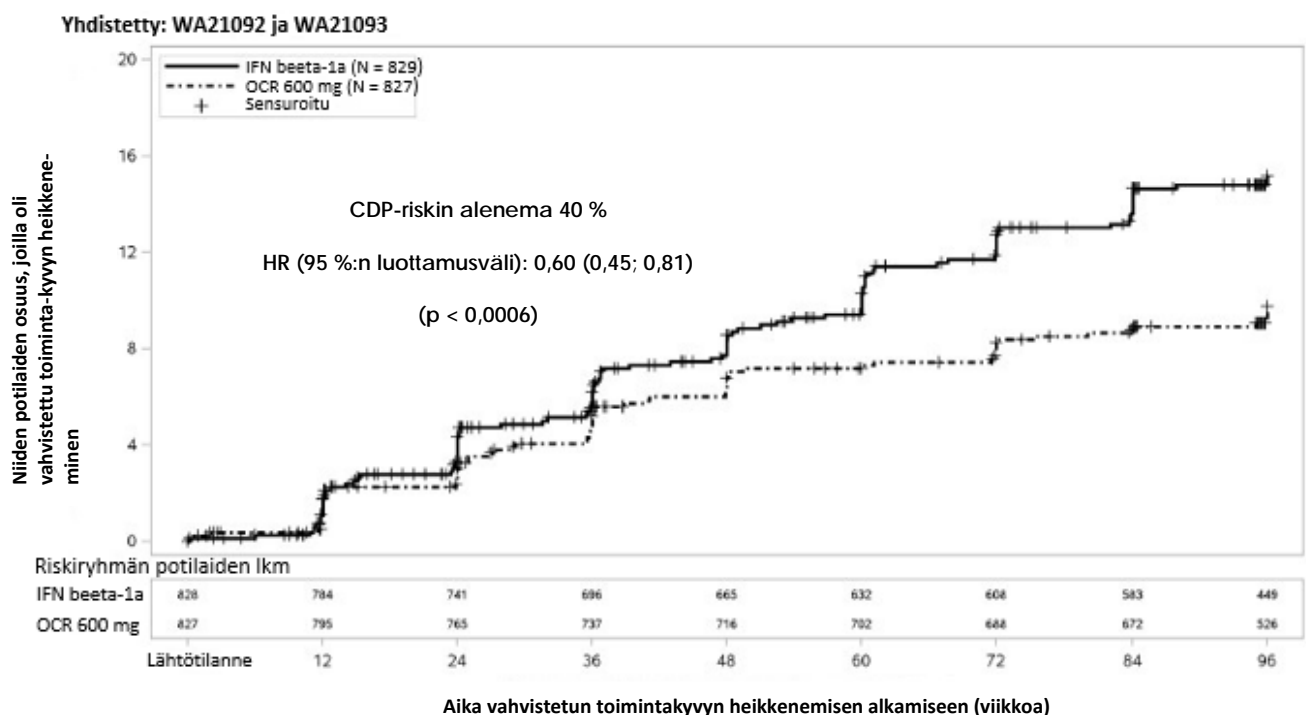
⁵ Tilanteeksi, jossa ei näy taudin aktiivisuudesta (NEDA), on määritely tutkimussuunnitelmassa määriteltyjen pahenemisvaiheiden puuttuminen, ei merkkiä 12 viikon vahvistetusta toimintakyvyn heikkenemisestä eikä mitään MK:ssa todettua aktiivisuutta (joko gadoliniumilla tehostuvia T1-muutoksia tai uusia tai laajenevia T2-muutoksia) koko 96 viikon hoidon aikana. Koko hoitoaikeen mukaiseen (ITT) potilasjoukkoon perustuvat eksploraatiiviset tulokset.

⁶ Ei-konfirmatorinen p-arvo; hierarkkinen testaus lopetettu ennen päätetapahtuman saavuttamista.

⁷ Log-rank-testi

⁸ Varmistetut relapsit (joihin liittyy kliinisesti oleellinen EDSS-pisteiden muutos)

Kuva 1. Kaplan–Meier-kuvaaja ajankohtaan, jolloin todetaan toimintakyvyn heikkeneminen vähintään 12 viikon ajaksi ja jossa ensimmäinen havainto neurologisesta heikkenemisestä tehtiin kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana (tutkimusten WA21092 ja WA21093 yhdistetty hoitoaikeen mukainen potilasjoukko)*



*Tutkimusten WA21092 ja WA21093 ennalta määritelty yhdistetty analyysi

Ennalta määritettyjen yhdistettyjen analyysien tulokset ajankohtaan, jolloin todetaan vähintään 12 viikkoa kestänyt vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen (riskin alenema okrelitsumabihoidossa 40 % verrattuna interferonibeeta-1a-hoitoon [$p = 0,0006$]) olivat erittäin yhdenmukaiset vähintään 24 viikon ajan kestäneen toimintakyvyn heikkenemisen tulosten kanssa (riskin alenema okrelitsumabihoidossa 40 % verrattuna interferonibeeta-1a-hoitoon, $p = 0,0025$).

Tutkimuksiin otettiin mukaan potilaita, joilla oli aktiivinen tauti. Potilaat eivät olleet aiemmin saaneet aktiivista hoitoa tai hoidon vaste oli ollut riittämätön kliinisten piirteiden tai kuvantamislöydösten perusteella. Analyysi potilasjoukoista, joissa taudin aktiivisuudessa oli lähtötilanteessa eroja, mukaan lukien aktiivinen tai erittäin aktiivinen tauti, osoitti okrelitsumabihoidon tehon vuosittaisen pahenemisvaiheiden määrään ja 12 viikon vahvistettuun toimintakyvyn heikkenemiseen olevan yhdenmukainen koko potilasjoukossa.

Primaaristi etenevä MS-tauti

Okrelitsumabin tehoa ja turvallisuutta selvitettiin myös satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa potilailla, jotka sairastavat primaaristi etenevää MS-tautia (tutkimus WA25046), joka oli tärkeimpien sisäänottokriteerien perusteella varhaisvaiheessa, eli potilaan ikä oli 18–55 vuotta, EDSS-pisteet olivat seulonnassa 3,0–6,5 pistettä, taudin kesto MS-oireiden alusta oli alle 10 vuotta, jos potilaan EDSS-pisteet olivat seulonnassa $\leq 5,0$, tai alle 15 vuotta, jos potilaan EDSS-pisteet olivat seulonnassa $> 5,0$. Myös etenevässä MS-taudissa taudin aktiivisuudelle tyypillinen tulehdusaktiivisuus voi olla todettavissa kuvantamisella (eli Gd-tehosteiset T₁-muutokset ja/tai aktiiviset [uudet tai laajenevat] T₂-muutokset)]. Tulehdusaktiivisuus pitäisi varmistaa kaikilla potilailla magneettikuvauksella. Yli 55-vuotiaita potilaita ei tutkittu. Tutkimusasetelma ja tutkimuksen potilasjoukon lähtötilanteen ominaisuudet esitetään taulukossa 4.

Demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaisuudet olivat hyvin tasapainossa näiden kahden hoitoryhmän välillä. Pään magneettikuvauksessa todettiin joko Gd-tehosteisten T₁-muutosten tai T₂-muutosten perusteella tulehdusaktiivisuudelle tyypillisiä piirteitä.

Primaaristi etenevää MS-tautia koskeneessa vaiheen III tutkimuksessa potilaat saivat 600 mg:n okrelitsumabiannoksen kuuden kuukauden välein kahtena kahden viikon välein annettuna 300 mg:n infuusiona koko hoitojakson ajan. Aaltomaista MS-tautia sairastaville potilaille annettujen 600 mg:n infuusioiden ja ensisijaisesti etenevää MS-tautia sairastaville potilaille kahtena 300 mg:n infuusiona annetun hoidon farmakokineettiset/farmakodynaamiset profiilit olivat yhdenmukaiset. Infuusioreaktiot olivat infuusiota kohden myös samankaltaiset riippumatta siitä, annettiin 600 mg:n annos yhtenä 600 mg:n infuusiona vai kahtena 300 mg:n infuusiona kahden viikon välein (ks. kohdat 4.8 ja 5.2). Koska kahden 300 mg:n infuusion hoito-ohjelmassa annettiin kokonaisuudessaan enemmän infuusioita, infuusioreaktioiden kokonaismäärä oli kuitenkin suurempi. Näin ollen suositellaan, että 1. annoksen jälkeen okrelitsumabi annetaan 600 mg:n kertainfuusiona (ks. kohta 4.2) infuusioiden kokonaismäärän (sekä samanaikaisen altistuksen estohoitona annetulle metyyliiprednisolonille ja antihistamiinille) sekä niihin liittyvien infuusioreaktioiden vähentämiseksi.

Taulukko 4. Tutkimuksen WA25046 tutkimusasetelma sekä demografiset ja lähtötilanteen tiedot

Tutkimuksen nimi	Tutkimus WA25046 ORATORIO (n = 732)	
Tutkimusasetelma		
Tutkimuksen potilasjoukko	Primaaristi etenevää MS-tautia sairastavat potilaat	
Tutkimuksen kesto	Tapahtumaperusteinen (vähintään 120 viikkoa ja 253 vahvistettua toimintakyvyn heikkenemiseen liittyvää tapahtumaa) (Seuranta-ajan mediaani: okrelitsumabi 3,0 vuotta, lumehoito 2,8 vuotta)	
Sairaushistoria seulonnassa	Ikä 18–55 vuotta, EDSS-pisteet 3,0–6,5	
Hoitoryhmät	Ryhmä A: okrelitsumabi 600 mg Ryhmä B: lumehoito, satunnaistettu suhteessa 2:1	
Lähtötilanteen tiedot	Okrelitsumabi 600 mg (n = 488)	Lumehoito (n = 244)
Keskimääräinen ikä (vuotta)	44,7	44,4
Iän vaihteluväli (vuotta) tutkimuksen sisäänottovaiheessa	20–56	18–56
Sukupuolijakauma (% miehiä/% naisia)	51,4/48,6	49,2/50,8
Sairauden kestoajan keskiarvo/mediaani primaaristi etenevän MS-taudin diagnoosin jälkeen (vuotta)	2,9/1,6	2,8/1,3
Keskimääräiset EDSS-pisteet	4,7	4,7

Keskeiset kliiniset ja magneettikuvauksella todetut tehon tulokset esitetään taulukossa 5 ja kuvassa 2.

