

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ocrevus 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 300 mg ta' ocrelizumab f'10 mL f'konċentrazzjoni ta' 30 mg/mL. Il-konċentrazzjoni finali tal-prodott mediċinali wara d-dilwizzjoni hija madwar 1.2 mg/mL.

Ocrelizumab huwa antikorp monoklonali umanizzat magħmul f'ċelluli tal-Ovarju tal-Hamster Ċiniż permezz ta' teknoloġija ta' DNA rikombinanti.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Soluzzjoni ċara sa kemxejn tkangi, u bla kulur sa kannella ċar.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ocrevus huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'forom li jirkadu ta' sklerożi multipla (RMS - *relapsing multiple sclerosis*) b'marda attiva ddefinita minn karatteristiċi kliniċi jew ta' immaġini (ara sezzjoni 5.1).

Ocrevus huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti bi sklerożi multipla progressiva primarja (PPMS - *primary progressive multiple sclerosis*) bikrija f'termini ta' tul tal-marda u livell ta' diżabilità, u b'karatteristiċi ta' immaġini partikolari għal attività infjammatorja (ara sezzjoni 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tobba speċjalizzati b'esperjenza fid-dijanjożi u t-trattament ta' kondizzjonijiet newroloġiċi u li għandhom aċċess għal appoġġ mediku xieraq biex jiġu mmaniġġjati reazzjonijiet severi bħal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs - *infusion-related reactions*) serji.

#### Medikazzjoni minn qabel għal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Iż-żewġ medikazzjonijiet minn qabel li ġejjin għandhom jingħataw qabel kull infużjoni ta' ocrelizumab biex inaqqsu l-frekwenza u s-severità ta' IRRs (ara sezzjoni 4.4 għal passi addizzjonali għat-tnaqqis ta' IRRs):

- 100 mg methylprednisolone ġol-vini (jew ekwivalenti) bejn wieħed u ieħor 30 minuta qabel kull infużjoni;
- antistamina madwar 30-60 minuta qabel kull infużjoni;

Barra dan, medikazzjoni minn qabel b'sustanza kontra d-deni (eż., paracetamol) tista' tiġi kkunsidrata wkoll madwar 30-60 minuta qabel kull infużjoni.

## Požoloġija

### *Doża tal-bidu*

Id-doża tal-bidu ta' 600 mg tingħata bħala żewġ infużjonijiet separati ġol-vini; l-ewwel bħala infużjoni ta' 300 mg, segwita ġimagħtejn wara mit-tieni infużjoni ta' 300 mg (ara Tabella 1).

### *Doži sussegwenti*

Wara dan doži sussegwenti ta' ocrelizumab jingħataw bħala infużjoni waħda ta' 600 mg ġol-vini kull 6 xhur (ara Tabella 1). L-ewwel doża sussegwenti ta' 600 mg għandha tingħata sitt xhur wara l-ewwel infużjoni tad-doża tal-bidu.

Għandu jinżamm intervall minimu ta' 5 xhur bejn kull doża ta' ocrelizumab.

## Aġġustamenti fl-infużjoni f'każ ta' IRRs

### *IRRs ta' periklu għall-ħajja*

Jekk waqt infużjoni jkun hemm sinjali ta' IRR ta' periklu għall-ħajja jew li tikkawża diżabilità, bħal sensitività eċċessiva akuta jew sindrome ta' diffikultà respiratorja akuta, l-infużjoni għandha titwaqqaf immedjatement u l-pazjent għandu jirċievi trattament xieraq. L-infużjoni għandha titwaqqaf b'mod permanenti f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.3).

### *IRRs severi*

Jekk il-pazjent ikollu IRR severa (bħal qtugħ ta' nifs) jew kumpless ta' fawra, deni, u sintomi ta' wġiġħ fil-grizmejn, l-infużjoni għandha titwaqqaf immedjatement, u l-pazjent għandu jirċievi trattament sintomatiku. L-infużjoni għandha terġa' tinbeda biss wara li s-sintomi kollha jkunu għaddew. Ir-rata tal-bidu tal-infużjoni meta din tinbeda mill-ġdid għandha tkun nofs ir-rata tal-infużjoni fil-mument tal-bidu tar-reazzjoni. Mhux meħtieġ aġġustament fl-infużjoni għal infużjonijiet sussegwenti ġodda, sakemm il-pazjent ma jkollux IRR.

### *IRRs ħfief sa moderati*

Jekk pazjent ikollu IRR ħafifa sa moderata (eż., uġiġħ ta' ras), ir-rata tal-infużjoni għandha titnaqqas għal nofs ir-rata fil-bidu tal-avveniment. Din ir-rata mnaqqsa għandha tinżamm għal mill-inqas 30 minuta. Jekk ittollerata, ir-rata tal-infużjoni mbagħad tista' tiġi miżjuda skont ir-rata tal-bidu tal-infużjoni tal-pazjent. Mhux meħtieġ aġġustament fl-infużjoni għal infużjonijiet sussegwenti ġodda, sakemm il-pazjent ma jkollux IRR.

## Modifikazzjonijiet fid-doża waqt it-trattament

L-eżempji ta' hawn fuq ta' interruzzjoni tad-doża jew ta' doża aktar bil-mod (għal IRRs ħfief/moderati u severi) se jwasslu għal bidla fir-rata tal-infużjoni u zieda fit-tul totali tal-infużjoni, iżda mhux fid-doża totali. Mhux rakkomandat tnaqqis fid-doża.

### Doži ttardjati jew maqbuża

Jekk tinqabeż infużjoni, din għandha tingħata malajr kemm jista' jkun; tistenniex sad-doża ppjanata li jmiss. Għandu jinżamm intervall fit-trattament ta' 6 xhur (b'minimu ta' 5 xhur) bejn id-doži (ara Tabella 1).

## Popolazzjonijiet speċjali

### *Adulti li għandhom aktar minn 55 sena*

Abbażi tad-*data* limitata disponibbli (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2), mhux meħtieġ aġġustament fil-pożoloġija f'pazjenti li għandhom aktar minn 55 sena. Il-pazjenti rreġistrati fil-provi kliniċi li għaddejjin bħalissa jibqgħu jingħataw id-doża ta' 600 mg ocrelizumab kull sitt xhur wara li jaqbz u l-55 sena.

### *Indeboliment tal-kliewi*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ocrelizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ma ġewx studjati b'mod formali. Pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliewi kienu inklużi fil-provi kliniċi. M'hemm l-ebda esperjenza f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-kliewi. Ocrelizumab huwa antikorp monoklonali u jitneħħa permezz ta' kataboliżmu (jiġifieri jtkisser f'peptides u aċidi amminiċi), u mhux mistenni li jkun meħtieġ aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

### *Indeboliment tal-fwied*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ocrelizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ma ġewx studjati b'mod formali. Fil-provi kliniċi kienu inklużi pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied. M'hemm l-ebda esperjenza f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-fwied. Ocrelizumab huwa antikorp monoklonali u jitneħħa permezz ta' kataboliżmu (minflok metaboliżmu epatiku), u mhux mistenni li jkun meħtieġ aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ocrelizumab fit-tfal u fl-adolexxenti ta' età minn 0 sa 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

## Metodu ta' kif għandu jingħata

Ocrevus 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni mhux maħsub biex jingħata taħt il-ġilda u għandu jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini biss.

Huwa importanti li t-tikketti tal-prodott jiġu ċċekkjati biex jiġi żgurat li l-pazjent qed jingħata l-formulazzjoni t-tajba (ġol-vini jew taħt il-ġilda), kif preskritt.

Il-pazjenti jistgħu jibdew it-trattament bl-użu ta' ocrelizumab ġol-vini jew taħt il-ġilda.

Wara d-dilwizzjoni, it-trattament jingħata bħala infużjoni ġol-vini permezz ta' linja apposta. L-infużjonijiet m'għandhomx jingħataw bħala *push* jew *bolus* ġol-vini.

Jekk il-pazjenti ma kellhomx reazzjoni relatata mal-infużjoni (IRR - *infusion-related reaction*) serja konnessa ma' kwalunkwe infużjoni preċedenti ta' ocrelizumab, tista' tingħata infużjoni iqsar (ta' saġhtejn) għad-doži sussegwenti (Tabella 1, Għażla 2).

**Tabella 1: Doża u skeda**

		<b>Ammont ta' ocrelizumab li ghandu jinghata</b>	<b>Istruzzjonijiet dwar l-infuzjoni</b>
<b>Doża tal-bidu (600 mg)</b> maqsuma f'2 infużjonijiet	Infużjoni 1	300 mg f'250 mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ibda l-infużjoni b'rata ta' 30 mL/siegħa għal 30 minuta</li> <li>Ir-rata tista' tiżdied b'żidiet ta' 30 mL/siegħa kull 30 minuta sa massimu ta' 180 mL/siegħa.</li> <li>Kull infużjoni għandha tingħata fuq madwar 2.5 sigħat</li> </ul>
	Infużjoni 2 (gimaghtejn wara)	300 mg f'250 mL	
<b>Doži sussegwenti (600 mg)</b> infużjoni waħda darba kull 6 xhur	Għażla 1  Infużjoni fuq medda ta' madwar 3.5 sigħat	600 mg f'500 mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ibda l-infużjoni b'rata ta' 40 mL/siegħa għal 30 minuta</li> <li>Ir-rata tista' tiżdied b'żidiet ta' 40 mL/siegħa kull 30 minuta sa massimu ta' 200 mL/siegħa</li> <li>Kull infużjoni għandha tingħata fuq madwar 3.5 sigħat</li> </ul>
	<b>JEW</b>		
	Għażla 2  Infużjoni fuq medda ta' madwar sagħtejn	600 mg f'500 mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ibda l-infużjoni b'rata ta' 100 mL/siegħa għall-ewwel 15-il minuta</li> <li>Żid ir-rata tal-infużjoni għal 200 mL/siegħa għall-15-il minuta ta' wara</li> <li>Żid ir-rata tal-infużjoni għal 250 mL/siegħa għat-30 minuta ta' wara</li> </ul>

		<b>Ammont ta' ocrelizumab li għandu jingħata</b>	<b>Istruzzjonijiet dwar l-infużjoni</b>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Żid ir-rata tal-infużjoni għal 300 mL/siegħa għas-60 minuta li jifdal</li> <li>• Kull infużjoni għandha tingħata fuq medda ta' madwar sagħtejn</li> </ul>

Is-soluzzjonijiet għall-infużjoni għol-vini huma ppreparati permezz ta' dilwizzjoni tal-konċentrat f'borża tal-infużjoni li fiha soluzzjoni għall-infużjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride, għal konċentrazzjoni finali ta' ocrelizumab ta' madwar 1.2 mg/mL.

Għal istruzzjonijiet fuq dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati waqt l-infużjoni u għal mill-inqas siegħa wara li titlesta l-infużjoni (ara sezzjoni 4.4).

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Infezzjoni attiva attwali (ara sezzjoni 4.4).
- Pazjenti fi stat immunokompromess b'mod sever (ara sezzjoni 4.4).
- Tumuri malinni attivi magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Traccabilità

Sabiex tittejjeb it-traccabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

#### Reazzjonijiet Relatati mal-Infużjoni (IRRs - *Infusion-Related Reactions*)

Ocrelizumab huwa assoċjat ma' IRRs, li jistgħu jkunu relatati ma' rilaxx ta' ċitokina u/jew medjaturi kimiċi oħra.

Sintomi ta' IRRs jistgħu jseħħu matul kwalunkwe infużjoni ta' ocrelizumab, iżda ġew irrappurtati b'mod aktar frekwenti matul l-ewwel infużjoni. IRRs jistgħu jseħħu fi żmien 24 siegħa wara l-infużjoni (ara sezzjoni 4.8). Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jiġu osservati bħala ħakk, raxx, urtikarja, eritema, irritazzjoni fil-griżmejn, uġiġħ orofaringeali, qtugħ ta' nifs, edema fil-faringi jew fil-laringi, fwawar, pressjoni baxxa, deni, għeja, uġiġħ ta' ras, sturdament, dardir, takikardija u anafilassi.

#### *Qabel l-infużjoni*

#### Immaniġġjar ta' reazzjonijiet severi

Għandhom ikunu disponibbli riżorsi xierqa għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet severi bħal IRR serja, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva u/jew reazzjonijiet anafilattiċi.

### Pressjoni baxxa

Bħala sintomu ta' IRR, pressjoni baxxa tista' sseħħ waqt l-infuzjonijiet. Għalhekk, waqfien ta' trattamenti kontra l-pressjoni għolja għandu jiġi kkunsidrat għal 12-il siegħa qabel u matul kull infużjoni. Pazjenti bi storja ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (*New York Heart Association III & IV*) ma għewx studjati.

### Medikazzjoni minn qabel

Il-pazjenti għandhom jirċievu medikazzjoni minn qabel biex titnaqqas il-frekwenza u s-severità tal-IRRs (ara sezzjoni 4.2).

#### *Waqfien l-infużjoni*

Jeħtieġ li jittieħdu l-miżuri li għejjin għal pazjenti li jkollhom sintomi pulmonari severi, bħal bronkospażmu jew tħarrix tal-ażżma:

- l-infużjoni tagħhom trid tiġi interrotta immedjatament u b' mod permanenti;
- irid jingħata trattament sintomatiku;
- il-pazjent irid jiġi mmonitorjat sakemm is-sintomi pulmonari jgħaddu peress li titjib inizjali ta' sintomi kliniċi jista' jiġi segwit minn deterjorament.

Sensittività eċċessiva tista' ma tingħarafx klinikament minn IRR f' termini ta' sintomi. Jekk ikun hemm suspett ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva waqt l-infużjoni, l-infużjoni għandha titwaqqaf minnufih u b' mod permanenti (ara 'Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva' hawn taħt).

#### *Wara l-infużjoni*

Il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal mill-anqas siegħa wara li titlesta l-infużjoni għal kwalunkwe sintomu ta' IRR.

It-tobba għandhom javżaw lill-pazjenti li IRR tista' sseħħ fi żmien 24 siegħa wara l-infużjoni.

Għal gwida dwar l-aġġustamenti fl-infużjoni f'każ ta' IRRs, ara sezzjoni 4.2.

### Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Tista' sseħħ ukoll reazzjoni ta' sensittività eċċessiva (reazzjoni allergika akuta għall-prodott medikinali). Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva akuta tat-tip I (medjata minn IgE) jistgħu ma jingħarfux klinikament minn sintomi ta' IRR.

Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva tista' sseħħ matul kwalunkwe għoti, għalkemm tipikament ma sseħħx waqt l-ewwel għoti. Għall-għoti sussegwenti, sintomi aktar severi minn qabel, jew sintomi severi godda, għandhom iwasslu għall-konsiderazzjoni ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva potenzjali. Pazjenti b' sensittività eċċessiva magħrufa medjata minn IgE għal ocrelizumab jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti m'għandhomx jiġu ttrattati (ara sezzjoni 4.3).

### Infezzjoni

L-għoti ta' ocrelizumab għandu jiġi ttardjat f'pazjenti li għandhom infezzjoni attiva sakemm l-infezzjoni tfieq.

Huwa rakkomandat li jiġi vverifikat l-istat immuni tal-pazjent qabel id-dożaġġ peress li pazjenti immunokompromessi b' mod sever (eż., b' limfopenija, newtrogenija, ipogammaglobulinemija) m'għandhomx jiġu ttrattati (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8).

Il-proporzjon globali ta' pazjenti li kellhom infezzjoni serja kien simili għal sustanzi ta' paragun (ara sezzjoni 4.8). Il-frekwenza ta' infezzjonijiet ta' grad 4 (ta' periklu għall-ħajja) u grad 5 (fatali) kienet baxxa fil-gruppi kollha ta' trattament, iżda f'PPMS kienet oghla b' ocrelizumab meta mqabbel mal-placebo għal infezzjonijiet ta' periklu għall-ħajja (1.6% vs 0.4%) u fatali (0.6% vs 0%). L-infezzjonijiet kollha ta' periklu għall-ħajja għaddew mingħajr ma twaqqaf ocrelizumab.

F'PPMS, il-pazjenti li għandhom diffikultajiet biex jibilgħu jinsabu f'riskju oghla ta' pulmonite kkawżata minn aspirazzjoni. It-ttrattament b'ocrelizumab jista' jżid aktar ir-riskju ta' pulmonite severa f'dawn il-pazjenti. It-tobba għandhom jieħdu azzjoni immedjata għal pazjenti li jkollhom pulmonite.

#### *Lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML - progressive multifocal leukoencephalopathy)*

Infezzjoni bil-virus John Cunningham (JCV - *John Cunningham virus*) li twassal għal PML giet osservata b'mod rari ħafna f'pazjenti ttrattati b'antikorpi kontra CD20, inkluż ocrelizumab, u fil-biċċa l-kbira assoċjata ma' fatturi ta' riskju (popolazzjoni ta' pazjenti eż., limfopenija, età avvanzata, politerapija b'immunosoppressanti).

It-tobba għandhom ikunu attenti għas-sinjali u s-sintomi bikrija ta' PML, li jistgħu jinkludu kwalunkwe bidu ġdid, jew aggravar ta' sinjali jew sintomi newroloġiċi, għax dawn jistgħu jkunu simili għall-marda ta' MS.

Jekk ikun hemm suspett ta' PML, l-għoti ta' ocrelizumab irid jiġi mwaqqaf. Għandha tiġi kkunsidrata valutazzjoni inkluż skenn b'Immagini b'Riżonanza Manjetika (MRI - *Magnetic Resonance Imaging*) preferibbilment b'kuntrast (imqabbel ma' MRI qabel it-ttrattament), ittestjar ta' konferma tal-fluwidu ċerebrospinali (CSF - *cerebro-spinal fluid*) għal Deoxyribonucleic acid (DNA) tal-JCV u valutazzjonijiet newroloġiċi ripetuti. Jekk tiġi kkonfermata PML, it-ttrattament għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

#### *Attivazzjoni mill-ġdid tal-Epatite B*

Attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-Epatite B (HBV - *Hepatitis B virus*), li f'xi każijiet wasslet għal epatite fulminanti, insuffiċjenza tal-fwied u mewt, giet irrappurtata f'pazjenti ttrattati b'antikorpi kontra CD20.

Ittestjar għall-HBV għandu jsir fil-pazjenti kollha qabel jinbeda t-ttrattament skont linji gwida lokali. Pazjenti b'HBV attiv (jiġifieri infezzjoni attiva kkonfermata b'riżultati pożittivi għall-ittestjar għal HBsAg u anti-HB) m'għandhomx jiġu ttrattati b'ocrelizumab (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti b'seroloġija pożittiva (jiġifieri negattivi għal HBsAg u pożittivi għall-antikorpi tal-qalba ta' HB (HBcAb +); trasportaturi ta' HBV (pożittivi għall-antigen tal-wiċċ, HBsAg+) għandhom jikkonsultaw esperti fil-mard tal-fwied qabel il-bidu tat-ttrattament u għandhom jiġu mmonitorjati u mmanigġjati skont standards mediċi lokali għall-prevenzjoni ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-Epatite B.

#### *Newtropsenja ttardjata*

Ġew irrappurtati każijiet ta' bidu ttardjat ta' newtropsenja mill-inqas 4 ġimgħat wara l-aktar infużjoni reċenti ta' ocrelizumab (ara sezzjoni 4.8). Għalkemm xi każijiet kienu ta' Grad 3 jew 4, il-maġġoranza tal-każijiet kienu ta' Grad 1 jew 2. F'pazjenti b'sinjali u sintomi ta' infezzjoni, huwa rakkomandat il-kejl tan-newtrofili fid-demem.

#### Tumuri malinni

Ġiet osservata zieda fin-numru ta' tumuri malinni (inklużi kanċers tas-sider) fi provi kliniċi f'pazjenti ttrattati b'ocrelizumab, meta mqabbla ma' gruppi ta' kontroll. L-inċidenza kienet fi ħdan ir-rata normali mistennija għall-popolazzjoni b'MS. Il-pazjenti b'tumur malinn attiv magħruf m'għandhomx jiġu ttrattati b'ocrelizumab (ara sezzjoni 4.3). Għandu jitqies bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju individwali f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa għal tumuri malinni u f'pazjenti li qed jiġu mmonitorjati b'mod attiv għal okkorrenza mill-ġdid ta' tumur malinn. Il-pazjenti għandhom isegwu ttestjar standard għal kanċer tas-sider skont il-linji gwida lokali.

Fil-perjodu kkontrollat tal-provi kliniċi, l-inċidenza ta' kanċers tal-ġilda mhux melanoma kienet baxxa u ma kienx hemm żbilanċ bejn il-gruppi ta' trattament. Ġiet osservata zieda fl-inċidenza bejn is-snin 3



u 4 ta' trattament minhabba karcinoma taċ-ċellula bażali, li ma gietx osservata fi snin sussegwenti. L-inċidenza kienet fi hdan ir-rata normali mistennija għall-popolazzjoni b'MS.

### Trattament ta' pazjenti immunokompromessi b' mod sever

Pazjenti fi stat immunokompromess b' mod sever m'għandhomx jiġu ttrattati qabel ma tghaddi l-kondizzjoni (ara sezzjoni 4.3).

F'kondizzjonijiet awtoimmuni oħrajn, l-użu ta' ocrelizumab flimkien ma' immunosoppressanti (eż., kortikosteroidi kroniċi, mediċini antirewmatiċi li jimmodifikaw il-marda [DMARDs - *disease-modifying antirheumatic drugs*] mhux bijoloġiċi u bijoloġiċi, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, azathioprine) wassal għal żieda ta' infezzjonijiet serji, inkluż infezzjonijiet opportunistiċi. Infezzjonijiet inkludew u ma kinux limitati għal pulmonite atipika u pulmonite kkawżata minn pneumocystis jirovecii, pulmonite kkawżata minn varicella, tuberkulożi, istoplasmożi. F'każijiet rari, xi wħud minn dawn l-infezzjonijiet kienu fatali. Analizi esploratorja identifikat il-fatturi li għejjin assoċjati ma' riskju ta' infezzjonijiet serji: dożi oġhla ta' ocrelizumab minn dawkkommandati f'MS, komorboditajiet oħra, u użu kroniku ta' immunosoppressanti/kortikosteroidi.

Mhux rakkomandat li jintużaw immunosoppressivi oħrajn flimkien ma' ocrelizumab minbarra kortikosteroidi għat-trattament sintomatiku ta' rkadar. It-tagħrif dwar jekk l-użu fl-istess hin ta' steroidi għat-trattament sintomatiku ta' rkadar huwiex assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' infezzjonijiet fil-prattika klinika huwa limitat. Fl-istudji importanti ħafna ta' ocrelizumab f'MS, l-għoti ta' kortikosteroidi għat-trattament ta' rkadar ma kienx assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' infezzjoni serja.

Meta jinbeda ocrelizumab wara terapija immunosoppressiva jew meta tinbeda terapija immunosoppressiva wara ocrelizumab, għandu jiġi kkunsidrat il-potenzjal ta' effetti farmakodinamiċi li jikkoinċidu (ara sezzjoni 5.1). Għandu jkun hemm kawtela meta jiġi preskritt ocrelizumab filwaqt li jiġu kkunsidrati l-farmakodinamiċi ta' terapiji għal MS oħrajn li jimmodifikaw il-marda.

### Tilqim

Is-sigurtà ta' tilqim b'vaċċini ħajjin jew ħajjin u attenwati, wara terapija ma gietx studjata u tilqim b'vaċċini virali ħajjin jew ħajjin u attenwati mhux rakkomandat waqt it-trattament u sakemm l-għadd taċ-ċelluli B jerggħu lura għan-normal. Fi provi kliniċi, iż-żmien medjan biex iċ-ċelluli B reġgħu lura għan-normal kien ta' 72 ġimgħa (ara sezzjoni 5.1).

Fi studju open-label li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b' mod każwali, pazjenti b'RMS setgħu jibnu risponsi umorali, għalkemm imnaqqs, għal tosojde tat-tetnu, 23-valent pneumococcal polysaccharide b'vaċċin *booster* jew mingħajru, neoantigen ta' keyhole limpet haemocyanin, u vaċċini tal-influenza tal-istaġun (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Huwa rakkomandat li pazjenti ttrattati b'ocrelizumab jiġu mlaqqma b'vaċċini tal-influenza tal-istaġun li jkunu inattivati.

It-tobba għandhom janalizzaw l-istat ta' immunizzazzjoni ta' pazjenti li qed jiġu kkunsidrati għal trattament b'ocrelizumab. Pazjenti li jeħtieġu tilqim għandhom ilestu t-tilqim tagħhom mill-inqas 6 ġimgħat qabel il-bidu tat-trattament.

*Esoniment in utero għal ocrelizumab u t-tilqim ta' trabi tat-twelid u trabi b'vaċċini ħajjin jew ħajjin u attenwati*

Minhabba t-tnaqqis potenzjali taċ-ċelluli B fi trabi ta' ommijiet li jkunu ġew esposti għal ocrelizumab matul it-tqala, huwa rakkomandat li t-tilqim b'vaċċini ħajjin jew ħajjin u attenwati għandu jiġi ttardjat sakemm il-livelli taċ-ċelluli B ikunu rkupraw; għalhekk, huwa rakkomandat il-kejl tal-livelli taċ-ċelluli B pożittivi għal CD19 fi trabi tat-twelid u trabi qabel it-tilqim.

Huwa rakkomandat li t-tilqim kollu minbarra dak haj jew haj u attenwat għandu jsegwi skeda ta' immunizzazzjoni lokali u għandu jiġi kkunsidrat kejl ta' titers ta' rispons indotti mill-vaċċin biex jiġi ċċekkjat jekk l-individwi bnewx rispons immuni protettiv peress li l-effikaċja tat-tilqim tista' tkun imnaqqsa.

Is-sigurtà u ż-żmien meta jingħata t-tilqim għandhom jiġu diskussi mat-tabib tat-tarbija (ara sezzjoni 4.6).

### Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni, peress li mhumiex mistennija interazzjonijiet permezz ta' enzimi taċ-ċitokroma P450, enzimi li jimmetabolizzaw oħrajn jew trasportaturi.