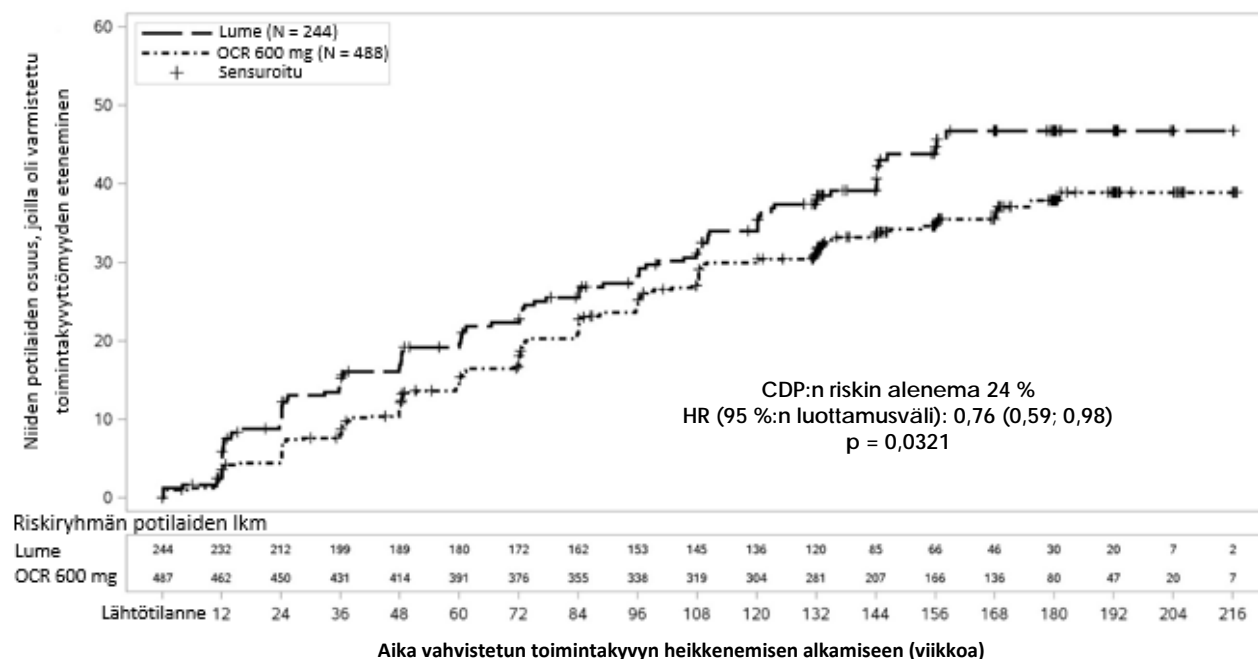
Tämän tutkimuksen tulokset osoittavat, että okrelitsumabi hidastaa taudin etenemistä ja vähentää kävelynopeuden hidastumista merkittävästi lumehoitoon verrattuna.

Taulukko 5. Tutkimuksen WA25046 (ensisijaisesti etenevä MS-tauti) keskeiset kliiniset ja magneettikuvauksen päätetapahtumat

Päätetapahtumat	Tutkimus 3	
	WA25046 (Oratorio)	
	Okrelitsumabi 600 mg (n = 488)	Lumehoito (n = 244)
Kliiniset päätetapahtumat		
Ensisijainen tehon päätetapahtuma Niiden potilaiden osuus, joilla oli 12 viikon vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen (ensisijainen päätetapahtuma) Riskin alenema	30,2 %	34,0 %
	24 % (p = 0,0321)	
Niiden potilaiden osuus, joilla oli 24 viikon vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen ¹ Riskin alenema	28,3 %	32,7 %
	25 % (p = 0,0365)	
Kävelynopeustestin (Timed 25-Foot Walk) prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 120 Kävelynopeuden hidastumisen suhteellinen vähenemä	38,9	55,1
	29,4 % (p = 0,0404)	
Magneettikuvauksen päätetapahtumat		
T2-hyperintensiivisten muutosten tilavuuden prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 120	-3,4	7,4
	(p < 0,0001)	
Aivojen tilavuuden prosentuaalinen muutos viikosta 24 viikkoon 120 Aivojen tilavuuden menetyksen suhteellinen vähenemä	-0,902	-1,093
	17,5 % (p = 0,0206)	

¹ Määritelty EDSS-pisteiden (Expanded Disability Status Scale) $\geq 1,0$ pisteen suurenemiseksi potilailla, joilla lähtötilanteen pisteet $\leq 5,5$ tai $\geq 0,5$ pisteen suurenemiseksi, kun lähtötilanteen pisteet ovat $> 5,5$; Kaplan–Meierin estimaatit viikolla 120

Kuva 2. Kaplan–Meier-kuvaaja* ajankohtaan, jolloin todetaan toimintakyvyn heikkeneminen vähintään 12 viikon ajaksi ja jossa ensimmäinen havainto neurologisesta heikkenemisestä tehtiin kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana (tutkimuksen WA25046 hoitoaikeen mukainen potilasjoukko)*



* Kaikkien tässä analyysissä mukana olevien potilaiden seuranta-aika oli vähintään 120 viikkoa. Ensisijainen analyysi perustuu kaikkiin kertyneisiin tapahtumiin.

Ennalta määritellyn, mutta tilastolliselta voimaltaan riittämättömän ensisijaisen päätetapahtuman alaryhmäanalyysi viittaa siihen, että nuoremmat potilaat tai potilaat, joilla oli lähtötilanteessa Gd-tehosteisia T₁-muutoksia, saavat hoidosta suuremman hyödyn kuin iäkkäämmät potilaat tai potilaat, joilla ei ole Gd-tehosteisia T₁-muutoksia (≤ 45 vuoden iässä: HR 0,64 [0,45, 0,92], > 45 vuoden iässä: HR 0,88 [0,62, 1,26]), joilla on Gd-tehosteisia T₁-muutoksia lähtötilanteessa (HR 0,65 [0,40–1,06]) tai joilla ei ole Gd-tehosteisia T₁-muutoksia lähtötilanteessa (HR 0,84 [0,62–1,13]).

Post-hoc-analyysit viittasivat lisäksi siihen, että hoidon teho on parempi nuoremmilla potilailla, joilla on lähtötilanteessa Gd-tehosteisia T₁-muutoksia (≤ 45 vuoden iässä: HR 0,52 [0,27–1,00], ≤ 46 vuoden iässä [iän mediaani tutkimuksessa WA25046]; HR 0,48 [0,25–0,92], < 51 vuoden iässä: HR 0,53 [0,31–0,89]).

Jatketun kontrolloidun jakson (Extended Controlled Period, ECP) osalta, joka käsitti kaksoissokkoutetun hoitojakson ja noin 9 lisäkuukauden pituisen kontrolloidun seuratajakson ennen siirtymistä avoimeen jatkovaiheeseen (Open-Label Extension, OLE) tai tutkimushoidosta vetäytymiseen saakka, tehtiin *post-hoc*-analyysit. Niiden potilaiden osuus, joilla 24 viikon vahvistettua toimintakyvyn heikkenemistä (24-week Confirmed Disease Progression, 24W-CDP) osoittavat EDSS-pisteet olivat $\geq 7,0$ (EDSS 24W-CDP $\geq 7,0$, pyörätuolin tarpeeseen kuluva aika), oli lumeryhmässä 9,1 % verrattuna 4,8 %:iin okrelitsumabiryhmässä viikolla 144, mikä tarkoittaa 47 % riskin alenemista (HR 0,53, [0,31–0,92]) pyörätuolin tarpeeseen kuluvan ajan osalta jatkettua kontrolloidun jakson aikana. Nämä tulokset olivat luonteeltaan eksploratiivisia ja sisälsivät sokkouttamisen avaamisen jälkeiset tiedot, joten tuloksia pitää tulkita harkiten.

Immunogeenisuus

Ihon alle annettava lääkekuoto

OCARINA I- ja OCARINA II -tutkimuksissa yhdelläkään potilaalla ei todettu hoidon aikana ilmenneitä vasta-aineita okrelitsumabia kohtaan. OCARINA II -tutkimuksen potilaat testattiin vasta-aineiden varalta lähtötilanteessa ja kuuden kuukauden välein annetun hoidon jälkeen koko tutkimuksen keston ajan. Ohimeneviä vasta-aineita ei siksi välttämättä havaittu testausajankohtien välissä.

Hoidon aikana ilmenneiden anti-rHuPH20 (hyaluronidaasi) -vasta-aineiden ilmaantuvuus OCARINA I -tutkimuksessa ihon alle annettavaa okrelitsumabihoitoa saaneilla potilailla oli 2,3 % (3/132). OCARINA II -tutkimuksessa yhdelläkään potilaalla ei todettu hoidon aikana ilmenneitä anti-rHuPH20-vasta-aineita.

Laskimoon annettava lääkekuoto

MS-tutkimuksissa (WA21092, WA21093 ja WA25046) mukana olleilta potilailta testattiin useana ajankohtana (lähtötilanteessa ja kuuden kuukauden välein annetun hoidon jälkeen koko tutkimuksen keston ajan) vasta-aineet lääkevalmisteelle. Okrelitsumabihoitoa saaneista 1 311 potilaasta 12 potilasta (~1 %) kehitti vasta-aineita lääkettä kohtaan, ja näistä kahdella potilaalla oli neutraloivia vasta-aineita. Hoidosta aiheuttamien lääkevasta-aineiden vaikutusta turvallisuuteen ja tehoon ei voida arvioida, koska okrelitsumabihoitoon liittyneiden vasta-aineiden ilmaantuvuus on pieni.

Immunisaatio

Aaltomaista MS-tautia sairastavilla potilailla (N = 102) tehdyssä satunnaistetussa avoimessa tutkimuksessa niiden potilaiden prosenttiosuus, jotka saivat positiivisen vasteen tetanusrokotteeseen kahdeksan viikkoa rokotuksen jälkeen, oli laskimoon annettavaa okrelitsumabia saaneessa ryhmässä 23,9 % ja vertailuryhmässä 54,5 % (ei taudinkulkua muuntavaa hoitoa paitsi interferonibeeta). Antitetanusstoksoidispesifisten vasta-ainetiitterien geometrinen keskiarvo viikolla kahdeksan oli okrelitsumabiryhmässä 3,74 IU/ml ja vertailuryhmässä 9,81 IU/ml. Positiivinen vaste vähintään viidelle PPV23-rokotteen sisältämälle serotyypille todettiin 71,6 %:lla potilaista laskimoon annettavaa okrelitsumabia saaneessa ryhmässä ja 100 %:lla potilaista vertailuryhmässä neljä viikkoa rokotuksen jälkeen. Laskimoon annettavalla okrelitsumabilla hoitoa saaneille potilaille neljä viikkoa PPV23-rokotuksen jälkeen annettu tehosterokotus (PCV13) ei lisännyt merkittävästi vastetta niille 12 serotyypille, jotka olivat samoja kuin PPV23-rokotteessa. Potilaiden prosenttiosuus, joilla oli suojaava serologinen tiitteri viittä influenssakantaa vastaan, oli ennen rokotusta laskimoon annettavaa okrelitsumabia saaneessa ryhmässä 20,0–60,0 % ja vertailuryhmässä 16,7–43,8 %. Neljä viikkoa rokotuksen jälkeen prosenttiosuus oli laskimoon annettavaa okrelitsumabia saaneessa ryhmässä 55,6–80,0 % ja vertailuryhmässä 75,0–97,0 %. Ks. kohdat 4.4 ja 4.5.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Ocrevus-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän MS-taudin hoidossa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Okrelitsumabin farmakokinetiikkaa MS-tutkimuksissa kuvasi kaksitilamalli, jossa puhdistuma on aikariippuvainen, ja jossa oli IgG1-monoklonaaliselle vasta-aineelle tyypilliset farmakokineettiset parametrit.