### Tilqim

Is-sigurtà ta' tilqim b'vaċċini ħajjin jew ħajjin u attenwati, wara t-terapija b'ocrelizumab ma ġietx studjata.

Hemm *data* disponibbli dwar l-effetti ta' tosojde tat-tetnu, 23-valent pneumococcal polysaccharide, neoantigen ta' keyhole limpet haemocyanin, u vaċċini tal-influenza tal-istaġun f'pazjenti li jkunu qed jirċievu ocrelizumab (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Wara trattament għal aktar minn sentejn, il-proporzjon ta' pazjenti b'titers ta' antikorpi pożittivi kontra *S. pneumoniae*, gattone, rubella u varicella ġeneralment kienu simili għall-proporzjonijiet fil-linja bażi.

### Immunosoppressanti

Mhux rakkomandat li jintużaw terapiji immunosoppressivi oħrajn flimkien ma' ocrelizumab minbarra kortikosteroidi għat-trattament sintomatiku ta' rkadar (ara sezzjoni 4.4).

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv waqt li jkunu qed jirċievu ocrelizumab u għal 12-il xahar wara l-aħħar doża mogħtija ta' ocrelizumab.

### Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' ocrelizumab f'nisa tqal. Ocrelizumab huwa immunoglobulina G (IgG). L-IgG hija magħrufa li tgħaddi mill-barriera tal-plaċenta. Għandu jiġi kkunsidrat posponiment tat-tilqim b'vaċċini ħajjin jew ħajjin u attenwati għal trabi tat-twelid u trabi mwielda lil ommijiet li jkunu ġew esposti għal ocrelizumab fl-utru. L-ebda *data* dwar l-għadd taċ-ċelluli B ma ngabret fi trabi tat-twelid u trabi esposti għal ocrelizumab, u t-tul potenzjali tat-tnaqqis taċ-ċelluli B fit-trabi tat-twelid u fit-trabi mhuwiex magħruf (ara sezzjoni 4.4).

Tnaqqis temporanju fl-għadd ta' ċelluli B periferali u limfoċitopenija ġew irrappurtati fi trabi mwielda lill-ommijiet esposti għal antikorpi kontra CD20 oħrajn waqt it-tqala. It-tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli B fl-utru kien osservat ukoll fi studji fl-animali.

Studji f'animali (dwar l-effett tossiku fuq l-embrijun u l-fetu) ma jindikawx effetti teratoġeniċi. Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva kien osservat fi studji dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

Ocrelizumab għandu jigi evitat waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali għall-omm ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

### Treddiġh

Mhux magħruf jekk ocrelizumab/metaboliti jgħux eliminati fil-ħalib tal-bniedem. *Data* farmakodinamika/tossikoloġika disponibbli fl-animali wriet tneħħija ta' ocrelizumab fil-ħalib (ara sezzjoni 5.3). Riskju għat-trabi tat-twelid u għat-trabi ma jistax jigi eskluż. In-nisa għandhom jingħataw parir biex iwaqqfu t-treddiġh waqt terapija.

### Fertilità

*Data* ta' qabel l-użu kliniku ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin ibbażat fuq studji dwar il-fertilità tal-irġiel u n-nisa f'xadini cynomolgus.

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ocrevus m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi importanti u rrapportati b'mod frekwenti kienu IRRs (34.3%, 40.1% f'RMS u PPMS, rispettivament) u infezzjonijiet (58.5%, 72.2% f'RMS u PPMS, rispettivament) (ara sezzjoni 4.4).

### Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati fi provi kliniċi u dderivati minn rappurtar spontanju huma elenkati hawn taht fit-Tabella 2. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi tal-MedDRA u l-kategoriji ta' frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1\ 000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10\ 000$  sa  $< 1/1\ 000$ ), rari hafna ( $< 1/10\ 000$ ) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull Klassi tas-Sistemi u tal-Organi, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont il-frekwenza bl-aktar frekwenti l-ewwel.

**Tabella 2 Reazzjonijiet avversi**

<b>MedDRA</b> <b>Klassi tas-Sistemi u tal- Organi (SOC - System Organ Class)</b>	<b>Komuni hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux Maghruf</b>
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, nażofaringite, influwenza	Sinozite, bronkrite, herpes orali, gastroenterite, infezzjoni fl-apparat respiratorju, infezzjoni ikkawżata minn virus, herpes zoster, konguntivite, ċellulite	
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>		Newtrogenija	Bidu ttardjat ta' newtrogenija <sup>2</sup>
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>		Sogħla, katarru	
<b>Investigazzjonijiet</b>	Tnaqqis ta' immunoglobulina M fid-demem	Tnaqqis ta' immunoglobulina G fid-demem	
<b>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</b>	Reazzjoni relatata mal-infużjoni <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> Ara Deskrizzjonijiet ta' reazzjonijiet avversi magħżula.

<sup>2</sup> Osservati fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq.

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni*

Matul il-provi dwar RMS u PPMS, sintomi assoċjati ma' IRRs inkludew, iżda ma kinux limitati għal: ħakk, raxx, urtikarja, eritema, fwawar, pressjoni baxxa, deni, għeja, uġigh ta' ras, sturdament, irritazzjoni fil-gerżuma, uġigh fil-ħalq u l-faringi, qtugh ta' nifs, edema fil-faringi jew fil-laringi, dardir, takikardija. Fi provi kkontrollati ma kien hemm l-ebda IRRs fatali. Barra dan, is-sintomi ta' IRR fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq kienu jinkludu anafilassi.

Fi provi kliniċi kkontrollati b'mod attiv (RMS), IRR kienet l-aktar reazzjoni avversa komuni fil-grupp ta' trattament ta' ocrelizumab b'incidenza globali ta' 34.3% meta mqabbla ma' incidenza ta' 9.9% fil-grupp ta' trattament b'interferon beta-1a (infużjoni ta' plaċebo). L-incidenza ta' IRRs kienet l-oġhla matul Doża 1, infużjoni 1 (27.5%) u naqset maż-żmien għal < 10% f'Doża 4. Il-maġġoranza tal-IRRIs fiż-żewġ gruppi ta' trattament kienu ħfief sa moderati. 21.7% u 10.1% tal-pazjenti ttrattati b'ocrelizumab kellhom IRRs ħfief u moderati rispettivament, 2.4% kellhom IRRs severi u 0.1% kellhom IRRs ta' periklu għall-ħajja.

Fil-prova klinika kkontrollata bil-plaċebo (PPMS), IRR kienet l-aktar reazzjoni avversa komuni fil-grupp ta' trattament ta' ocrelizumab b'incidenza globali ta' 40.1% meta mqabbla ma' incidenza ta'

25.5% fil-grupp tal-plaċebo. L-inċidenza ta' IRRs kienet l-ogħla matul Doża 1, infużjoni 1 (27.4%) u naqset b'doži sussegwenti għal <10% f'Doża 4. Proporzjon akbar ta' pazjenti f'kull grupp kellhom IRRs mal-ewwel infużjoni ta' kull doża meta mqabbla mat-tieni infużjoni ta' dik id-doża. Il-maġġoranza tal-IRRs kienu ħfief sa moderati. 26.7% u 11.9% tal-pazjenti ttrattati b'ocrelizumab kellhom IRRs ħfief u moderati rispettivament, 1.4% kellhom IRRs severi. Ma kienx hemm IRRs ta' periklu għall-ħajja. Ara sezzjoni 4.4.

#### *Infużjoni alternattiva iqsar tad-doži sussegwenti*

Fi studju (Sottostudju dwar Infużjoni Iqsar MA30143) maħsub biex jiġi kkaratterizzat il-profil tas-sigurtà ta' infużjonijiet iqsar (sagħtejn) ta' ocrelizumab f'pazjenti bi Sklerozi Multipla li Tirkadi u Tbatti, l-inċidenza, l-intensità, u t-tipi ta' sintomi ta' IRRs kienu konsistenti ma' dawk ta' infużjonijiet mogħtija fuq medda ta' 3.5 sigħat (ara sezzjoni 5.1). In-numru globali ta' interventi meħtieġa kien baxx fiż-żewġ gruppi ta' infużjoni, madankollu, kienu meħtieġa aktar interventi (rata aktar baxxa jew interruzzjonijiet temporanji) biex jiġu mmanigġjati l-IRRs fil-grupp ta' infużjoni iqsar (sagħtejn) meta mqabbel mal-grupp ta' infużjoni fuq medda ta' 3.5 sigħat (8.7% vs 4.8%, rispettivament).

#### *Infezzjoni*

Fl-istudji kkontrollati b'mod attiv f'RMS, infezzjonijiet seħħew fi 58.5% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu ocrelizumab vs 52.5% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu interferon beta 1a. Infezzjonijiet serji seħħew f'1.3% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu ocrelizumab vs 2.9% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu interferon beta 1a. Fl-istudju kkontrollat bil-plaċebo f'PPMS, infezzjonijiet seħħew fi 72.2% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu ocrelizumab vs 69.9% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo. Infezzjonijiet serji seħħew f'6.2% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu ocrelizumab vs 6.7% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo. Il-pazjenti kollha qalbu għal ocrelizumab matul il-fażi open-label kemm fl-istudji dwar RMS kif ukoll f'dawk dwar PPMS. Ġiet osservata żieda fir-rata ta' infezzjonijiet serji f'RMS bejn is-Snin 2 u 3, iżda mhux fi snin sussegwenti. Ma ġietx osservata żieda f'PPMS.

#### *Infezzjonijiet fl-apparat respiratorju*

Il-proporzjon ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju kien oghla f'pazjenti ttrattati b'ocrelizumab meta mqabbel ma' interferon beta-1-a u plaċebo.

Fil-provi kliniċi dwar RMS, 39.9% tal-pazjenti ttrattati b'ocrelizumab u 33.2% tal-pazjenti ttrattati b'interferon beta-1-a kellhom infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq u 7.5% tal-pazjenti ttrattati b'ocrelizumab u 5.2% tal-pazjenti ttrattati b'interferon beta-1-a kellhom infezzjoni fl-apparat respiratorju t'isfel.

Fil-prova klinika dwar PPMS, 48.8% tal-pazjenti ttrattati b'ocrelizumab u 42.7% tal-pazjenti li rċevew plaċebo kellhom infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq u 9.9% tal-pazjenti ttrattati b'ocrelizumab u 9.2% tal-pazjenti li rċevew plaċebo kellhom infezzjoni fl-apparat respiratorju t'isfel.

L-infezzjonijiet fl-apparat respiratorju rrapportati f'pazjenti ttrattati b'ocrelizumab fil-biċċa l-kbira kienu ħfief sa moderati (80-90%).

#### *Herpes*

Fi provi kliniċi kkontrollati b'mod attiv (RMS), infezzjonijiet tal-herpes kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti ttrattati b'ocrelizumab milli f'pazjenti ttrattati b'interferon-beta-1a inklużi herpes zoster (2.1% vs 1.0%), herpes simplex (0.7% vs 0.1%), herpes orali (3.0% vs 2.2%), herpes ġenitali (0.1% vs 0%) u infezzjoni bil-virus tal-herpes (0.1% vs 0%). L-infezzjonijiet kollha kienu ħfief sa moderati fis-severità, ħlief avveniment wieħed ta' Grad 3, u l-pazjenti rkupraw bi trattament b'terapiji standard.

Fil-prova klinika kkontrollata bil-plaċebo (PPMS), proporzjon oghla ta' pazjenti b'herpes orali (2.7% vs 0.8%) kien osservat fil-grupp ta' trattament b'ocrelizumab.

## *Anormalitajiet tal-laboratorju*

### Immunoglobulini

It-trattament b'ocrelizumab wassal għal tnaqqis fl-immunoglobulini totali matul il-perjodu kkontrollat tal-istudji, fil-biċċa l-kbira bħala riżultat ta' tnaqqis fl-IgM. *Data* minn provi kliniċi wriet assoċjazzjoni bejn livelli mnaqqsa ta' IgG (u inqas għal IgM jew IgA) u infezzjonijiet serji.

### Limfoċiti

F'RMS, tnaqqis fil-limfoċiti < LLN ġie osservat f'20.7% tal-pazjenti ttrattati b'ocrelizumab meta mqabbel ma' 32.6% tal-pazjenti ttrattati b'interferon beta-1a. F'PPMS, tnaqqis fil-limfoċiti < LLN ġie osservat f'26.3% tal-pazjenti ttrattati b'ocrelizumab vs 11.7% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo.

Il-maġġoranza ta' dan it-tnaqqis rrapportat f'pazjenti ttrattati b'ocrelizumab kien ta' Grad 1 (< LLN - 800 ċellula/mm<sup>3</sup>) u 2 (bejn 500 u 800 ċellula/mm<sup>3</sup>) fis-severità. Madwar 1% tal-pazjenti fil-grupp ta' ocrelizumab kellhom limfopenija ta' Grad 3 (bejn 200 u 500 ċellula/mm<sup>3</sup>). Hadd mill-pazjenti ma ġie rrapportat b'limfopenija ta' Grad 4 (< 200 ċellula/mm<sup>3</sup>).

Ġiet osservata żieda fir-rata ta' infezzjonijiet serji matul episodji ta' tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti totali kkonfermat f'pazjenti ttrattati b'ocrelizumab. In-numru ta' infezzjonijiet serji kien baxx wisq biex jinsiltu konklużjonijiet definittivi.

### Newtrofili

Fil-perjodu ta' trattament ikkontrollat b'mod attiv (RMS), kien osservat tnaqqis fin-newtrofili < LNN f'14.7% tal-pazjenti ttrattati b'ocrelizumab meta mqabbel ma' 40.9% tal-pazjenti ttrattati b'interferon beta-1a. Fil-prova klinika kkontrollata bil-plaċebo (PPMS), il-proporzjon ta' pazjenti fuq ocrelizumab li kellhom tnaqqis fin-newtrofili kien oġhla (12.9%) mill-pazjenti fuq plaċebo (10.0%); fosthom perċentwali oġhla ta' pazjenti (4.3%) fil-grupp ta' ocrelizumab kellhom newtrogenija ta' Grad 2 jew oġhla vs 1.3% fil-grupp tal-plaċebo; madwar 1% tal-pazjenti fil-grupp ta' ocrelizumab kellhom newtrogenija ta' Grad 4 vs 0% fil-grupp tal-plaċebo.

Il-maġġoranza tat-tnaqqis fin-newtrofili kien temporanju (osservat darba biss għal pazjent partikolari ttrattat b'ocrelizumab) u kien ta' Grad 1 (bejn < LLN u 1500 ċellula/mm<sup>3</sup>) u 2 (bejn 1 000 u 1 500 ċellula/mm<sup>3</sup>) fis-severità. B'mod globali, madwar 1% tal-pazjenti fil-grupp ta' ocrelizumab kellhom newtrogenija ta' Grad 3 jew 4. Pazjent wiehed b'newtrogenija ta' Grad 3 (bejn 500 u 1 000 ċellula/mm<sup>3</sup>) u pazjent wiehed b'newtrogenija ta' Grad 4 (< 500 ċellula/mm<sup>3</sup>) kienu jeħtieġu trattament speċifiku b'fattur li jstimula l-kolonja tal-granuloċiti, u baqgħu fuq ocrelizumab wara l-episodju. Newtrogenija tista' sseħħ diversi xhur wara l-għoti ta' ocrelizumab (ara sezzjoni 4.4).

### Oħrajn

Pazjent wiehed, li rċieva 2 000 mg ta' ocrelizumab, miet bis-sindrome ta' rispons infjammatorju sistemiku (SIRS - *systemic inflammatory response syndrome*) ta' etjoloġija mhux magħrufa, wara eżami b'immagini b'risonanza manjetika (MRI - *magnetic resonance imaging*) 12-il ġimgħa wara l-aħħar infużjoni; reazzjoni anafilattojda għas-sustanza ta' kuntrast li fiha gadolinju tal-MRI setgħet ikkontribwixxiet għall-SIRS.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

## 4.9 Doża eċċessiva

Hemm esperjenza limitata minn provi kliniċi b'doži oghla mid-doża approvata ta' ocrelizumab. L-ogħla doża ttestjata s'issa f'pazjenti b'MS hija 2 000 mg, mogħtija bħala żewġ infużjonijiet ġol-vini ta' 1 000 mg separati b'gimmaġtejn (studju ta' Fażi II biex tinstab id-doża f'RRMS) u 1 200 mg, mogħtija bħala injezzjoni taħt il-ġilda (studju ta' Fażi Ib biex tinstab id-doża). Fl-istudji kliniċi importanti hafna r-reazzjonijiet avversi kienu konsistenti mal-profil ta' sigurtà.

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku f'każ ta' doża eċċessiva; interrompi l-infużjoni immedjatament u osserva l-pazjent għal IRRs (ara sezzjoni 4.4).

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L04AG08.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ocrelizumab huwa antikorp monoklonali rikombinanti umanizzat li jimmira b'mod selettiv ċelluli B li jesprimu CD20.

CD20 huwa antiġen tas-superfiċje taċ-ċelluli li jinstab fuq prekursori taċ-ċelluli B, ċelluli B maturi u tal-memorja iżda mhux espress fuq ċelluli staminali limfatiċi u ċelluli tal-plażma.

Il-mekkaniżmi preċiżi li permezz tagħhom ocrelizumab jeżerċita l-effetti terapewtiċi kliniċi tiegħu f'MS mhux spjegat b'mod sħiħ, iżda huwa maħsub li jinvolvu immunomodulazzjoni permezz ta' tnaqqis fin-numru u l-funzjoni ta' ċelluli B li jesprimu CD20. Wara l-irbit mas-superfiċje taċ-ċellula, ocrelizumab inaqqas b'mod selettiv ċelluli B li jesprimu CD20 permezz ta' fagoċitożi ċellulari dipendenti minn antikorpi (ADCP - *antibody-dependent cellular phagocytosis*), ċitotossicità ċellulari dipendenti minn antikorpi (ADCC - *antibody-dependent cellular cytotoxicity*), ċitotossicità dipendenti minn komplement (CDC - *complement-dependent cytotoxicity*), u apoptożi. Il-kapaċità tar-rikostituzzjoni taċ-ċelluli B u l-immunità umorali eżistenti minn qabel huma ppreservati. Barra dan, l-immunità intrinsika u n-numru totali ta' ċelluli T mhumiex affettwati.

#### Effetti farmakodinamiċi

Trattament b'ocrelizumab iwassal għal tnaqqis rapidu ta' ċelluli B CD19+ fid-demmi sa 14-il jum wara t-trattament (l-ewwel punt ta' żmien tal-valutazzjoni) bħala effett farmakoloġiku mistenni. Dan kien sostnut matul il-perjodu ta' trattament. Għall-għadd taċ-ċelluli B, jintuża CD19, peress li l-preżenza ta' ocrelizumab tinterferixxi mal-għarfien ta' CD20 mill-assaġġ.

Fl-istudji ta' Fażi III, bejn kull doża ta' ocrelizumab, sa 5% tal-pazjenti wrew żieda mill-ġdid ta' ċelluli B (> limitu l-aktar baxx tan-normal (LLN - *lower limit of normal*) jew linja bażi) għall-anqas f'punt ta' żmien wieħed. L-ammont u t-tul ta' żmien ta' tnaqqis ta' ċelluli B kien konsistenti fil-provi dwar PPMS u RMS.

L-itwal żmien ta' segwitu wara l-aħħar infużjoni (Studju ta' Fażi II WA21493, N=51) jindika li l-hin medjan biex l-għadd ta' ċelluli B jerġa' lura għan-normal (ritorn għal-linja bażi/LLN skont liema jseħħ l-ewwel) kien ta' 72 ġimġha (firxa 27 - 175 ġimġha). F'90% tal-pazjenti kollha l-għadd ta' ċelluli B reġa' żdied għal LLN jew għall-valur tal-linja bażi sa madwar sentejn u nofs wara l-aħħar infużjoni.

## Effikaċja klinika u sigurtà

*Forum li jirkadu ta' sklerozi multipla (RMS - relapsing multiple sclerosis)*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ocrelizumab ġew evalwati f'żewġ provi li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, double-dummy, ikkontrollati b'mod attiv b'sustanza ta' paragon (WA21092 u WA21093), b'disinn identiku, f'pazjenti b'forum ta' MS li jirkadu (skont il-kriterji McDonald 2010) u evidenza ta' attività tal-marda (kif iddefinita minn karatteristiċi kliniċi jew ta' immaġini) matul is-sentejn preċedenti. Id-disinn tal-istudju u l-karatteristiċi fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-istudju huma miġbura fil-qosor f'Tabella 3.

Karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi kienu bbilancjati tajjeb bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. Pazjenti li kienu qed jirċievu ocrelizumab (Grupp A) ingħataw 600 mg kull 6 xhur (Doża 1 bhala 2 infużjonijiet x 300 mg ġol-vini, mogħtija ġimagħtejn bogħod minn xulxin, u doži sussegwenti ngħataw bhala infużjoni waħda ta' 600 mg ġol-vini). Pazjenti fi Grupp B ingħataw Interferon beta-1a 44 mcg permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda 3 darbiet fil-ġimgħa.

**Tabella 3 Disinn tal-istudju, karatteristiċi demografiċi u fil-linja bażi**

	<b>Studju 1</b>		<b>Studju 2</b>	
<b>Isem l-istudju</b>	<b>WA21092 (OPERA I) (n=821)</b>		<b>WA21093 (OPERA II) (n=835)</b>	
<b>Disinn tal-istudju</b>				
Popolazzjoni tal-istudju	Pazjenti b'forum ta' MS li jirkadu			
Storja tal-marda waqt l-eżaminazzjoni	Mill-inqas żewġ rikaduti fis-sentejn preċedenti jew rikaduta waħda fis-sena preċedenti; EDSS* bejn 0 u 5.5, inklużivi			
Tul ta' żmien tal-istudju	Sentejn			
Gruppi ta' trattament	Grupp A: Ocrelizumab 600 mg Group B: interferon beta-1a 44 mcg S.C. (IFN)			
<b>Karatteristiċi fil-linja bażi</b>	Ocrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Età medja (snin)	37.1	36.9	37.2	37.4
Firxa ta' età (snin) meta ġew inklużi	18 - 56	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Distribuzzjoni tas-sessi (% ta' irġiel/% ta' nisa)	34.1/65.9	33.8/66.2	35.0/65.0	33.0/67.0
Tul medju/medjan tal-marda mid-diġanjosi (snin)	3.82/1.53	3.71/1.57	4.15/2.10	4.13/1.84
Pazjenti li qatt ma hadu DMT qabel (%)**	73.4	71.0	72.7	74.9
Numru medju ta' rikaduti fis-sena ta' qabel	1.31	1.33	1.32	1.34
Proporzjon ta' pazjenti b'leżjonijiet T1 osservati aktar b'Gd	42.5	38.1	39.0	41.4
EDSS Medja*	2.82	2.71	2.73	2.79

\* Skala tal-Istat Mifruż tad-Diżabilità

\*\* Pazjenti li ma kinux ittrattati b'terapija li timmodifika l-marda (DMT - *disease-modifying therapy*) fis-sentejn ta' qabel l-għażla b'mod każwali.



Riżultati ewlenin tal-effikaċja klinika u tal-MRI huma pprezentati f' Tabella 4 u Figura 1.

Ir-riżultati ta' dawn l-istudji juru li ocrelizumab irażżan b' mod sinifikanti l-irkadar, l-attività sottoklinika tal-marda mkejla permezz tal-MRI, u l-progressjoni tal-marda meta mqabbel ma' interferon beta-1a 44 mcg taħt il-ġilda.

**Tabella 4 Puntji ahharin kliniċi u tal-MRI ewlenin minn Studji WA21092 u WA21093 (RMS)**

Puntji Ahharin	Studju 1: WA21092 (OPERA I)		Studju 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
<b>Puntji Ahharin Kliniċi</b>				
Rata Annwalizzata ta' Rkadar (ARR – <i>Annualised Relapse Rate</i> ) (punt ahhari primarju) <sup>8</sup>	0.156	0.292	0.155	0.290
Tnaqqis Relattiv	46% (p<0.0001)		47% (p<0.0001)	
Proporzjon ta' pazjenti bi Progressjoni Kkonfermata tad-Diżabilità ta' 12-il ġimgħa <sup>3</sup>	9.8% Ocrelizumab vs 15.2% IFN			
Tnaqqis tar-Riskju (Analizi Globali <sup>1</sup> )	40% (p=0.0006) <sup>7</sup>			
Tnaqqis tar-Riskju (Studji Individwali <sup>2</sup> )	43% (p=0.0139) <sup>7</sup>		37% (p=0.0169) <sup>7</sup>	
Proporzjon ta' pazjenti bi Progressjoni Kkonfermata tad-Diżabilità (CDP - <i>Confirmed Disability Progression</i> ) ta' 24 ġimgħa <sup>3</sup>	7.6% Ocrelizumab vs 12.0% IFN			
Tnaqqis tar-Riskju (Analizi Globali <sup>1</sup> )	40% (p=0.0025) <sup>7</sup>			
Tnaqqis tar-Riskju (Studji Individwali <sup>2</sup> )	43% (p=0.0278) <sup>7</sup>		37% (p=0.0370) <sup>7</sup>	
Proporzjon ta' pazjenti b' Titjib Ikkonfermat tad-Diżabilità ta' mill-inqas 12-il ġimgħa <sup>4</sup>	20.7% Ocrelizumab vs 15.6% IFN			
Żieda Relattiva (Analizi Globali <sup>1</sup> )	33% (p=0.0194)			
Żieda Relattiva (Studji Individwali <sup>2</sup> )	61% (p=0.0106)		14% (p=0.4019)	
Proporzjon ta' pazjenti mingħajr Rikaduta wara 96 ġimgħa <sup>2</sup>	80.4%	66.7%	78.9%	64.3%
	(p<0.0001)		(p<0.0001)	
Proporzjon ta' pazjenti bl-Ebda Evidenza ta' Attività tal-Marda (NEDA - <i>No Evidence of Disease Activity</i> ) <sup>5</sup>	48%	29%	48%	25%
Żieda Relattiva <sup>2</sup>	64% (p<0.0001)		89% (p<0.0001)	
<b>Puntji Ahharin tal-MRI</b>				
Numru medju ta' leżjonijiet T1 osservati aktar b'Gd f' kull skenn tal-MRI	0.016	0.286	0.021	0.416
Tnaqqis relattiv	94% (p<0.0001)		95% (p<0.0001)	
Numru medju ta' leżjonijiet T2 iperintensi ġodda u/jew li qed jikbru f' kull skenn tal-MRI	0.323	1.413	0.325	1.904
Tnaqqis relattiv	77% (p<0.0001)		83% (p<0.0001)	
Bidla perċentwali fil-volum tal-moħħ minn Ġimgħa 24 sa ġimgħa 96	-0.572	-0.741	-0.638	-0.750
Tnaqqis relattiv fit-telf tal-volum tal-moħħ	22.8% (p=0.0042) <sup>6</sup>		14.9% (p=0.0900)	