Ennustettu keskimääräinen altistus (AUC 24 viikon antovälin aikana) ihonalaisen 920 mg:n okrelitsumabiannoksen antamisen jälkeen oli 3730 mikrog/ml•vrk. OCARINA II -tutkimuksessa ensisijaisen farmakokineettisen päätetapahtuman eli 920 mg:n ihonalaisen okrelitsumabiannoksen

antamisen jälkeisen AUC_{w1-12} -arvon osoitettiin olevan vähintään yhdenveroinen (non-inferior) laskimoon annettavan okrelitsumabin 600 mg:n annoksen antamiseen nähden. AUC_{w1-12} -arvon geometrisen keskiarvon suhde oli 1,29 (90 %:n luottamusväli: 1,23–1,35).

Imeytyminen

Okrelitsumabi annetaan injektiona ihon alle.

Arvioitu biologinen hyötyosuus ihon alle annetun 920 mg:n okrelitsumabiannoksen jälkeen oli 81 %. C_{max} -arvon keskiarvo oli 132 mikrog/ml, ja t_{max} saavutettiin noin 4 vuorokauden kuluttua (vaihteluväli 2–13 vuorokautta).

Jakautuminen

Keskusjakautumistilavuuden populaatiofarmakokineettinen arvio oli 2,78 l. Perifeeriseksi tilavuudeksi arvioitiin 2,68 l, ja tilojen väliseksi puhdistumaksi arvioitiin 0,294 l/vrk.

Biotransformaatio

Okrelitsumabin metaboliaa ei ole tutkittu suoraan, sillä vasta-aineet puhdistuvat pääasiassa katabolian kautta (eli hajoavat peptideiksi ja aminohapoiksi).

Eliminaatio

Vakiopuhdistumaksi arvioitiin 0,17 l/vrk, ja alkuvaiheen aikariippuvaiseksi puhdistumaksi arvioitiin 0,0489 l/vrk, mikä väheni 33 viikon puoliintumisajan mukaan. Okrelitsumabin terminaalisen eliminaation puoliintumisaika oli 26 vuorokautta.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Okrelitsumabin farmakokineetiikkaa ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Iäkkäät

Okrelitsumabilla ei ole tehty erityisesti vähintään 55-vuotiaita potilaita koskevia farmakokineettisiä tutkimuksia, koska kliinistä kokemusta on vain vähän (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Varsinaisia farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty. Kliinisissä tutkimuksissa oli mukana lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita eikä okrelitsumabin farmakokineetiikassa havaittu tässä potilasryhmässä muutoksia. Keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja saatavissa.

Maksan vajaatoiminta

Varsinaisia farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty. Kliinisissä tutkimuksissa oli mukana lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita eikä farmakokineetiikassa havaittu tässä potilasryhmässä muutoksia. Keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja saatavissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä alkion ja sikiön kehitystä koskevien perinteisten ei-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Okrelitsumabilla ei ole tehty karsinogeenisuus- eikä mutageenisuustutkimuksia.

Kahdessa Cynomolgus-apinoilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa laskimoon annettavan okrelitsumabin antoon tiineyspäivästä 20 vähintään synnytykseen saakka liittyi jälkeläisillä glomerulopatiaa, lymfoidisten follikkelien muodostumista luuytimeen, lymfoplasmasyyttistä munuaistulehdusta ja kivesten painon vähenemistä. Näissä tutkimuksissa emolle annetuista annoksista aiheutuneet suurimmat keskiarvopitoisuudet (C_{max}) seerumissa olivat 4,5–21-kertaisia kliinisessä käytössä oletettaviin pitoisuuksiin nähden.

Viiteen tapaukseen liittyi neonataalikuolleisuutta. Yhdessä tapauksessa kyse oli keskosuuteen liittyvästä heikkoudesta, mihin liittyi opportunistinen bakteeri-infektio, yhdessä tapauksessa emon aktiivisesta bakteeri-infektiosta (mastiitti) aiheutui vastasyntyneelle jälkeläiselle pikkuaivojen infektiivinen meningoencefaliitti ja kolmessa tapauksessa havaittiin ikterusta ja maksavaurio, joiden epäiltiin olleen virusperäisiä, mahdollisesti polyoomaviruksen aiheuttamia. B-solujen puutos on saattanut vaikuttaa näihin viiteen varmistettuun tai epäiltyyn infekioon. Okrelitsumabille altistuneiden emojen vastasyntyneillä jälkeläisillä havaittiin vähentyneitä B-solupopulaatioita heti syntymän jälkeen. Maidossa havaittiin imetyksen aikana mitattavia okrelitsumabipitoisuuksia (noin 0,2 % vakaan tilan pienimmistä pitoisuuksista seerumissa).

Hyaluronidaasi

Rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia koskevat konventionaalisten tutkimusten prekliiniset tiedot, mukaan lukien farmakologista turvallisuutta koskevat päätetapahtumat, eivät viittaa erityiseen vaaraan.

Hyaluronidaasia (rHuPH20) on useimmissa ihmisen elimistön kudoksissa. Kun okrelitsumabia annettiin ihon alle paikallista siedettävyyttä koskeneissa tutkimuksissa, rotat ja minisiat sietivät hyaluronidaasin hyvin.

rHuPH20:lla tehdyissä lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa hiirillä todettiin alkioon ja sikiöön kohdistuvaa toksisuutta vaikutuksettomalla altistustasolla (no effect level), joka oli > 1 100 kertaa ehdotettua kliinistä annosta suurempi, mutta teratogeenisuutta ei havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi (rHuPH20)

Natriumasetatitrihydraatti (E 262)

Väkevä etikkahappo

α,α -trehaloosidihydraatti

Polysorbaatti 20 (E 432)

L-metioniini

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

2 vuotta

Käyttöön valmisteltu ruisku

- Käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 30 päivää 2–8 °C:ssa ja lisäksi 8 tuntia valolta suojaamattomana ≤ 30 °C:ssa.
- Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää välittömästi sen jälkeen, kun se on siirretty injektiopullostsa ruiskuun. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa normaalisti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei valmistelua ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä. Ei saa ravistaa.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamatonta injektiopulloa voidaan tarvittaessa säilyttää poissa jääkaapista ≤ 25 °C:een lämpötilassa enintään 12 tuntia.

Injektiopullot voidaan ottaa jääkaapista ja palauttaa sinne takaisin siten, että avaamattoman injektiopullon yhdistetty kokonaisaika poissa jääkaapista ei saa ylittää 12 tuntia ≤ 25 °C:ssa.

Käyttöön valmistellun ruiskun säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

23 ml injektioneustettä, liuosta, injektiopullossa (väritöntä tyyppi I lasia).

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lääkevalmiste pitää tarkastaa ennen antoa silmämääräisesti sen varmistamiseksi, ettei siinä ole hiukkasia eikä värimuutoksia.

Lääkevalmiste on kertakäyttöinen, ja terveydenhuollon ammattilaisen pitää valmistella se aseptista tekniikkaa noudattaen.

Yhteensopimattomuuksia ei ole havaittu tämän lääkevalmisteen ja polypropeenin (PP), polykarbonaatin (PC), polyeteenin (PE), polyvinyylikloridin (PVC), polyuretaanin (PUR) ja ruostumattoman teräksen välillä.

Ruiskun valmistelu

- Ota injektiopullo jääkaapista ennen käyttöä ja anna liuoksen lämmetä huoneenlämpöiseksi.
- Vedä injektiopullon koko sisältö ihon alle annettavaa Ocrevus-liuosta ruiskuun siirtoneulaa (suositus 21G) käyttäen.
- Irrota siirtoneula ja kiinnitä ihon alle antoon tarkoitetut infuusiovälineet (esim. siipi-/perhosneula), joissa on 24–26G:n injektioneula. Käytä ihon alle antoon tarkoitettuja infuusiovälineitä, joihin annon yhteydessä jäävä jäännöstilavuus on ENINTÄÄN 0,8 ml.
- Esitäytä ihon alle antoon tarkoitettu infuusioletku lääkevalmisteliuksella, jotta ilma poistuu infuusioletkusta. Lopeta esitäyttö ennen kuin nestettä pääsee neulaan.
- Varmista, että esitäytön ja mahdollisen ylimäärän ruiskusta poistamisen jälkeen ruisku sisältää tarkalleen 23 ml lääkevalmisteliuosta.
- Anna välittömästi, jotta vältät neulan tukkeutumisen. Käyttöön valmisteltua ruiskua, johon on kiinnitetty esitäytetyt ihon alle antoon tarkoitetut infuusiovälineet, ei saa säilyttää.

Jos annosta ei anneta välittömästi, katso jäljempänä kohta ”Ruiskun säilytys”.