<sup>1</sup> Data miġbura b' mod prospettiv minn Studju 1 u 2

<sup>2</sup> Analizi mhux konfermattiva tal-valur p; mhux parti mill-ġerarkija tal-ittejtjar speċifikata minn qabel

<sup>3</sup> CDP iddefinita bhala zieda ta'  $\geq 1.0$  punt mill-punteġġ fil-linja bażi tal-Iskala tal-Istat Mifruż tad-Diżabilità (EDSS - Expanded Disability Status Scale) għal pazjenti b'punteġġ fil-linja bażi ta' 5.5 jew inqas, jew ta'  $\geq 0.5$  meta l-punteġġ fil-linja bażi huwa  $> 5.5$ , stimi Kaplan-Meier f'Ġimgha 96

<sup>4</sup> Definit bhala tnaqqis ta'  $\geq 1.0$  punt mill-punteġġ fil-linja bażi tal-EDSS għall-pazjenti b'punteġġ fil-linja bażi tal-EDSS ta'  $\geq 2$  u  $\leq 5.5$ , jew  $\geq 0.5$  meta l-punteġġ fil-linja bażi jkun  $> 5.5$ . Pazjenti b'punteġġ fil-linja bażi ta'  $< 2$  ma kinux inkluzi fl-analizi.

<sup>5</sup> NEDA ddefinita bhala nuqqas ta' rikaduti ddefiniti fil-protokoll, CDP ta' 12-il ġimgha, u kull attività osservata b'MRI (leżjonijiet T1 osservati aktar b'Gd, jew leżjonijiet T2 ġodda jew li qed jikbru) waqt it-trattament kollu ta' 96 ġimgha. Riżultat esploratorju bbażat fuq il-popolazzjoni ITT kompluta.

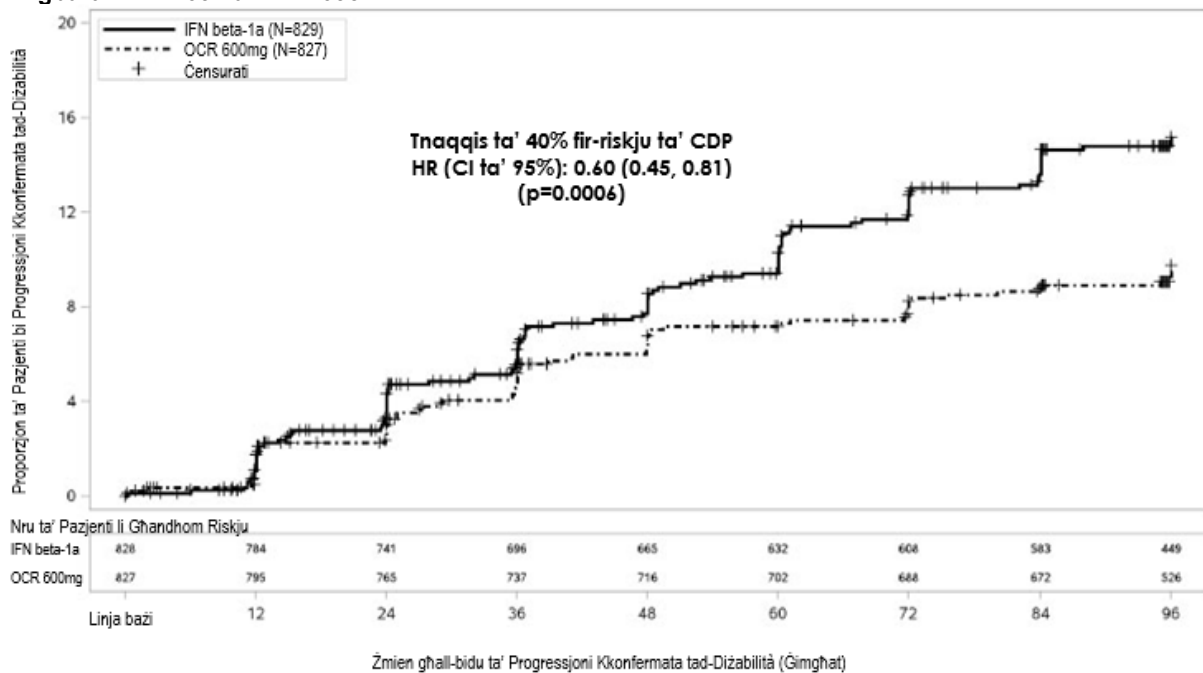
<sup>6</sup> Valur p mhux konfermattiv; proċedura ta' ttestjar ġerarkiku mitmuma qabel ma nlaħaq il-punt ahħari.

<sup>7</sup> Test Log-rank

<sup>8</sup> Rikaduti kkonfermati (akkumpanjati minn bidla klinikament rilevanti fl-EDSS).

**Figura 1: Plot Kaplan-Meier taż-Żmien għall-Bidu ta' Progressjoni Kkonfermata tad-Diżabilità Sostnuta għal mill-Inqas 12-il Ġimgha bl-Avveniment Inizjali ta' Aggravar Newroloġiku Jsehh waqt il-Perjodu Double-blind tat-Trattament (Popolazzjoni ITT ta' WA21092 u WA21093 Globali)\***

**Miġbura: WA21092 u WA21093**



\* Analizi globali speċifikata minn qabel ta' WA21092 u WA21093.

Riżultati tal-analizi globali speċifikata minn qabel taż-żmien sa CDP sostnuta għal mill-inqas 12-il ġimgha (tnaqqis fir-riskju ta' 40% għal ocrelizumab meta mqabbel ma' interferon beta-1a (p=0.0006) kienu konsistenti ferm mar-riżultati sostnuti għal mill-inqas 24 ġimgha (tnaqqis fir-riskju ta' 40% għal ocrelizumab meta mqabbel ma' interferon beta-1a, p=0.0025).

L-istudji rreġistraw pazjenti b'marda attiva. Dawn inkludew individwi attivi li kellhom rispons inadegwat li qatt ma kienu rċevew trattament fil-passat kif ukoll dawk li ġew ittrattati fil-passat, kif iddefinit minn karatteristiċi kliniċi jew ta' immaġini. Analizi ta' popolazzjonijiet ta' pazjenti b'livelli differenti tal-attività tal-marda fil-linja bażi, inkluz marda attiva u attiva ħafna, uriet li l-effikaċja ta' ocrelizumab fuq ARR u CDP ta' 12-il ġimgha kienet konsistenti mal-popolazzjoni globali.

*Sklerozi multipla primarja progressiva (PPMS - primary progressive multiple sclerosis)*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ocrelizumab kienu evalwati wkoll fi prova klinika li fiha l-partecipanti ntgħażlu b' mod każwali, double-blind, ikkontrollata bi placebo f'pazjenti b' MS primarja progressiva

(Studju WA25046) li kienu fi stadju bikri tal-kors tal-marda tagħhom skont il-kriterji prinċipali ta' inkluzjoni, jiġifieri: etajiet ta' 18-55 sena, inkluzivi; EDSS fl-ittestjar minn 3.0 sa 6.5 punti; tul tal-marda mill-bidu tas-sintomi ta' MS ta' anqas minn 10 snin f'pazjenti b'EDSS fl-ittestjar ta'  $\leq 5.0$  jew anqas minn 15-il sena f'pazjenti b'EDSS fl-ittestjar ta'  $>5.0$ . Fir-rigward tal-attività tal-marda, karatteristiċi partikolari ta' attività infjammatorja, anke f'MS progressiva, jistgħu jkunu relatati mal-immaġini, (jiġifieri leżjonijiet T1 osservati aktar b'Gd u/jew leżjonijiet T2 [għodda jew li qed jikbru] attivi). Għandha tintuża evidenza tal-MRI biex tiġi kkonfermata attività infjammatorja fil-pazjenti kollha. Pazjenti b'età ta' aktar minn 55 sena ma ġewx studjati. Id-disinn tal-istudju u l-karatteristiċi fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-istudju huma ppreżentati f'Tabella 5.

Karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi kienu bbilancjati tajjeb bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. MRI tal-moħħ uriet karatteristiċi ta' immaġini partikolari għal attività infjammatorja kemm b'leżjonijiet T1 osservati aktar b'Gd kif ukoll leżjonijiet T2.

Matul l-istudju ta' Fażi III dwar PPMS, il-pazjenti rċevew 600 mg ta' ocrelizumab kull 6 xhur bħala żewġ infużjonijiet ta' 300 mg, mogħtija ġimagħtejn bogħod minn xulxin, matul il-perjodu kollu tat-trattament. L-infużjonijiet ta' 600 mg f'RMS u ż-żewġ infużjonijiet x 300 mg f'PPMS urew profili PK/PD konsistenti. Profili ta' IRR għal kull infużjoni kienu simili wkoll, indipendenti minn jekk id-doża ta' 600 mg ingħatat bħala infużjoni waħda ta' 600 mg jew bħala żewġ infużjonijiet ta' 300 mg separati b'ġimagħtejn (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2), iżda minhabba għadd globali akbar ta' infużjonijiet bil-kors ta' 2 x 300 mg, in-numru totali ta' IRRs kien ogħla. Għalhekk, wara Doża 1 huwa rakkomandat li ocrelizumab jingħata bħala infużjoni waħda ta' 600 mg (ara sezzjoni 4.2) biex jitnaqqas in-numru totali ta' infużjonijiet (b'esponiment fl-istess waqt għal methylprednisolone u antistamina bħala profilassi) u r-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni.

**Tabella 5 Disinn tal-istudju, karatteristiċi demografiċi u fil-linja bażi għal Studju WA25046**

Isem l-istudju	Studju WA25046 ORATORIO (n=732)	
	<b>Disinn tal-istudju</b>	
Popolazzjoni tal-istudju	Pazjenti b'forma primarja progressiva ta' MS	
Tul ta' żmien tal-istudju	Immexxi mill-avveniment ( <i>Minimu ta' 120 ġimgħa u 253 avveniment ta' progressjoni ikkonfermata tad-diżabilità</i> ) ( <i>Żmien medjan ta' segwitu: Ocrelizumab 3.0 snin, Placebo 2.8 snin</i> )	
Storja tal-marda waqt l-eżaminazzjoni	Età 18-55 sena, EDSS ta' 3.0 sa 6.5	
Gruppi ta' trattament	Grupp A: Ocrelizumab 600 mg Grupp B: Placebo, f'għażla b'mod każwali ta' 2:1	
<b>Karatteristiċi fil-linja bażi</b>	Ocrelizumab 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Età medja (snin)	44.7	44.4
Firxa ta' età (snin) meta ġew inkluzi	20 - 56	18 - 56
Distribuzzjoni tas-sessi (% ta' irġiel/% ta' nisa)	51.4/48.6	49.2/50.8
Tul medju/medjan tal-marda mid-dijanjosji ta' PPMS (snin)	2.9/1.6	2.8/1.3
EDSS medja	4.7	4.7

Riżultati ewlenin tal-effikaċja klinika u tal-MRI huma ppreżentati f'Tabella 6 u Figura 2.

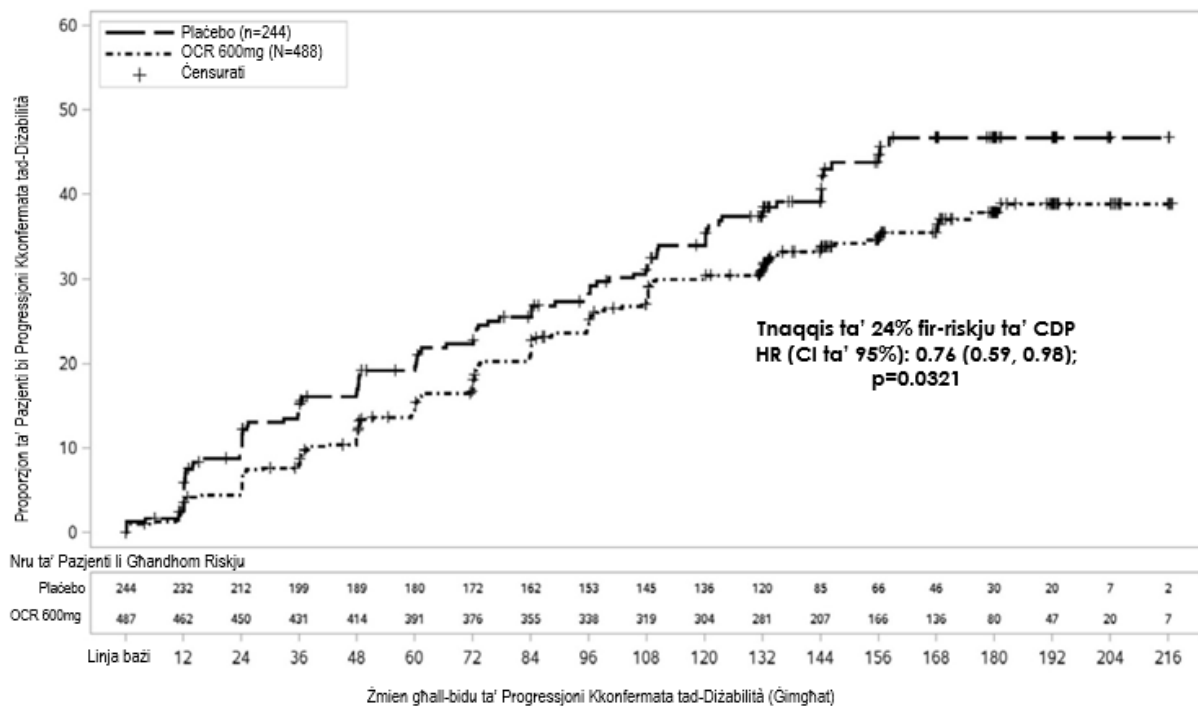
Ir-riżultati ta' dan l-istudju juru li ocrelizumab idewwem b' mod sinifikanti l-progressjoni tal-marda u jnaqqas id-deterjorament fil-veloċità tal-mixi meta mqabbel mal-plaċebo.

**Tabella 6 Puntji ahharin kliniċi u tal-MRI ewlenin minn Studju WA25046 (PPMS)**

<b>Puntji Ahharin</b>	<b>Studju 3</b>	
	<b>WA25046 (Oratorio)</b>	
	Ocrelizumab 600 mg (n=488)	Plaċebo (n=244)
<b>Puntji Ahharin Kliniċi</b>		
<b>Punt ahhari primarju tal-effikaċja</b> Proporzjon ta' pazjenti bi Progressjoni Kkonfermata tad-Diżabilità <sup>1</sup> ta' 12-il ġimgħa (punt ahhari primarju)	30.2%	34.0%
Tnaqqis tar-riskju	24% (p=0.0321)	
Proporzjon ta' pazjenti bi Progressjoni Kkonfermata tad-Diżabilità <sup>1</sup> ta' 24 ġimgħa	28.3%	32.7%
Tnaqqis tar-riskju	25% (p=0.0365)	
Bidla perċentwali fil-Mixja ta' 25 Pied b'Ħin Miżmum mil-linja bażi sa Ġimgħa 120	38.9	55.1
Tnaqqis relattiv fir-rata ta' progressjoni tal-ħin tal-mixja	29.4% (p=0.0404)	
<b>Puntji ahharin tal-MRI</b>		
Bidla perċentwali fil-volum tal-leżjoni T2 iperintensiva, mil-linja bażi sa Ġimgħa 120	-3.4	7.4
	(p<0.0001)	
Bidla perċentwali fil-volum tal-moħħ minn Ġimgħa 24 sa Ġimgħa 120	-0.902	-1.093
Tnaqqis relattiv fir-rata ta' telf tal-volum tal-moħħ	17.5% (p=0.0206)	

<sup>1</sup> Definita bħala zieda ta'  $\geq 1.0$  punt mill-puntegġ fil-linja bażi tal-EDSS għal pazjenti b'puntegġ fil-linja bażi ta' 5.5 jew inqas, jew ta'  $\geq 0.5$  meta l-puntegġ fil-linja bażi huwa  $> 5.5$ , stimi Kaplan-Meier f'Ġimgħa 120.

**Figura 2: Plot Kaplan-Meier taż-Żmien għall-Bidu ta' Progressjoni Kkonfermata tad-Diżabilità Sostnuta għal mill-Inqas 12-il Ġimgha bl-Avveniment Inizjali ta' Aggravar Newroloġiku Jsehh waqt il-Perjodu Double-blind tat-Trattament (Popolazzjoni ITT ta' WA25046)\***



\* Il-pazjenti kollha f'din l-analiżi kellhom minimu ta' 120 ġimgha ta' segwitu. L-analiżi primarja hija bbażata fuq l-avvenimenti kollha akkumulati.

Analiżi tas-sottogrupp speċifikat minn qabel mhux *powered* tal-punt aħħari primarju tissuggerixxi li pazjenti li huma iżgħar jew daww b'leżjonijiet T1 osservati aktar b'Gd fil-linja bażi jirċievu benefiċċju tat-trattament akbar minn pazjenti li huma akbar fl-età jew mingħajr leżjonijiet T1 osservati aktar b'Gd ( $\leq 45$  sena: HR 0.64 [0.45, 0.92],  $> 45$  sena: HR 0.88 [0.62, 1.26]); b'leżjonijiet T1 osservati aktar b'Gd fil-linja bażi: HR 0.65 [0.40-1.06], mingħajr leżjonijiet T1 osservati aktar b'Gd fil-linja bażi: HR 0.84 [0.62-1.13]).

Barra dan, analiżi *post hoc* tissuggerixxi li pazjenti iżgħar b'leżjonijiet T1 osservati aktar b'Gd fil-linja bażi jkollhom effett tat-trattament aħjar ( $\leq 45$  sena: HR 0.52 [0.27-1.00];  $\leq 46$  sena [età medjana tal-istudju WA25046]; HR 0.48 [0.25-0.92];  $< 51$  sena: HR 0.53 [0.31-0.89]).

Twettqet analiżi *post hoc* fil-Perjodu Kkontrollat Estiż (ECP, *Extended Controlled Period*), li tinkludi trattament double-blinded u madwar 9 xhur addizzjonali ta' segwitu kkontrollat qabel ma tkomplet fl-Estensjoni Open-Label (OLE, *Open-Label Extension*) jew sa rtirar mit-trattament tal-istudju. Il-proporzjon ta' pazjenti bi Progressjoni Kkonfermata tad-Diżabilità ta' 24 ġimgha ta' EDSS $\geq$ 7.0 (24Ġ-CDP ta' EDSS $\geq$ 7.0, żmien sa sigġu tar-roti) kien ta' 9.1% fil-grupp tal-placebo meta mqabbel ma' 4.8% fil-grupp ta' ocrelizumab f'Ġimgha 144, li wassal għal tnaqqis ta' 47% fir-riskju taż-żmien sa sigġu tar-roti (HR 0.53, [0.31, 0.92]) matul l-ECP. Peress li dawn ir-riżultati kienu esploratorji fin-natura tagħhom u kienu jinkludu *data* wara unblinding, ir-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela.

#### Sottostudju dwar infużjoni iqsar

Is-sigurtà tal-infużjoni iqsar (sagħtejn) ta' ocrelizumab giet evalwata f' sottostudju prospettiv, b'aktar minn ċentru wieħed, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat u bi grupp parallel għall-Istudju MA30143 (Ensemble) f'pazjenti bi Sklerożi Multipla li Tirkadi u Tbatti li qatt ma kienu hađu trattamenti oħra li jimmodifikaw il-marda. L-ewwel doża ngħatat bħala żewġ infużjonijiet ta' 300 mg (600 mg b'kollox) 14-il jum bogħod minn xulxin. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali mit-tieni doża tagħhom 'il quddiem (Doża 2 sa 6) fi proporzjon ta' 1:1 għall-grupp ta'

infużjoni konvenzjonali b'ocrelizumab infuż fuq madwar 3.5 sigħat kull 24 ġimgħa, jew għall-grupp ta' infużjoni iqsar b'ocrelizumab infuż fuq madwar sagħtejn kull 24 ġimgħa. L-għażla b'mod każwali għet stratifikata skont ir-reġjun u d-doża li ngħataw il-pazjenti meta ntgħażlu b'mod każwali għall-ewwel darba.

Il-punt aħhari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti b'IRRs li sehhew matul jew fi żmien 24 siegħa wara l-ewwel infużjoni randomised. L-analiżi primarja twettqet meta 580 pazjent ntgħażlu b'mod każwali. Il-proporzjon ta' pazjenti b'IRRs li sehhew matul jew fi żmien 24 siegħa wara l-ewwel infużjoni randomised kien ta' 24.6% fil-grupp ta' infużjoni iqsar meta mqabbel ma' 23.1% fil-grupp ta' infużjoni konvenzjonali. Id-differenza fil-grupp stratifikat kienet simili. B'kollox, fid-doži randomised kollha, il-maġġoranza tal-IRRs kienu hfief jew moderati u żewġ IRRs biss kienu ta' intensità severa, b'IRR severa waħda f'kull grupp. Ma kienx hemm IRRs ta' periklu għall-ħajja, fatali, jew serji.

### Immunogeniċità

Pazjenti fil-provi dwar MS (WA21092, WA21093 u WA25046) kienu ttestjati fil-punti ta' żmien multipli (fil-linja bazi u kull 6 xhur wara t-trattament matul il-prova kollha) għal antikorpi kontra l-medicina (ADAs - *anti-drug antibodies*). Minn 1311-il pazjent ittrattati b'ocrelizumab, 12 (~1%) ittestjaw pożittivi għall-ADAs li tfaċċaw mat-trattament, li minnhom 2 pazjenti ttestjaw pożittivi għall-antikorpi li jinnewtralizzaw. L-impatt ta' ADAs li tfaċċaw mat-trattament fuq is-sigurtà u l-effikaċja ma jistax jiġi evalwat minhabba l-inċidenza baxxa ta' ADA assoċjata ma' ocrelizumab.

### Tilqim

Fi studju open-label li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali f'pazjenti b'RMS (N=102), il-perċentwali ta' pazjenti b'rispons pożittiv għal vaċċin tat-tetnu 8 ġimgħat wara t-tilqim kien ta' 23.9% fil-grupp ta' ocrelizumab meta mqabbel ma' 54.5% fil-grupp ta' kontroll (mingħajr terapija li timmodifika l-marda hlief interferon-beta). It-titers ġeometriċi medji ta' antikorpi speċifiċi għal tosojde kontra t-tetnu wara 8 ġimgħat kienu ta' 3.74 u 9.81 IU/ml, rispettivament. Ir-rispons pożittiv għal  $\geq 5$  serotipi fi 23-PPV 4 ġimgħat wara t-tilqim kien ta' 71.6% fil-grupp ta' ocrelizumab u 100% fil-grupp ta' kontroll. F'pazjenti ttrattati b'ocrelizumab, vaċċin *booster* (13-PCV) mogħti 4 ġimgħat wara 23-PPV ma tejjibx notevolment ir-rispons għal 12-il serotip li huma komuni ma' 23-PPV. Il-perċentwali ta' pazjenti b'titers seroprotettivi kontra ħames razez ta' influwenza kellu firxa minn 20.0–60.0% u 16.7–43.8% qabel it-tilqim u 4 ġimgħat wara t-tilqim minn 55.6–80.0% f'pazjenti ttrattati b'ocrelizumab u 75.0–97.0% fil-grupp ta' kontroll, rispettivament. Ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Ocrevus f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' sklerozi multipla. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-farmakokinetika ta' ocrelizumab fl-istudji dwar MS għet deskritta minn mudell ta' żewġ kompartimenti bi tneħħija dipendenti mill-ħin, u b'parametri PK tipiċi għal antikorp monoklonali IgG1.

L-esponiment globali (AUC matul l-intervall ta' dożaġġ ta' 24 ġimgħa) kien identiku fl-istudji b'2 x 300 mg f'PPMS u 1 x 600 mg f'RMS, kif mistenni, peress li ngħatat doża identika. L-erja taħt il-kurva (AUC $\tau$  - *area under the curve*) wara r-raba' doża ta' 600 mg ocrelizumab kienet 3510  $\mu\text{g/mL}\cdot\text{jum}$ , u l-konċentrazzjoni massima medja ( $C_{\text{max}}$ ) kienet 212  $\mu\text{g/mL}$  f'RMS (infużjoni ta' 600 mg) u 141  $\mu\text{g/mL}$  f'PPMS (infużjonijiet ta' 300 mg).

## Assorbiment

Ocrelizumab jingħata bħala infużjoni ġol-vini.

## Distribuzzjoni

L-istima tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni tal-volum ċentrali ta' distribuzzjoni kienet ta' 2.78 L. Il-volum periferali u t-tneħħija mill-kompartiment kienu stmata bħala 2.68 L u 0.294 L/jum.

## Bijotrasformazzjoni

Il-metabolizmu ta' ocrelizumab ma ġiex studjat b'mod dirett, peress li antikorpi jitneħħew b'mod prinċipali permezz ta' katabolizmu (jiġifieri jtkissru f'peptides u aċidi amminiċi).

## Eliminazzjoni

Tneħħija kostanti kienet stmata bħala 0.17 L/jum, u t-tneħħija inizjali dipendenti mill-ħin bħala 0.0489 L/jum, li tnaqset b'half-life ta' 33 ġimgħa. Il-half-life tal-eliminazzjoni terminali ta' ocrelizumab kienet ta' 26 jum.