Ruiskun säilytys

- Jos annosta ei ole tarkoitus antaa välittömästi, vedä injektiopullon koko sisältö ihon alle annettavaa Ocrevus-liuosta ruiskuun aseptista tekniikkaa noudattaen siten, että ruisku sisältää annoksen tilavuuden (23 ml) ja ihon alle antoon tarkoitettujen infuusiovälineiden esitäyttötilavuuden. Vaihda siirtoneulan tilalle ruiskun korkki. Ihon alle antoon tarkoitettuja infuusiovälineitä ei saa kiinnittää säilytyksen ajaksi.
- Jos ruiskua on säilytetty jääkaapissa, anna ruiskun lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen valmisteen antamista.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1231/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8. tammikuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21. syyskuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
USA

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset (PSUR)

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ocrevus 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
okrelitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 300 mg okrelitsumabia 10 ml:ssa (30 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumasetaattitrihydraatti
Väkevä etikkahappo
Trehaloosidihydraatti
Polysorbaatti 20
Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
300 mg/10 ml
1 injektiopullo
2 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Laskimoon laimentamisen jälkeen
Älä ravista injektiopulloa

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa

Ei saa jäättyä

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1231/001 1 injektiopullon pakkaus

EU/1/17/1231/002 2 injektiopullon pakkaus

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ocrevus 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
okrelitsumabi
Laimennettuna i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

300 mg/10 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ocrevus 920 mg injektioneste, liuos
okrelitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 920 mg okrelitsumabia 23 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia (rHuPH20), natriumasetaattitrihydraattia, väkevää etikkahappoa, α, α -trehaloosidihydraattia, polysorbaatti 20:ta, L-metioniinia, injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
920 mg/23 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Vain ihon alle
Älä ravista injektiopulloa

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäätyä

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1231/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ocrevus 920 mg injektioneste, liuos
okrelitsumabi
Vain ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

920 mg/23 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Ocrevus 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten okrelitsumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ocrevus on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Ocrevus-valmistetta
3. Miten Ocrevus-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ocrevus-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ocrevus on ja mihin sitä käytetään

Mitä Ocrevus on

Ocrevus sisältää vaikuttavana aineena okrelitsumabia, joka on monoklonaaliseksi vasta-aineeksi kutsuttu valkuaisaine eli proteiini. Vasta-aineet vaikuttavat kiinnittymällä elimistössä tiettyihin kohdeproteiineihin.

Mihin Ocrevus-valmistetta käytetään

Ocrevus-valmistetta käytetään aikuisille

- aaltomaisen MS-taudin hoitoon
- varhaisvaiheen primaaristi etenevän MS-taudin hoitoon.

Mikä MS-tauti on

MS-tauti (multippeliskleroosi) vahingoittaa keskushermostoa, etenkin aivojen ja selkäytimen hermoja. MS-tautia sairastavan potilaan immuunijärjestelmä (elimistön puolustusjärjestelmä) toimii virheellisesti ja hyökkää hermosoluja ympäröivää suojakerrosta (myeliinituppea) vastaan aiheuttaen tulehduksen. Myeliinitupen vaurioitumisen vuoksi hermot eivät enää toimi kunnolla.

MS-taudin oireet riippuvat siitä, mikä keskushermoston osa on vaurioitunut. Oireita voivat olla kävely- ja tasapainovaikeudet, heikotus, tuntehäiriöt, kahtena näkeminen ja näön sumeneminen, huono koordinaatiokyky ja virtsarakon toimintahäiriöt.

- **Aaltomaista MS-tautia sairastavilla potilailla** on toistuvia oirejaksoja (pahenemisvaiheita). Oireet voivat ilmaantua äkillisesti, muutaman tunnin kuluessa, tai kehittyä hitaasti usean päivän aikana. Oireet voivat hävitä tai lieventyä pahenemisvaiheiden välillä, mutta vauriot voivat ajan myötä laajentua ja johtaa pysyvään toimintakyvyn heikkenemiseen.
- **Primaaristi etenevää MS-tautia sairastavien potilaiden** oireet pahenevat yleensä jatkuvasti sairauden alusta lähtien.

Miten Ocrevus vaikuttaa?

Ocrevus kiinnittyy tiettytyyppisten B-solujen pintaan. B-solut ovat veren valkosoluja, jotka ovat osa immuuni- eli puolustusjärjestelmää ja osallisina MS-taudissa. Ocrevus-valmisteen vaikutukset kohdistuvat vain tiettytyyppisiin B-soluihin ja se hävittää vain niitä. Tämä vähentää tulehdusta ja immuunijärjestelmän hyökkäyksiä myeliinituppea vastaan, vähentäen pahenemisvaiheiden todennäköisyyttä ja hidastaen sairauden etenemistä.

- **Aaltomaisessa MS-taudissa** Ocrevus vähentää merkittävästi kohtausten (pahenemisvaiheiden) lukumäärää ja hidastaa merkittävästi sairauden etenemistä. Ocrevus lisää merkittävästi myös sen todennäköisyyttä, ettei potilaalla ole todettavissa mitään taudin aktiivisuutta (ei aivomuutoksia, ei pahenemisvaiheita eikä toimintakyvyn heikkenemisen lisääntymistä).
- **Primaaristi etenevässä MS-taudissa** Ocrevus hidastaa sairauden etenemistä ja vähentää kävelynopeuden hidastumista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Ocrevus-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Ocrevus-valmistetta:

- jos olet allerginen okrelitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on parhaillaan jokin infektio
- jos sinulle on kerrottu, että sinulla on vaikea-asteinen immuunipuutostila
- jos sairastat syöpää.

Jos olet epävarma, käänny lääkärin puoleen, ennen kuin sinulle annetaan Ocrevus-hoitoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Ocrevus-valmistetta, jos jokin seuraavista koskee sinua. Lääkäri saattaa päättää siirtää Ocrevus-hoitosi myöhempään ajankohtaan tai hän saattaa katsoa, ettei sinulle voi antaa Ocrevus-hoitoa

- jos sinulla on jokin **infektio**. Lääkäri odottaa ennen Ocrevus-hoidon antamista, että infektio on parantunut.
- jos sinulla on joskus ollut **B-hepatiitti** tai jos olet hepatiitti B -viruksen kantaja, sillä Ocrevus-valmisteen kaltaiset lääkkeet voivat aiheuttaa hepatiitti B -viruksen aktivoitumisen uudelleen. Lääkäri tutkii ennen Ocrevus-hoidon aloittamista, onko sinulla hepatiitti B -infektion riski. B-hepatiittia sairastavilta potilailta tai hepatiitti B -viruksen kantajilta otetaan verikoe, ja lääkäri tarkkailee hepatiitti B -infektion oireita.
- jos sairastat **syöpää** tai jos sinulla on aiemmin ollut syöpä. Lääkäri saattaa siirtää Ocrevus-hoidon myöhempään ajankohtaan.

Vaikutukset immuunijärjestelmään:

- **Immuunijärjestelmään vaikuttavat sairaudet:** jos sinulla on jokin toinen immuunijärjestelmään vaikuttava sairaus, sinulle ei ehkä voi antaa Ocrevus-hoitoa.
- **Immuunijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet:** jos olet joskus käyttänyt, parhaillaan käytät tai aiot käyttää lääkkeitä, jotka vaikuttavat immuunijärjestelmään, kuten solunsalpaajia, immunosuppressiivisia lääkkeitä tai muita MS-taudin hoitoon käytettäviä lääkkeitä. Lääkäri saattaa siirtää Ocrevus-hoidon myöhempään ajankohtaan tai kehottaa sinua lopettamaan tällaisten lääkkeiden käytön ennen Ocrevus-hoidon aloittamista. Ks. lisätietoja jäljempänä kohdasta Muut lääkevalmisteet ja Ocrevus.

Infuusioon liittyvät reaktiot

- Infuusioon liittyvät reaktiot ovat Ocrevus-hoidon yleisin hättävähäikutus.
- **Kerro heti lääkäriille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on infuusioon liittyvä reaktio** (ks. kohdasta 4 luettelo infuusioon liittyvistä reaktioista). Infuusioon liittyviä reaktioita voi esiintyä infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa sen jälkeen.
- Lääkäri antaa sinulle ennen jokaista Ocrevus-infusiota lääkkeitä infuusioon liittyvien reaktioiden vähentämiseksi (ks. kohta 3). Vointiasi myös tarkkaillaan infuusion aikana ja vähintään tunnin ajan infuusion jälkeen.

Infektiot

- Jos epäilet, että sinulla on jokin infektio, kerro siitä lääkäriille ennen kuin Ocrevus-infuusio annetaan. Lääkäri odottaa, että infektio on parantunut ennen kuin Ocrevus-infuusio annetaan.
- Saat saada Ocrevus-hoidon aikana infektioita tavanomaista herkemmin, koska immuunisolut, joihin Ocrevus vaikuttaa, osallistuvat myös infektioiden torjumiseen.
- Ennen kuin Ocrevus-hoito aloitetaan ja ennen seuraavia infusioita lääkäri saattaa ottaa sinulta verikokeen immuunijärjestelmäsi toiminnan tutkimiseksi, koska infektiot saattavat olla yleisempiä vaikea-asteisen immuunijärjestelmän toimintahäiriön yhteydessä.
- Jos saat hoitoa primaaristi etenevään MS-tautiin ja sinulla on nielemisvaikeuksia, Ocrevus saattaa lisätä vaikea-asteisen keuhkokuumeen riskiä.
- **Kerro heti lääkäriille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on jokin seuraavista infektion oireista Ocrevus-hoidon aikana tai sen jälkeen:**
 - kuumetta tai vilunväristyksiä
 - pitkittyvää yskää
 - herpes (esim. yskänrokko, vyöruusu tai sukupuolielinten haavaumia).
- **Kerro heti lääkäriille tai sairaanhoitajalle, jos epäilet, että MS-tautisi pahenee, tai jos huomaat uusia oireita.** Hyvin harvinainen ja hengenvaarallinen aivoinfektio, progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML), voi aiheuttaa MS-taudin oireita muistuttavia oireita. Ocrevus-valmistetta käyttävillä potilailla voi esiintyä progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa.
- **Kerro kumppanillesi tai sinua hoitavalle henkilölle,** että saat Ocrevus-hoitoa. He saattavat huomata progressiivisen multifokaalisen leukoencefalopatian oireita, joita et itse huomaa, kuten muistamattomuutta, ajatteluun liittyviä vaikeuksia, kävelyvaikeuksia, näön menetystä, puhutavan muutoksia, jotka saattavat edellyttää lääkärin tekemiä tutkimuksia.

Rokotukset

- Kerro lääkäriille, jos olet äskettäin saanut jonkin rokotuksen tai sinulle suunnitellaan lähiaikoina jonkin rokotuksen antamista.
- Sinulle ei pitäisi antaa Ocrevus-hoidon aikana rokotuksia rokotteilla, jotka sisältävät eläviä tai heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia (esimerkiksi calmetterrokotusta tuberkuloosia vastaan tai keltakuumerokotusta).
- Lääkäri saattaa suositella sinulle kausi-influenssarokotuksen ottamista.
- Lääkäri tarkistaa ennen Ocrevus-hoidon aloittamista tarvitsetko jotakin rokotuksia. Mahdolliset rokotukset pitää antaa viimeistään 6 viikkoa ennen Ocrevus-hoidon aloittamista.