## Popolazzjonijiet speċjali

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Ma twettqux studji biex jinvestigaw il-farmakokinetika ta' ocrelizumab fi tfal u adolexxenti b'età ta' inqas minn 18-il sena.

### *Anzjani*

M'hemm l-ebda studju PK apposta ta' ocrelizumab f'pazjenti b'età ta'  $\geq 55$  sena minhabba esperjenza klinika limitata (ara sezzjoni 4.2).

### *Indeboliment tal-kliewi*

Ma twettaq l-ebda studju formali dwar il-farmakokinetika. Pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi kienu inklużi fil-provi kliniċi u ma kienet osservata l-ebda bidla fil-farmakokinetika ta' ocrelizumab f'dawn il-pazjenti. M'hemm l-ebda informazzjoni PK disponibbli f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi.

### *Indeboliment tal-fwied*

Ma twettaq l-ebda studju formali dwar il-farmakokinetika. Pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied kienu inklużi fil-provi kliniċi u ma kienet osservata l-ebda bidla fil-farmakokinetika f'dawn il-pazjenti. M'hemm l-ebda informazzjoni PK disponibbli f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, u tal-iżvilupp tal-embrijuni u l-feti, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. La twettqu studji dwar ir-riskju ta' kanċer u lanqas dwar il-mutaġenicità b'ocrelizumab.

F'zewġ studji dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid f'xadini cynomolgus, l-għoti ta' ocrelizumab mill-jum 20 tat-tqala sal-ħlas jew wara kien assoċjat ma' glomerulopatija, formazzjoni ta' follikuli limfatiċi fil-mudullun, infjammazzjoni limfoplasmaitika tal-kliewi, u tnaqqis fil-piż tat-testikoli fil-frieħ. Id-dożi mogħtija lill-ommijiet f'dawn l-istudji wasslu għal konċentrazzjonijiet massimi medji fis-serum ( $C_{max}$ ) li kienu 4.5 sa 21 darba oġhla minn dawk antiċipati fl-ambjent kliniku.

Kien hemm hames każijiet ta' moribonditajiet ta' frieħ tat-twelid, wieħed attribwit għal dgħufija minħabba twelid prematur akkumpanjat minn infezzjoni batterika opportunistika, wieħed minħabba meningoencefalite infettiva li kienet tinvolvi ċ-ċerebellum tal-ferħ tat-twelid minn omm b'infezzjoni batterika attiva (mastite) u tlieta b'evidenza ta' suffejra u ħsara fil-fwied, b'etjoloġija virali ssuspettata, possibbilment polijomavirus. Il-kors ta' dawn il-hames infezzjonijiet ikkonfermati jew issuspettati potenzjalment seta' gie affettwat minn tnaqqis taċ-ċelluli B. Frieħ tat-twelid ta' annimali materni esposti għal ocrelizumab ġew innotati li kellhom popolazzjonijiet ta' ċelluli B imnaqqsa waqt il-faži ta' wara t-twelid. Livelli li jistgħu jitkejlu ta' ocrelizumab instabu fil-ħalib (madwar 0.2% tal-livelli l-aktar baxxi fis-serum fi stat fiss) matul il-perjodu tat-treddiġħ.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Sodium acetate trihydrate (E 262)

Glacial acetic acid

Trehalose dihydrate

Polysorbate 20 (E 432)

Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

#### Kunjett mhux miftuħ

Sentejn

#### Soluzzjoni dilwita għall-infużjoni ġol-vini

Stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2-8 °C u sussegwentement għal 8 sigħat f'temperatura ambjentali.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, l-infużjoni ppreparata għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, iż-żminijiet u l-kondizzjonijiet ta' hażna waqt u qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2-8 °C u sussegwentement għal 8 sigħat f'temperatura tal-kamra, sakemm id-dilwizzjoni ma ssirx f'kondizzjonijiet asettiċi kkontrollati u validati.

F'każ li infużjoni ġol-vini ma tkunx tista' titkompla fl-istess jum, is-soluzzjoni li jifdal għandha tintrema.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Ahżen fi frigg (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjetti fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

10 mL ta' koncentrat f'kunjett (ħġieġ tat-Tip I bla kulur).



Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1 jew 2 kunjetti. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

### Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni

Il-prodott għandu jiġi ppreparat minn professjonist tal-kura tas-saħħa bl-użu ta' teknika asettika. Thawwadx il-kunjett. Għandhom jintużaw labra u siringa sterili biex tiġi ppreparata s-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita.

Il-prodott huwa maħsub biex jintuża darba biss.

Tużax il-konċentrat jekk ikun bidel il-kulur jew jekk il-konċentrat ikun fih frak barrani (ara sezzjoni 3).

Il-prodott mediċinali għandu jiġi dilwit qabel l-għoti. Is-soluzzjonijiet għall-għoti ġol-vini huma ppreparati permezz ta' dilwizzjoni tal-konċentrat ġo borża tal-infużjoni li jkun fiha soluzzjoni għall-infużjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride isotonika (300 mg / 250 mL jew 600 mg / 500 mL), għal konċentrazzjoni finali ta' ocrelizumab ta' madwar 1.2 mg/mL.

Ma kinux osservati inkompatibbiltajiet bejn dan il-prodott mediċinali u boroż tal-polyvinyl chloride (PVC) jew tal-polyolefin (PO) u settijiet għall-għoti ġol-vini.

Is-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita għandha tinghata permezz ta' sett għall-infużjoni b' filtru fil-pajp ta' 0.2 jew 0.22 mikroni.

Qabel il-bidu tal-infużjoni ġol-vini, il-kontenut tal-borża tal-infużjoni għandu jkun f' temperatura ambjentali.

### Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 8 ta' Jannar 2018  
Data tal-aħħar tiġdid: 21 ta' Settembru 2022

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ocrevus 920 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 920 mg ta' ocrelizumab fi 23 mL (40 mg/mL).

Ocrelizumab huwa antikorp monoklonali umanizzat magħmul f'ċelluli tal-Ovarju tal-Ħamster Ċiniż permezz ta' teknoloġija ta' DNA rikombinanti.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Soluzzjoni ċara sa kemxejn tkangi, u bla kulur sa kannella ċar.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ocrevus huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'forom li jirkadu ta' sklerozi multipla (RMS - *relapsing multiple sclerosis*) b'marda attiva ddefinita minn karatteristiċi kliniċi jew ta' immaġini (ara sezzjoni 5.1).

Ocrevus huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti bi sklerozi multipla progressiva primarja (PPMS - *primary progressive multiple sclerosis*) bikrija f'termini ta' tul tal-marda u livell ta' diżabilità, u b'karatteristiċi ta' immaġini partikolari għal attività infjammatorja (ara sezzjoni 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tobba speċjalizzati b'esperjenza fid-dijanjozi u t-trattament ta' kondizzjonijiet newroloġiċi. L-ewwel għoti għandu jsir taht osservazzjoni klinika b'appoġġ mediku xieraq biex jiġu mmanigġjati reazzjonijiet severi bħal reazzjonijiet severi għall-injezzjoni, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva u/jew reazzjonijiet anafilattiċi (ara sezzjoni 4.4).

#### Medikazzjoni minn qabel għal reazzjonijiet għall-injezzjoni

Iż-żewġ medikazzjonijiet minn qabel li ġejjin għandhom jingħataw f'it hin qabel kull injezzjoni ta' ocrelizumab biex inaqqsu r-riskju ta' reazzjonijiet għall-injezzjoni (IRs - *injection reactions*) lokali u sistemici:

- 20 mg dexamethasone mill-ħalq (jew ekwivalenti)
- Antistamina mill-ħalq (eż., desloratadine jew ekwivalenti)

Barra dan, medikazzjoni minn qabel b'sustanza kontra d-deni (eż., paracetamol) tista' tiġi kkunsidrata wkoll f'it hin qabel kull għoti.

#### Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 920 mg mogħtija kull 6 xhur.

Mhux meħtieġ li d-doża tal-bidu jew dozi sussegwenti jinqasmu f'għoti separat.

Għandu jinżamm intervall minimu ta' 5 xhur bejn kull doża ta' ocrelizumab.

## Twaqqif tal-injezzjoni jew tat-trattament f'każ ta' IRs

### *IRs ta' periklu għall-ħajja*

Jekk ikun hemm sinjali ta' IR ta' periklu għall-ħajja, l-injezzjoni għandha titwaqqaf immedjatament, u l-pazjent għandu jirċievi trattament xieraq. It-trattament għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.3).

### *IRs severi*

Jekk il-pazjent ikollu IR severa, l-injezzjoni għandha tiġi interrotta immedjatament, u l-pazjent għandu jirċievi trattament sintomatiku. L-injezzjoni għandha titlesta biss wara li s-sintomi kollha jkunu għaddew (ara sezzjoni 4.4).

## Dożi ttardjati jew maqbuża

Jekk tinqabeż injezzjoni, din għandha tingħata malajr kemm jista' jkun; tistenniex sad-doża ppjanata li jmiss. Għandu jinżamm intervall fit-trattament ta' 6 xhur (b'minimu ta' 5 xhur) bejn id-dożi.

## Popolazzjonijiet speċjali

### *Adulti li għandhom aktar minn 55 sena*

Abbażi tad-*data* limitata disponibbli għal ocrelizumab ġol-vini (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2), mhux meħtieġ agġustament fil-pożoloġija f'pazjenti li għandhom aktar minn 55 sena. Il-pazjenti rreġistrati fil-provi kliniċi li għaddejjin bħalissa jibqgħu jingħataw id-doża ta' 600 mg ocrelizumab ġol-vini kull sitt xhur wara li jaqbuż l-55 sena. L-użu ta' ocrelizumab taħt il-ġilda ma ġiex studjat f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena.

### *Indeboliment tal-kliewi*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ocrelizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ma ġewx studjati b'mod formali. Pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliewi kienu inklużi fil-provi kliniċi. M'hemm l-ebda esperjenza f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-kliewi. Ocrelizumab huwa antikorp monoklonali u jitneħħa permezz ta' kataboliżmu (jiġifieri jtkisser f'peptides u aċidi amminiċi), u mhux mistenni li jkun meħtieġ agġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

### *Indeboliment tal-fwied*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ocrelizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ma ġewx studjati b'mod formali. Fil-provi kliniċi kienu inklużi pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied. M'hemm l-ebda esperjenza f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-fwied. Ocrelizumab huwa antikorp monoklonali u jitneħħa permezz ta' kataboliżmu (minflok metaboliżmu epatiku), u mhux mistenni li jkun meħtieġ agġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ocrelizumab fit-tfal u fl-adolexxenti ta' età minn 0 sa 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

## Metodu ta' kif għandu jingħata

Ocrevus 920 mg soluzzjoni għall-injezzjoni mhux maħsub biex jingħata ġol-vini u għandu jingħata dejjem bħala injezzjoni taħt il-ġilda minn professjonist tal-kura tas-saħħa.

Huwa importanti li t-tikketti tal-prodott jiġu ċekkjati biex jiġi żgurat li l-pazjent qed jingħata l-formulazzjoni t-tajba (għol-vini jew taħt il-ġilda) mir-rotta t-tajba, kif preskritt.

Il-pazjenti jistgħu jibdeu it-trattament bl-użu ta' ocrelizumab għol-vini jew taħt il-ġilda u l-pazjenti li bħalissa qed jirċievu ocrelizumab għol-vini jistgħu jkomplu t-trattament b'ocrelizumab għol-vini jew jaqilbu għal Ocrevus 920 mg soluzzjoni għall-injezzjoni.

Id-doża ta' 920 mg għandha tingħata bħala injezzjoni taħt il-ġilda fl-addome fuq medda ta' madwar 10 minuti. Huwa rakkomandat l-użu ta' sett għall-infużjoni taħt il-ġilda (eż., bil-ġwienah/tat-tip butterfly). L-ebda volum residwu miżmum li jifdal fis-sett għall-infużjoni taħt il-ġilda m'għandu jingħata lill-pazjent.

Is-sit tal-injezzjoni għandu jkun l-addome, hlief għall-5 ċm madwar iż-żokra. L-injezzjonijiet qatt m'għandhom jingħataw f'postijiet fejn il-ġilda tkun ħamra, imbengla, sensitiva jew iebsa, jew f'postijiet fejn ikun hemm tbajja' jew ċikatriċi.

Ocrevus soluzzjoni għall-injezzjoni għandu jingħata dejjem minn professjonist tal-kura tas-saħħa. Għad-doża tal-bidu, huwa rakkomandat monitoraġġ ta' wara l-injezzjoni b'access għal appoġġ mediku xieraq biex jiġu mmaniġġjati reazzjonijiet severi bħal IRs, għal mill-inqas siegħa wara l-injezzjoni. Għad-doži sussegwenti, il-htieġa ta' monitoraġġ ta' wara l-injezzjoni huma skont id-diskrezzjoni tat-tabib li qed jittratta (ara sezzjoni 4.4).