Lapset ja nuoret

Ocrevus ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska sitä ei ole vielä tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Ocrevus

Kerro lääkäriille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille etenkin

- jos olet joskus käyttänyt, parhaillaan käytät tai aiot käyttää **lääkkeitä, jotka vaikuttavat immuunijärjestelmään**, kuten solunsalpaajia, immunosuppressiivisia lääkkeitä tai muita MS-taudin hoitoon käytettäviä lääkkeitä. Näiden lääkkeiden ja Ocrevus-valmisteen vaikutus immuunijärjestelmään voi olla liian voimakas. Lääkäri saattaa siirtää Ocrevus-hoidon myöhempään ajankohtaan tai kehottaa sinua lopettamaan tällaisten lääkkeiden käytön ennen Ocrevus-hoidon aloittamista.
- jos käytät **verenpainelääkkeitä**, koska Ocrevus saattaa alentaa verenpainetta. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan verenpainelääkkeiden käytön 12 tuntia ennen jokaista Ocrevus-infuusiota.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), kerro siitä lääkärille ennen kuin sinulle annetaan Ocrevus-hoitoa.

Raskaus

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Ocrevus saattaa läpäistä istukan ja vaikuttaa vauvaan.
- Älä käytä Ocrevus-valmistetta, jos olet raskaana, ellet ole keskustellut siitä lääkärin kanssa. Lääkäri arvioi Ocrevus-hoidon hyödyt sinulle verrattuna lapselle aiheutuvaan riskiin.
- Keskustele lääkärin kanssa ennen vauvasi rokottamista.

Naisten ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä ehkäisyä

- Ocrevus-hoidon aikana ja
- 12 kuukautta viimeisen Ocrevus-infuusion jälkeen.

Imetys

Älä imetä Ocrevus-hoidon aikana, koska Ocrevus saattaa erittyä rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ei tiedetä, voiko Ocrevus vaikuttaa ajokykyyn tai kykyyn käyttää työkaluja tai koneita.

Lääkäri kertoo sinulle, voiko MS-tauti vaikuttaa ajokykyysi tai kykyysi käyttää työkaluja ja koneita turvallisesti.

Ocrevus sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol **natriumia** (23 mg) per annos eli sen sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Ocrevus-valmistetta annetaan

Ocrevus-infuusion antaa lääkäri tai sairaanhoitaja, jolla on kokemusta tämän hoidon antamisesta. Vointiasi tarkkaillaan tämän lääkkeen annon aikana siltä varalta, että sinulle ilmaantuu jokin haittavaikutus. Ocrevus annetaan aina tiputuksena (infuusiona laskimoon).

Ennen Ocrevus-infuusiota annettavat lääkkeet

Sinulle annetaan ennen Ocrevus-infuusiota muita lääkkeitä mahdollisten haittavaikutusten, kuten infuusion liittyvien reaktioiden, estämiseen tai vähentämiseen (ks. kohdista 2 ja 4 tiedot infuusion liittyvistä reaktioista).

Sinulle annetaan ennen jokaista infuusiota kortikosteroidi- ja antihistamiinivalmistetta, ja saatat saada myös kuumetta alentavia lääkkeitä.

Miten paljon ja miten usein Ocrevus-valmistetta annetaan

Sinulle annetaan yhteensä 600 mg:n Ocrevus-annos 6 kuukauden välein.

- Ensimmäinen 600 mg:n Ocrevus-annos annetaan kahtena erillisenä infuusiona (kumpikin 300 mg) kahden viikon välein. Infuusion anto kestää noin 2,5 tuntia.
- Seuraavat 600 mg:n Ocrevus-annokset annetaan yhtenä infuusiona. Seuraavien infuusioiden anto kestää antonopeudesta riippuen joko noin 3,5 tuntia tai 2 tuntia.

Miten Ocrevus annetaan

- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Ocrevus-hoidon. Se annetaan infuusiona laskimoon (suonensisäisenä infuusiona eli i.v.-infuusiona).
- Vointiasi tarkkaillaan Ocrevus-infuusion annon aikana ja vähintään tunnin ajan infuusion jälkeen siltä varalta, että sinulle ilmaantuu haittavaikutuksia, kuten infuusion liittyviä reaktioita. Jos sinulle ilmaantuu infuusion liittyvä reaktio, infuusionopeutta voidaan hidastaa tai infuusion anto voidaan lopettaa tilapäisesti tai pysyvästi riippuen siitä, miten vakava reaktio on (ks. kohdista 2 ja 4 tietoja infuusion liittyvistä reaktioista).

Jos Ocrevus-infuusio jää saamatta

- Jos Ocrevus-infuusio jää saamatta, ota yhteyttä lääkäriin sen antamiseksi mahdollisimman pian. Älä odota seuraavaan suunniteltuun infuusion saakka.
- Jotta saat Ocrevus-hoidosta täyden hyödyn, on tärkeää, että saat jokaisen infuusion oikea-aikaisesti.

Jos lopetat Ocrevus-hoidon

- On tärkeää jatkaa hoitoa niin pitkään kuin olette yhdessä lääkärin kanssa sitä mieltä, että siitä on sinulle hyötyä.
- Jotkut haittavaikutukset voivat liittyä B-solujen vähyyteen. Kun lopetat Ocrevus-hoidon, haittavaikutukset voivat jatkua, kunnes B-solujen määrä palautuu normaaliksi. Veren B-solut palaavat vähitellen normaalitasolle. Tähän voi kulua kuudesta kuukaudesta kahteen ja puoleen vuoteen tai harvinaisissa tapauksissa useitakin vuosia.
- Ennen kuin aloitat muiden lääkkeiden käytön, kerro lääkärille, milloin olet saanut viimeisen Ocrevus-infuusion.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ocrevus-hoidossa on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Vakavat haittavaikutukset:

Infuusion liittyvät reaktiot

- Infuusion liittyvät reaktiot ovat Ocrevus-hoidon yleisin haittavaikutus (hyvin yleinen: saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä). Reaktiot ovat useimmiten lieviä, mutta joitakin vakavia reaktioita voi esiintyä.

- **Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on infuusion liittyvän reaktion oireita tai löydöksiä infuusion aikana tai 24 tunnin aikana sen jälkeen.** Oireita voivat olla (näihin kuitenkin rajoittumatta):
 - ihon kutina
 - ihottuma
 - nokkosihottuma
 - ihon punoitus
 - kurkun ärsytys tai kipu
 - hengenahdistus
 - kurkun turpoaminen
 - kasvojen ja kaulan punoitus
 - matala verenpaine
 - kuume
 - väsymyksen tunne
 - päänsärky
 - huimaus
 - pahoinvointi
 - nopea sydämen syke.
- Jos sinulla on infuusion liittyvä reaktio, sinulle annetaan sen hoitoon lääkkeitä, ja infuusionopeutta saattaa olla tarpeen hidastaa tai infuusion anto lopettaa. Infuusiota voidaan jatkaa, kun reaktio on hävinnyt. Jos infuusion liittyvä reaktio on hengenvaarallinen, lääkäri lopettaa Ocrevus-hoidon pysyvästi.

Infektiot

- Saatat saada Ocrevus-hoidon aikana infektiota tavanomaista herkemmin. Ocrevus-hoitoa saavilla MS-potilailla on havaittu seuraavia infektiota:
 - **Hyvin yleiset** (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)
 - kurkkukipu ja nenän vuotaminen (ylähengitystieinfektio)
 - flunssa.
 - **Yleiset** (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)
 - sivuontelotulehdus
 - keuhkoputkentulehdus (bronkiitti)
 - herpesinfektio (yskänrokko tai vyöruusu)
 - maha- ja suolistotulehdus (gastroenteriitti)
 - hengitystieinfektio
 - virusinfektio
 - ihotulehdus (selluliitti).

Osa näistä voi olla vakavia.

- **Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on jokin seuraavista infektion oireista:**
 - kuumetta tai vilunväristyksiä
 - pitkittyvää yskää
 - herpes (esim. yskänrokko, vyöruusu tai sukupuolielinten haavaumia).

Muut haittavaikutukset:

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- veren tietyntyyppisten valkuaisaineiden (immunoglobuliinien) väheneminen; nämä valkuaisaineet osallistuvat infektioiden torjumiseen.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- eritteen vuotaminen silmästä, mihin liittyy kutinaa, punoitusta ja turvotusta (sidekalvotulehdus)
- yskä
- paksun liman kertyminen nenään, kurkkuun tai keuhkoihin
- eräiden veren valkosolujen vähyys (neutropenia).

Tuntematon (ei tiedetä, kuinka usein näitä haittavaikutuksia ilmaantuu)

- veren valkosolujen väheneminen, joka voi ilmetä viivästyneesti.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ocrevus-valmisteen säilyttäminen

Terveydenhuollon ammattilaiset säilyttävät Ocrevus-valmisteen sairaalassa tai klinikalla seuraavissa olosuhteissa:

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Ocrevus on laimennettava ennen kuin sitä annetaan sinulle. Sen laimentaa terveydenhuollon ammattilainen. Valmiste suositellaan käytettäväksi heti laimentamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat terveydenhuollon ammattilaisen vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen 8 tuntia huoneenlämmössä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ocrevus sisältää

- Vaikuttava aine on okrelitsumabi. Yksi injektiopullo sisältää 300 mg okrelitsumabia 10 ml:ssa pitoisuutena 30 mg/ml.
- Muut aineet ovat natriumasetaattitrihydraatti (ks. kohta 2 Ocrevus sisältää natriumia), väkevä etikkahappo, trehaloosidihydraatti, polysorbaatti 20 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Ocrevus on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, ja väritön tai vaaleanruskehtava liuos.
- Se on infuusiokonsentraatti, liuosta varten.
- Tätä lääkettä on saatavana 1 tai 2 injektiopullon pakkauksina (injektiopullo sisältää 10 ml konsentraattia). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(see Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Ks. lisätietoja valmisteyhteenvedosta.

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Annostus

- Aloitusannos

Ensimmäinen 600 mg:n annos annetaan kahtena erillisenä infuusiona laskimoon: ensin 300 mg:n infuusio ja kaksi viikkoa myöhemmin toinen 300 mg:n infuusio.

- Seuraavat annokset

Seuraavat okrelitsumabiannokset annetaan 600 mg:n kertainfuusioina laskimoon 6 kuukauden välein (ks. taulukko 1). Ensimmäinen 600 mg:n kerta-annos tulisi antaa kuusi kuukautta aloitusannoksen ensimmäisen infuusion jälkeen. Okrelitsumabiannosten välisen ajan pitää olla aina vähintään viisi kuukautta.

Kuva 1. Ocrevus-annos ja -hoitoaikataulu



Infuusioreaktioiden hoito ennen infuusiota

- Hoidon aloittaa ja sitä valvoo kokenut terveydenhuollon ammattilainen, jolla on käytössä asianmukaiset välineet vaikeiden reaktioiden, kuten vakavien infuusioreaktioiden, yliherkkyydsreaktioiden ja/tai anafylaktisten reaktioiden, hoitoon.
- Esilääkitys infuusion liittyvien reaktioiden varalta

Potilaalle on annettava seuraavia kahta esilääkitystä ennen jokaista okrelitsumabi-infuusiota infuusioreaktioiden esiintyvyyden ja vaikeusasteen vähentämiseksi:

- 100 mg metyyliiprednisolonia (tai vastaavaa) laskimoon noin 30 minuuttia ennen jokaista infuusiota
- antihistamiinia noin 30–60 minuuttia ennen jokaista infuusiota.

Esilääkityksenä voidaan lisäksi harkita jotakin kuumetta alentavaa lääkettä (esim. parasetamolia) noin 30–60 minuuttia ennen jokaista infuusiota.

- Infuusioiden aikana saattaa esiintyä matalaa verenpainetta infuusioreaktion oireena. Siksi on harkittava verenpainelääkityksen keskeyttämistä 12 tunniksi ennen kutakin Ocrevus-infuusiota sekä infuusion annon ajaksi. Potilaita, joilla on aiemmin ollut kongestiivista sydämen vajaatoimintaa (New York Heart Association (NYHA) III & IV), ei ole tutkittu.

Laimennusohjeet

- Terveysthuollon ammattilaisen pitää saattaa valmiste käyttövalmiiksi aseptista tekniikkaa noudattaen. Älä ravista injektiopulloa. Laimennetun infuusioliuoksen valmistuksessa tulee käyttää steriiliä neulaa ja ruiskua.
- Valmiste on tarkoitettu yhteen käyttökertaan.
- Konsentraatti saattaa sisältää hienojakoisia läpikuultavia ja/tai heijastavia hiukkasia, mikä lisää opaalinhoitoisuutta. Älä käytä konsentraattia, jos sen väri on muuttunut tai jos konsentraatissa on vierashiukkasia.
- Lääkevalmiste pitää laimentaa ennen antoa. Laskimoon annettavat liuokset valmistetaan laimentamalla konsentraatti infuusiopussiin, joka sisältää isotonista 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta (300 mg/250 ml tai 600 mg/500 ml) lopulliseen okrelitsumabipitoisuuteen noin 1,2 mg/ml.
- Laimennettu infuusioliuos on annettava infuusiövälineistöllä, jossa on 0,2 mikronin tai 0,22 mikronin letkunsisäinen suodatin.
- Infuusiopussin sisällön on oltava huoneenlämpöistä ennen infuusion aloittamista, jotta vältetään kylmän liuoksen antamisesta aiheutuvat infuusioreaktiot.

Antotapa

- Hoito annetaan laimentamisen jälkeen infuusiona laskimoon sen antoon tarkoitetun erillisen infuusiolinjan kautta.
- Infuusiota ei saa antaa laskimoon paineella eikä boluksena.

Taulukko 1. Annos ja hoitoaikataulu

		Annettava okrelitsumabimäärä	Infuusio-ohjeet
Aloitusannos (600 mg) 2 infuusioon jaettuna	1. infuusio	300 mg 250 ml:ssa	<ul style="list-style-type: none"> • Aloita infuusio nopeudella 30 ml/tunti 30 minuutin ajan. • Nopeutta voidaan lisätä 30 ml/tunti lisäyksinä 30 minuutin välein enimmäisnopeuteen 180 ml/tunti saakka. • Jokainen infuusio tulisi antaa noin 2,5 tunnin kestoisena.
	2. infuusio (2 viikkoa myöhemmin)	300 mg 250 ml:ssa	
Seuraavat annokset (600 mg) kerta-annos 6 kuukauden välein	Vaihtoehto 1	600 mg 500 ml:ssa	<ul style="list-style-type: none"> • Aloita infuusio nopeudella 40 ml/tunti 30 minuutin ajan. • Nopeutta voidaan lisätä 40 ml/tunti lisäyksinä 30 minuutin välein enimmäisnopeuteen 200 ml/tunti saakka. • Jokainen infuusio tulisi antaa noin 3,5 tunnin kestoisena.
	Infuusion kesto noin 3,5 tuntia		
TAI			
	Vaihtoehto 2	600 mg 500 ml:ssa	<ul style="list-style-type: none"> • Aloita infuusio nopeudella 100 ml/tunti ensimmäisten 15 minuutin ajan. • Lisää infuusionopeus 200 ml:aan/tunti seuraavien 15 minuutin ajaksi. • Lisää infuusionopeus 250 ml:aan/tunti seuraavien 30 minuutin ajaksi. • Lisää infuusionopeus 300 ml:aan/tunti jäljellä olevien 60 minuutin ajaksi. • Jokainen infuusio tulisi antaa noin 2 tunnin kestoisena.

Infuusioreaktioiden hoito infuusion aikana ja jälkeen

Potilaan vointia pitää seurata infuusion aikana ja vähintään tunnin ajan infuusion päättymisen jälkeen.

Infuusion aikana

- Infuusioreaktioiden vuoksi infuusioihin tehtävät muutokset

Jos potilaalle ilmaantuu minkä tahansa infuusion yhteydessä infuusioreaktio, ks. seuraavat muutokset.

Hengenvaaralliset infuusioreaktiot

Jos on viitteitä hengenvaarallisesta tai invalidisoivasta infuusioreaktiosta, kuten akuutti yliherkkyys tai akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, infuusion anto on lopetettava heti, ja potilaalle on annettava tarkoituksenmukaista hoitoa. Potilaan infuusio on tällöin lopetettava pysyvästi (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.3).

Vaikea-asteiset infuusioreaktiot

Jos potilaalla on vaikea-asteinen infuusioreaktio (kuten hengenahdistusta) tai kaulan ja kasvojen punoituksesta, kuumeesta ja kurkkukivusta koostuva oireisto, infuusion antaminen on keskeytettävä heti, ja potilaalle pitää antaa oireenmukaista hoitoa. Infuusiota saa jatkaa vasta, kun kaikki oireet ovat hävinneet. Hoitoa jatkettaessa infuusio aloitetaan puolella siitä antonopeudesta, jota käytettiin reaktion ilmaantuessa. Seuraavien infuusioiden yhteydessä ei tarvitse tehdä muutoksia, jos potilaalle ei ilmaannu infuusioon liittyvää reaktiota.

Lievät tai keskivaikeat infuusioreaktiot

Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea infuusioreaktio (esim. päänsärky), infuusionopeus pitää hidastaa puoleen siitä, joka oli käytössä tapahtuman ilmaantuessa. Hidastettua antonopeutta pitää jatkaa vähintään 30 minuutin ajan. Infuusionopeus voidaan tämän jälkeen palauttaa alkuperäiseen antonopeuteen, jos potilas sen sietää. Seuraavien infuusioiden yhteydessä ei tarvitse tehdä muutoksia, jos potilaalle ei ilmaannu infuusioreaktiota.

- Jos potilaalla on vaikea-asteisia keuhko-oireita, kuten bronkospasmeja tai astman pahenemista, infuusion anto on keskeytettävä heti pysyvästi. Oireenmukaisen hoidon antamisen jälkeen potilasta seurataan, kunnes keuhko-oireet ovat hävinneet, koska kliiniset oireet voivat pahentua alkuvaiheen paranemisen jälkeen.
- Yliherkkyysreaktioita saattaa olla mahdotonta erottaa kliinisesti infuusioreaktioista oireiden perusteella. Jos infuusion aikana epäillään yliherkkyysreaktiota, infuusion anto on lopetettava heti pysyvästi.

Infuusion jälkeen

- Potilasta pitää tarkkailla infuusioreaktioiden havaitsemiseksi vähintään tunnin ajan infuusion päättymisen jälkeen.
- Lääkärin pitää kertoa potilaalle, että 24 tunnin sisällä infuusiosta voi ilmaantua jokin infuusioreaktio.

Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

2 vuotta

Laimennettu laskimoon annettava infuusioliuos

- Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen 8 tuntia huoneenlämmössä.
- Mikrobiologiselta kannalta käyttövalmis infuusioliuos tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen 8 tuntia huoneenlämmössä, ellei valmistetta ole laimennettu valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.
- Jos laskimoon annettavaa infuusiota ei voida antaa loppuun samana päivänä, käyttämättä jäävä liuos on hävitettävä.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Ocrevus 920 mg injektioneste, liuos okrelitsumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ocrevus on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Ocrevus-valmistetta
3. Miten Ocrevus-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ocrevus-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ocrevus on ja mihin sitä käytetään

Mitä Ocrevus on

Ocrevus sisältää vaikuttavana aineena okrelitsumabia, joka on monoklonaaliseksi vasta-aineeksi kutsuttu valkuaisaine eli proteiini. Vasta-aineet vaikuttavat kiinnittymällä elimistössä tiettyihin kohdeproteiineihin.

Mihin Ocrevus-valmistetta käytetään

Ocrevus-valmistetta käytetään aikuisille

- aaltomaisen MS-taudin hoitoon
- varhaisvaiheen primaaristi etenevän MS-taudin hoitoon.

Mikä MS-tauti on

MS-tauti (multippeliskleroosi) vahingoittaa keskushermostoa, etenkin aivojen ja selkäytimen hermoja. MS-tautia sairastavan potilaan immuunijärjestelmä (elimistön puolustusjärjestelmä) toimii virheellisesti ja hyökkää hermosoluja ympäröivää suojakerrosta (myeliinituppea) vastaan aiheuttaen tulehduksen. Myeliinitupen vaurioitumisen vuoksi hermot eivät enää toimi kunnolla.

MS-taudin oireet riippuvat siitä, mikä keskushermoston osa on vaurioitunut. Oireita voivat olla kävely- ja tasapainovaikeudet, heikotus, tuntohäiriöt, kahtena näkeminen ja näön sumeneminen, huono koordinaatiokyky ja virtsarakon toimintahäiriöt.

- **Aaltomaista MS-tautia sairastavilla potilailla** on toistuvia oirejaksoja (pahenemisvaiheita). Oireet voivat ilmaantua äkillisesti, muutaman tunnin kuluessa, tai kehittyä hitaasti usean päivän aikana. Oireet voivat hävitä tai lieventyä pahenemisvaiheiden välillä, mutta vauriot voivat ajan myötä laajentua ja johtaa pysyvään toimintakyvyn heikkenemiseen.

- **Primaaristi etenevää MS-tautia sairastavien potilaiden** oireet pahenevat yleensä jatkuvasti sairauden alusta lähtien.

Miten Ocrevus vaikuttaa?

Ocrevus kiinnittyy tiettytyypisten B-solujen pintaan. B-solut ovat veren valkosoluja, jotka ovat osa immuuni- eli puolustusjärjestelmää ja osallisina MS-taudissa. Ocrevus-valmisteen vaikutukset kohdistuvat vain tiettytyypisiin B-soluihin ja se hävittää vain niitä. Tämä vähentää tulehdusta ja immuunijärjestelmän hyökkäyksiä myeliinituppea vastaan, vähentäen pahenemisvaiheiden todennäköisyyttä ja hidastaen sairauden etenemistä.

- **Aaltomaisessa MS-taudissa** Ocrevus vähentää merkittävästi kohtausten (pahenemisvaiheiden) lukumäärää ja hidastaa merkittävästi sairauden etenemistä. Ocrevus lisää merkittävästi myös sen todennäköisyyttä, ettei potilaalla ole todettavissa mitään taudin aktiivisuutta (ei aivomuutoksia, ei pahenemisvaiheita eikä toimintakyvyn heikkenemisen lisääntymistä).
- **Primaaristi etenevässä MS-taudissa** Ocrevus hidastaa sairauden etenemistä ja vähentää kävelynopeuden hidastumista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Ocrevus-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Ocrevus-valmistetta:

- jos olet allerginen okrelitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on parhaillaan jokin infektio
- jos sinulle on kerrottu, että sinulla on vaikea-asteinen immuunipuutostila
- jos sairastat syöpää.

Jos olet epävarma, käänny lääkärin puoleen, ennen kuin sinulle annetaan Ocrevus-hoitoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Ocrevus-valmistetta, jos jokin seuraavista koskee sinua. Lääkäri saattaa päättää siirtää Ocrevus-hoitosi myöhempään ajankohtaan tai hän saattaa katsoa, ettei sinulle voi antaa Ocrevus-hoitoa

- jos sinulla on jokin **infektio**. Lääkäri odottaa ennen Ocrevus-hoidon antamista, että infektio on parantunut.
- jos sinulla on joskus ollut **B-hepatiitti** tai jos olet hepatiitti B -viruksen kantaja, sillä Ocrevus-valmisteen kaltaiset lääkkeet voivat aiheuttaa hepatiitti B -viruksen aktivoitumisen uudelleen. Lääkäri tutkii ennen Ocrevus-hoidon aloittamista, onko sinulla hepatiitti B -infektion riski. B-hepatiittia sairastavilta potilailta tai hepatiitti B -viruksen kantajilta otetaan verikoe, ja lääkäri tarkkailee hepatiitti B -infektion oireita.
- jos sairastat **syöpää** tai jos sinulla on aiemmin ollut syöpä. Lääkäri saattaa siirtää Ocrevus-hoidon myöhempään ajankohtaan.

Vaikutukset immuunijärjestelmään:

- **Immuunijärjestelmään vaikuttavat sairaudet:** jos sinulla on jokin toinen immuunijärjestelmään vaikuttava sairaus, sinulle ei ehkä voi antaa Ocrevus-hoitoa.

- **Immuunijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet:** jos olet joskus käyttänyt, parhaillaan käytät tai aiot käyttää lääkkeitä, jotka vaikuttavat immuunijärjestelmään, kuten solunsalpaajia, immunosuppressiivisia lääkkeitä tai muita MS-taudin hoitoon käytettäviä lääkkeitä. Lääkäri saattaa siirtää Ocrevus-hoidon myöhempään ajankohtaan tai kehottaa sinua lopettamaan tällaisten lääkkeiden käytön ennen Ocrevus-hoidon aloittamista. Ks. lisätietoja jäljempänä kohdasta Muut lääkevalmisteet ja Ocrevus.

Pistosreaktiot

- Pistosreaktiot ovat ihon alle pistoksena (ihonalaisena injektiona) annettavan Ocrevus-hoidon yleisin haittavaikutus.
- **Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on pistosreaktio** (ks. kohdasta 4 luettelo pistosreaktioista). Pistosreaktioita voi esiintyä pistoksen aikana tai 24 tunnin kuluessa sen jälkeen.
- Lääkäri antaa sinulle ennen jokaista Ocrevus-pistosta lääkkeitä pistosreaktioiden riskin vähentämiseksi (ks. kohta 3). Vointiasi myös seurataan pistoksen aikana ja vähintään tunnin ajan ensimmäisen pistoksen jälkeen.

Infektiot

- Jos epäilet, että sinulla on jokin infektio, kerro siitä lääkärille ennen kuin Ocrevus-pistos annetaan. Lääkäri odottaa, että infektio on parantunut ennen kuin Ocrevus-pistos annetaan.
- Saatat saada Ocrevus-hoidon aikana infektiota tavanomaista herkemmin, koska immuunisolut, joihin Ocrevus vaikuttaa, osallistuvat myös infektioiden torjumiseen.
- Ennen kuin Ocrevus-hoito aloitetaan ja ennen seuraavia pistoksia lääkäri saattaa ottaa sinulta verikokeen immuunijärjestelmäsi toiminnan tutkimiseksi, koska infektiot saattavat olla yleisempiä vaikea-asteisen immuunijärjestelmän toimintahäiriön yhteydessä.
- Jos saat hoitoa primaaristi etenevään MS-tautiin ja sinulla on nielemisvaikeuksia, Ocrevus saattaa lisätä vaikea-asteisen keuhkokuumeen riskiä.
- **Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on jokin seuraavista infektion oireista Ocrevus-hoidon aikana tai sen jälkeen:**
 - kuumetta tai vilunväristyksiä
 - pitkittyvää yskää
 - herpes (esim. yskänrokko, vyöruusu tai sukupuolielinten haavaumia).
- **Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos epäilet, että MS-tautisi pahenee, tai jos huomaat uusia oireita.** Hyvin harvinainen ja hengenvaarallinen aivoinfektio, progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML), voi aiheuttaa MS-taudin oireita muistuttavia oireita. Ocrevus-valmistetta käyttävillä potilailla voi esiintyä progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa.
Kerro kumppanillesi tai sinua hoitavalle henkilölle, että saat Ocrevus-hoitoa. He saattavat huomata progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian oireita, joita et itse huomaa, kuten muistamattomuutta, ajatteluun liittyviä vaikeuksia, kävelyvaikeuksia, näön menetystä, puhutavan muutoksia, jotka saattavat edellyttää lääkärin tekemiä tutkimuksia.

Rokotukset

- Kerro lääkärille, jos olet äskettäin saanut jonkin rokotuksen tai sinulle suunnitellaan lähiaikoina jonkin rokotuksen antamista.
- Sinulle ei pitäisi antaa Ocrevus-hoidon aikana rokotuksia rokotteilla, jotka sisältävät eläviä tai heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia (esimerkiksi calmetterokotusta tuberkuloosia vastaan tai keltakuumerokotusta).
- Lääkäri saattaa suositella sinulle kausi-influenssarokotuksen ottamista.
- Lääkäri tarkistaa ennen Ocrevus-hoidon aloittamista tarvitsetko jotakin rokotuksia. Mahdolliset rokotukset pitää antaa viimeistään 6 viikkoa ennen Ocrevus-hoidon aloittamista.

Lapset ja nuoret

Ocrevus ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska sitä ei ole vielä tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Ocrevus

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Kerro lääkärille etenkin

- jos olet joskus käyttänyt, parhaillaan käytät tai aiot käyttää **lääkkeitä, jotka vaikuttavat immuunijärjestelmään**, kuten solunsalpaajia, immunosuppressiivisia lääkkeitä tai muita MS-taudin hoitoon käytettäviä lääkkeitä. Näiden lääkkeiden ja Ocrevus-valmisteen vaikutus immuunijärjestelmään voi olla liian voimakas. Lääkäri saattaa siirtää Ocrevus-hoidon myöhempään ajankohtaan tai kehottaa sinua lopettamaan tällaisten lääkkeiden käytön ennen Ocrevus-hoidon aloittamista.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), kerro siitä lääkärille ennen kuin sinulle annetaan Ocrevus-hoitoa.

Raskaus

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Ocrevus saattaa läpäistä istukan ja vaikuttaa vauvaan.
- Älä käytä Ocrevus-valmistetta, jos olet raskaana, ellet ole keskustellut siitä lääkärin kanssa. Lääkäri arvioi Ocrevus-hoidon hyödyt sinulle verrattuna lapselle aiheutuvaan riskiin.
- Keskustele lääkärin kanssa ennen vauvasi rokottamista.

Naisten ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä ehkäisyä

- Ocrevus-hoidon aikana ja
- 12 kuukautta viimeisen Ocrevus-annoksen jälkeen.

Imetys

Älä imetä Ocrevus-hoidon aikana, koska Ocrevus saattaa erittyä rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ei tiedetä, voiko Ocrevus vaikuttaa ajokykyyn tai kykyyn käyttää työkaluja tai koneita. Lääkäri kertoo sinulle, voiko MS-tauti vaikuttaa ajokykyysi tai kykyysi käyttää työkaluja ja koneita turvallisesti.

Ocrevus sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol **natriumia** (23 mg) per annos eli sen sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Ocrevus-valmistetta annetaan

Ennen Ocrevus-pistosta annettavat lääkkeet

Sinulle annetaan ennen Ocrevus-pistosta muita lääkkeitä mahdollisten haittavaikutusten, kuten pistosreaktioiden, estämiseen tai vähentämiseen (ks. kohdista 2 ja 4 tiedot pistosreaktioista).

Sinulle annetaan ennen jokaista pistosta kortikosteroidi- ja antihistamiinivalmistetta, ja saatat saada myös kuumetta alentavia lääkkeitä.

Miten paljon ja miten usein Ocrevus-valmistetta annetaan

Sinulle annetaan yhteensä 920 mg:n Ocrevus-annos 6 kuukauden välein.

Miten Ocrevus annetaan

- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Ocrevus-hoidon. Se annetaan pistoksena ihon alle (ihonalaisena injektiona).
- Pistokset annetaan mahaan noin 10 minuutin kestoisina pistoksina.
- Lääkäri tai sairaanhoitaja varmistaa, että jokainen pistos annetaan mahaan alueelle, jonka ihossa ei ole punoitusta, mustelmaa, aritusta, kovettumaa eikä luomia tai arpia.
- Vointiasi seurataan Ocrevus-pistoksen annon aikana ja vähintään tunnin ajan ensimmäisen pistoksen jälkeen siltä varalta, että sinulle ilmaantuu haittavaikutuksia, kuten pistosreaktioita. Jos sinulle ilmaantuu pistosreaktio, pistoksen anto voidaan lopettaa tilapäisesti tai pysyvästi riippuen siitä, miten vakava reaktio on (ks. kohdista 2 ja 4 tietoja pistosreaktioista).

Jos Ocrevus-pistos jää saamatta

- Jos Ocrevus-pistos jää saamatta, ota yhteyttä lääkäriin sen antamiseksi mahdollisimman pian. Älä odota seuraavaan suunniteltuun pistokseen saakka.
- Jotta saat Ocrevus-hoidosta täyden hyödyn, on tärkeää, että saat jokaisen pistoksen oikea-aikaisesti.

Jos lopetat Ocrevus-hoidon

- On tärkeää jatkaa hoitoa niin pitkään kuin olette yhdessä lääkärin kanssa sitä mieltä, että siitä on sinulle hyötyä.
- Jotkut haittavaikutukset voivat liittyä B-solujen vähyteen. Kun lopetat Ocrevus-hoidon, haittavaikutukset voivat jatkua, kunnes B-solujen määrä palautuu normaaliksi. Veren B-solut palaavat vähitellen normaalitasolle. Tähän voi kulua kuudesta kuukaudesta kahteen ja puoleen vuoteen tai harvinaisissa tapauksissa useitakin vuosia.
- Ennen kuin aloitat muiden lääkkeiden käytön, kerro lääkärille, milloin olet saanut viimeisen Ocrevus-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ocrevus-hoidossa on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Vakavat haittavaikutukset:

Pistosreaktiot

- Pistosreaktiot ovat ihon alle pistoksina annettavan Ocrevus-hoidon yleisin haittavaikutus (hyvin yleinen: saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä). Reaktiot ovat useimmiten lieviä tai keskivaikeita, mutta infuusiona laskimoon annetun Ocrevus-hoidon yhteydessä on ilmennyt vakaviakin reaktioita.

- **Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on pistosreaktion oireita tai löydöksiä pistoksen aikana tai 24 tunnin aikana sen jälkeen.** Oireita voivat olla (näihin kuitenkin rajoittumatta):
 - ihon kutina
 - ihottuma
 - nokkosihottuma
 - ihon punoitus
 - pistoskohdan kipu tai turvotus
 - kurkun ärsytys tai kipu
 - hengenahdistus
 - kurkun turpoaminen
 - kasvojen ja kaulan punoitus
 - matala verenpaine
 - kuume
 - väsymyksen tunne
 - päänsärky
 - huimaus
 - pahoinvointi
 - nopea sydämen syke.
- Jos sinulla on pistosreaktio, sinulle saatetaan antaa sen hoitoon lääkkeitä, ja pistoksen antaminen saattaa olla tarpeen lopettaa. Jos pistosreaktio on hengenvaarallinen, lääkäri lopettaa Ocrevus-hoidon pysyvästi.

Infektiot

- Saatat saada Ocrevus-hoidon aikana infektioita tavanomaista herkemmin. Ocrevus-hoitoa saavilla MS-potilailla on havaittu seuraavia infektioita:
 - **Hyvin yleiset** (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)
 - kurkkukipu ja nenän vuotaminen (ylähengitystieinfektio)
 - flunssa.
 - **Yleiset** (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)
 - sivuontelotulehdus
 - keuhkoputkentulehdus (bronkiitti)
 - herpesinfektio (yskänrokko tai vyöruusu)
 - maha- ja suolistotulehdus (gastroenteriitti)
 - hengitystieinfektio
 - virusinfektio
 - ihotulehdus (selluliitti).

Osa näistä voi olla vakavia.

- **Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on jokin seuraavista infektion oireista:**
 - kuumetta tai vilunväristyksiä
 - pitkittyvää yskää
 - herpes (esim. yskänrokko, vyöruusu tai sukupuolielinten haavaumia).

Muut haittavaikutukset:

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- veren tietyntyyppisten valkuaisaineiden (immunoglobuliinien) väheneminen; nämä valkuaisaineet osallistuvat infektioiden torjumiseen.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- eritteen vuotaminen silmästä, mihin liittyy kutinaa, punoitusta ja turvotusta (sidekalvotulehdus)
- yskä
- paksun liman kertyminen nenään, kurkkuun tai keuhkoihin
- eräiden veren valkosolujen vähyys (neutropenia).

Tuntematon (ei tiedetä, kuinka usein näitä haittavaikutuksia ilmaantuu)

- veren valkosolujen väheneminen, joka voi ilmetä viivästyneesti.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ocrevus-valmisteen säilyttäminen

Terveydenhuollon ammattilaiset säilyttävät Ocrevus-valmisteen sairaalassa tai klinikalla seuraavissa olosuhteissa:

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Ei saa ravistaa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ocrevus sisältää

- Vaikuttava aine on okrelitsumabi. Yksi injektiopullo sisältää 920 mg okrelitsumabia 23 ml:ssa (40 mg/ml).
- Muut aineet ovat rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi (rHuPH20), natriumasetaattitrihydraatti (ks. kohta 2 Ocrevus sisältää natriumia), väkevä etikkahappo, α,α -trehaloosidihydraatti, polysorbaatti 20, L-metioniini ja injektioneiteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Ocrevus on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, ja väritön tai vaaleanruskehtava liuos.
- Se on injektioneite, liuos.
- Ocrevus-valmistetta on saatavana 1 lasisen injektiopullon sisältävinä pakkauksina.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(see Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tηλ: +357 - 22 76 62 76

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Ks. lisätietoja valmisteyhteenvedosta.

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

On tärkeää varmistaa valmisteen etiketistä, että potilaalle annetaan lääkemääräyksen mukaista oikeaa lääkemuotoa oikean antoreitin kautta (laskimoon tai ihon alle).

Lääkevalmiste pitää tarkastaa ennen antoa silmämääräisesti sen varmistamiseksi, ettei siinä ole hiukkasia eikä värimuutoksia.

Lääkevalmiste on kertakäyttöinen, ja terveydenhuollon ammattilaisen pitää valmistella se aseptista tekniikkaa noudattaen.

Tämän lääkevalmisteen ja polypropeenin (PP), polykarbonaatin (PC), polyeteenin (PE), polyvinyylidikloridin (PVC), polyuretaanin (PUR) ja ruostumattoman teräksen välillä ei ole havaittu yhteensopimattomuuksia.

Ruiskun valmistelu

- Ota injektiopullo jääkaapista ennen käyttöä ja anna liuoksen lämmetä huoneenlämpöiseksi.
- Vedä injektiopullon koko sisältö ihon alle annettavaa Ocrevus-liuosta ruiskuun siirtoneulaa (suositus 21G) käyttäen.
- Irrota siirtoneula ja kiinnitä ihon alle antoon tarkoitetut infuusiovälineet (esim. siipi-/perhosneula), joissa on 24–26G:n injektioneula. Käytä ihon alle antoon tarkoitettuja infuusiovälineitä, joihin annon yhteydessä jäävä jäännöstilavuus on ENINTÄÄN 0,8 ml.
- Esitäytä ihon alle antoon tarkoitettu infuusioletku lääkevalmisteliuoksella, jotta ilma poistuu infuusioletkusta. Lopeta esitäyttö ennen kuin nestettä pääsee neulaan.
- Varmista, että esitäytön ja mahdollisen ylimäärän ruiskusta poistamisen jälkeen ruisku sisältää tarkalleen 23 ml lääkevalmisteliuosta.
- Anna välittömästi, jotta vältät neulan tukkeutumisen. Käyttöön valmisteltua ruiskua, johon on kiinnitetty esitäytetyt ihon alle antoon tarkoitetut infuusiovälineet, ei saa säilyttää.

Jos annosta ei anneta välittömästi, katso jäljempänä kohta ”Ruiskun säilytys”.

Ruiskun säilytys

- Jos annosta ei ole tarkoitus antaa välittömästi, vedä injektiopullon koko sisältö ihon alle annettavaa Ocrevus-liuosta ruiskuun aseptista tekniikkaa noudattaen siten, että ruisku sisältää annoksen tilavuuden (23 ml) ja ihon alle antoon tarkoitettujen infuusiovälineiden esitäyttötilavuuden. Vaihda siirtoneulan tilalle ruiskun korkki. Ihon alle antoon tarkoitettuja infuusiovälineitä ei saa kiinnittää säilytyksen ajaksi.
- Käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 30 päivää 2–8 °C:ssa ja lisäksi 8 tuntia valolta suojaamattomana ≤ 30 °C:ssa.
- Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää välittömästi sen jälkeen, kun se on siirretty injektiopullosta ruiskuun. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa normaalisti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei valmistelua ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.
- Jos ruiskua on säilytetty jääkaapissa, anna ruiskun lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen valmisteen antamista.

Antotapa

Ocrevus 920 mg injektioneeste, liuos ei ole tarkoitettu annettavaksi laskimoon. Sitä pitää aina antaa injektiona ihon alle terveydenhuollon ammattilaisen toimesta.

Potilaan hoito voidaan aloittaa laskimoon annettavalla tai ihon alle annettavalla okrelitsumabilla. Okrelitsumabia laskimoon annettavana hoitona parhaillaan saavien potilaiden hoitoa voidaan jatkaa laskimoon annettavalla okrelitsumabilla tai heille voidaan vaihtaa ihon alle annettava Ocrevus 920 mg injektioneeste -valmiste.

Ota lääkevalmiste jääkaapista ennen sen antamista ja anna liuoksen lämmetä huoneenlämpöiseksi. Katso valmisteyhteenvedon kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käytöstä ja käsittelystä ennen antoa.

920 mg:n annos annetaan noin 10 minuutin kestoisena injektiona vatsan ihon alle. Ihonalaiseen antoon tarkoitettujen infuusiovälineiden (esim. siipi-/perhosneula) käyttöä suositellaan. Ihonalaiseen antoon tarkoitettuihin infuusiovälineisiin jäävää jäännöstilavuutta ei saa antaa potilaalle.

Injektio pitää antaa vatsan alueelle vähintään 5 cm:n etäisyydelle navasta. Injektioita ei saa koskaan antaa ihoalueille, joilla on punoitusta, mustelma, aristusta tai kovettuma, eikä alueille, joilla on luomia tai arpia.

Ocrevus injektioneeste annostellaan aina terveydenhuollon ammattilaisen toimesta. Aloitusannoksen yhteydessä suositellaan potilaan seuranta vähintään yhden tunnin ajan injektion jälkeen. Hoitopaikassa pitää olla tarvittavat valmiudet vaikeiden haittavaikutusten, kuten injektioireaktioiden hoitamiseen. Seuraavien annosten yhteydessä injektion jälkeinen seurannan tarve perustuu hoitavan lääkärin harkintaan (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.4).