Għal istruzzjonijiet fuq l-użu u l-immaniġġjar tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Infezzjoni attiva attwali (ara sezzjoni 4.4).
- Pazjenti fi stat immunokompromess b'mod sever (ara sezzjoni 4.4).
- Tumuri malinni attivi magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

#### Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

#### Reazzjonijiet għall-injezzjoni (IRs – *Injection reactions*)

It-trattament b'ocrelizumab taħt il-ġilda huwa assoċjat ma' IRs, li jistgħu jkunu relatati ma' rilaxx ta' ċitokina u/jew medjaturi kimiċi oħra. It-tobba għandhom javżaw lill-pazjenti li l-IRs jistgħu jseħħu matul jew fi żmien 24 siegħa wara l-ġħoti. Is-sintomi ta' IRs kienu rappurtati b'mod aktar frekwenti mal-ewwel injezzjoni. L-IRs jistgħu jkunu IRs lokali jew IRs sistemici. Is-sintomi komuni ta' IRs lokali fis-sit tal-injezzjoni jinkludu eritema, uġiġħ, neffa u ħakk. Is-sintomi komuni ta' IRs sistemici jinkludu wġiġħ ta' ras u dardir (ara sezzjoni 4.8).

Ftit hin qabel l-injezzjoni, il-pazjenti għandhom jirċievu medikazzjoni minn qabel biex jonqos ir-riskju ta' IRs (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal mill-inqas siegħa wara d-doża tal-bidu tal-prodott mediċinali għal kwalunkwe sintomu ta' IR severa. Riżorsi xierqa għall-immaniġġjar ta' IRs severi, reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva u/jew reazzjonijiet anafilattiċi għandhom ikunu disponibbli għad-doża tal-bidu tal-prodott mediċinali. Għad-doži sussegwenti, il-htieġa ta' monitoraġġ ta' wara l-injezzjoni huma skont id-diskrezzjoni tat-tabib li qed jittratta. Jekk iseħħu, l-IRs jistgħu jiġu mmaniġġjati bi trattament sintomatiku.

Jekk ikun hemm sinjali ta' IR ta' periklu għall-ħajja, l-injezzjoni għandha titwaqqaf immedjatament, u l-pazjent għandu jirċievi trattament xieraq. It-trattament b'ocrelizumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'dawn il-pazjenti.

Jekk pazjent ikollu IR severa, l-injezzjoni għandha tiġi interrotta immedjatament, u l-pazjent għandu jirċievi trattament sintomatiku. L-injezzjoni għandha titlesta biss wara li s-sintomi kollha jkunu għaddew.

Ocrelizumab ġol-vini huwa assoċjat ma' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs - *infusion-related reactions*), li jistgħu jkunu relatati wkoll ma' rilaxx ta' ċitokina u/jew medjaturi kimiċi oħra. IRRs jistgħu jiġu osservati bħala ħakk, raxx, urtikarja, eritema, irritazzjoni fil-griżmejn, uġiġħ orofaringeali, qtugħ ta' nifs, edema fil-faringi jew fil-laringi, fwawar, pressjoni baxxa, deni, gheja, uġiġħ ta' ras, sturdament, dardir, takikardija u anafilassi. Kienu rrapportati IRRs serji, li wħud kienu jeħtieġu dħul l-isptar, bl-użu ta' ocrelizumab ġol-vini.

Sensittività eċċessiva tista' ma tingħarafx klinikament minn IR jew IRR f'termini ta' sintomi. Jekk ikun hemm suspett ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva, l-injezzjoni għandha titwaqqaf minnufih u b'mod permanenti (ara 'Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva' hawn taħt).

#### Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Tista' sseħħ ukoll reazzjoni ta' sensittività eċċessiva (reazzjoni allergika akuta għall-prodott mediċinali). Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva akuta tat-tip 1 (medjata minn IgE) jistgħu ma jingħarfux klinikament minn sintomi ta' IR.

Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva tista' sseħħ matul kwalunkwe għoti, għalkemm tipikament ma sseħħx waqt l-ewwel għoti. Għall-għoti sussegwenti, sintomi aktar severi minn qabel, jew sintomi severi godda, għandhom iwasslu għall-konsiderazzjoni ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva potenzjali. Pazjenti b' sensittività eċċessiva magħrufa medjata minn IgE għal ocrelizumab jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti m'għandhomx jiġu ttrattati (ara sezzjoni 4.3).

#### Infezzjoni

L-għoti ta' ocrelizumab għandu jiġi ttardjat f'pazjenti li għandhom infezzjoni attiva sakemm l-infezzjoni tfieq.

Huwa rakkomandat li jiġi vverifikat l-istat immuni tal-pazjent qabel id-dożagġ peress li pazjenti immunokompromessi b'mod sever (eż., b'limfopenija, newtropsenja, ipogammaglobulinemija) m'għandhomx jiġu ttrattati (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8).

Il-proporzjon globali ta' pazjenti li kellhom infezzjoni serja kien simili għal sustanzi ta' paragun (ara sezzjoni 4.8) fi studji b'ocrelizumab ġol-vini. Il-frekwenza ta' infezzjonijiet ta' grad 4 (ta' periklu għall-ħajja) u grad 5 (fatali) kienet baxxa fil-gruppi kollha ta' trattament, iżda f'PPMS kienet oġhla b'ocrelizumab ġol-vini meta mqabbel mal-placebo għal infezzjonijiet ta' periklu għall-ħajja (1.6% vs 0.4%) u fatali (0.6% vs 0%). L-infezzjonijiet kollha ta' periklu għall-ħajja għaddew mingħajr ma twaqqaf ocrelizumab.

F'PPMS, il-pazjenti li għandhom diffikultajiet biex jibilgħu jinsabu f'riskju oġhla ta' pulmonite kkawżata minn aspirazzjoni. It-trattament b'ocrelizumab jista' jżid aktar ir-riskju ta' pulmonite severa f'dawn il-pazjenti. It-tobba għandhom jieħdu azzjoni immedjata għal pazjenti li jkollhom pulmonite.

#### *Lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML - progressive multifocal leukoencephalopathy)*

Infezzjoni bil-virus John Cunningham (JCV - *John Cunningham virus*) li twassal għal PML ġiet osservata b'mod rari hafna f'pazjenti ttrattati b'antikorpi kontra CD20, inkluż ocrelizumab, u fil-biċċa l-kbira assoċjata ma' fatturi ta' riskju (popolazzjoni ta' pazjenti eż., limfopenija, età avvanzata, politerapja b'immunosoppressanti).

It-tobba għandhom ikunu attenti għas-sinjali u s-sintomi bikrija ta' PML, li jistgħu jinkludu kwalunkwe bidu ġdid, jew aggravar ta' sinjali jew sintomi newroloġiċi, għax dawn jistgħu jkunu simili għall-marda ta' MS.

Jekk ikun hemm suspett ta' PML, l-għoti ta' ocrelizumab irid jiġi mwaqqaf. Għandha tiġi kkunsidrata valutazzjoni inkluz skenn b'Immagini b'Riżonanza Manjetika (MRI - *Magnetic Resonance Imaging*) preferibbilment b'kuntrast (imqabbel ma' MRI qabel it-trattament), ittestjar ta' konferma tal-fluwidu ċerebrospinali (CSF - *cerebro-spinal fluid*) għal Deoxyribonucleic acid (DNA) tal-JCV u valutazzjonijiet newroloġiċi ripetuti. Jekk tiġi kkonfermata PML, it-trattament għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

#### *Attivazzjoni mill-ġdid tal-Epatite B*

Attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-Epatite B (HBV - *Hepatitis B virus*), li f'xi każijiet wasslet għal epatite fulminanti, insuffiċjenza tal-fwied u mewt, għet irrappurtata f'pazjenti ttrattati b'antikorpi kontra CD20.

Ittestjar għall-HBV għandu jsir fil-pazjenti kollha qabel jinbeda t-trattament skont linji gwida lokali. Pazjenti b'HBV attiv (jiġifieri infezzjoni attiva kkonfermata b'riżultati pożittivi għall-ittestjar għal HBsAg u anti-HB) m'għandhomx jiġu ttrattati b'ocrelizumab (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti b'seroloġija pożittiva (jiġifieri negattivi għal HBsAg u pożittivi għall-antikorpi tal-qalba ta' HB (HBcAb +); trasportaturi ta' HBV (pożittivi għall-antiġen tal-wiċċ, HBsAg+) għandhom jikkonsultaw esperti fil-mard tal-fwied qabel il-bidu tat-trattament u għandhom jiġu mmonitorjati u mmaniġġjati skont standards mediċi lokali għall-prevenzjoni ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-Epatite B.

#### *Newtrogenija ttardjata*

Ġew irrappurtati każijiet ta' bidu ttardjat ta' newtrogenija mill-inqas 4 ġimgħat wara l-aktar infużjoni ġol-vini reċenti ta' ocrelizumab (ara sezzjoni 4.8). Għalkemm xi każijiet kienu ta' Grad 3 jew 4, il-maġġoranza tal-każijiet kienu ta' Grad 1 jew 2. F'pazjenti b'sinjali u sintomi ta' infezzjoni, huwa rakkomandat il-kejl tan-newtrofili fid-dem.

#### Tumuri malinni

Ġiet osservata zieda fin-numru ta' tumuri malinni (inkluzi kanċers tas-sider) fi provi kliniċi f'pazjenti ttrattati b'ocrelizumab ġol-vini, meta mqabbla ma' gruppi ta' kontroll. L-inċidenza kienet fi hdn ir-rata normali mistennija għall-popolazzjoni b'MS. Il-pazjenti b'tumur malinn attiv magħruf m'għandhomx jiġu ttrattati b'ocrelizumab (ara sezzjoni 4.3). Għandu jitqies bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju individwali f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa għal tumuri malinni u f'pazjenti li qed jiġu mmonitorjati b'mod attiv għal okkorrenza mill-ġdid ta' tumor malinn. Il-pazjenti għandhom isegwu ttestjar standard għal kanċer tas-sider skont il-linji gwida lokali.

Fil-perjodu kkontrollat tal-provi kliniċi b'ocrelizumab ġol-vini, l-inċidenza ta' kanċers tal-ġilda mhux melanoma kienet baxxa u ma kienx hemm żbilanċ bejn il-gruppi ta' trattament. Ġiet osservata zieda fl-inċidenza bejn is-snin 3 u 4 ta' trattament minhabba karċinoma taċ-ċellula bażali, li ma għetx osservata fi snin sussegwenti. L-inċidenza kienet fi hdn ir-rata normali mistennija għall-popolazzjoni b'MS.

#### Trattament ta' pazjenti immunokompromessi b'mod sever

Pazjenti fi stat immunokompromess b'mod sever m'għandhomx jiġu ttrattati qabel ma tgħaddi l-kondizzjoni (ara sezzjoni 4.3).

F'kondizzjonijiet awtoimmuni oħrajn, l-użu ta' ocrelizumab flimkien ma' immunosoppressanti (eż., kortikosteroidi kroniċi, mediċini antirewmatici li jimmodifikaw il-marda [DMARDs - *disease-modifying antirheumatic drugs*] mhux bijoloġiċi u bijoloġiċi, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, azathioprine) wassal għal zieda ta' infezzjonijiet serji, inkluz infezzjonijiet

opportunistiċi. Infezzjonijiet inkludew u ma kinux limitati għal pulmonite atipika u pulmonite kkawżata minn pneumocystis jirovecii, pulmonite kkawżata minn varicella, tuberkulożi, istoplasmożi. F'każijiet rari, xi wħud minn dawn l-infezzjonijiet kienu fatali. Analizi esploratorja identifikat il-fatturi li għejjin assoċjati ma' riskju ta' infezzjonijiet serji: doži oghla ta' ocrelizumab minn daww rakkomandati f'MS, komorboditajiet oħra, u użu kroniku ta' immunosoppressanti/kortikosteroidi.

Mhux rakkomandat li jintużaw immunosoppressivi oħrajn flimkien ma' ocrelizumab minbarra kortikosteroidi għat-trattament sintomatiku ta' rkkadar. It-tagħrif dwar jekk l-użu fl-istess ħin ta' steroidi għat-trattament sintomatiku ta' rkkadar huwiex assoċjat ma' zieda fir-riskju ta' infezzjonijiet fil-prattika klinika huwa limitat. Fl-istudji importanti ħafna ta' ocrelizumab għol-vini f'MS, l-għoti ta' kortikosteroidi għat-trattament ta' rkkadar ma kienu assoċjati ma' zieda fir-riskju ta' infezzjoni serja.

Meta jinbeda ocrelizumab wara terapija immunosoppressiva jew meta tinbeda terapija immunosoppressiva wara ocrelizumab, għandu jiġi kkunsidrat il-potenzjal ta' effetti farmakodinamiċi li jikkoinċidu (ara sezzjoni 5.1). Għandu jkun hemm kawtela meta jiġi preskritt ocrelizumab filwaqt li jiġu kkunsidrati l-farmakodinamiċi ta' terapiji għal MS oħrajn li jimmodifikaw il-marda.

### Tilqim

Is-sigurtà ta' tilqim b'vaċċini ħajjin jew ħajjin u attenwati, wara terapija ma gietx studjata u tilqim b'vaċċini virali ħajjin jew ħajjin u attenwati mhux rakkomandat waqt it-trattament u sakemm l-għadd taċ-ċelluli B jergħu lura għan-normal. Fi provi kliniċi, iż-żmien medjan biex iċ-ċelluli B regħu lura għan-normal kien ta' 72 ġimgħa (ara sezzjoni 5.1).

Fi studju open-label li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod kawwali, pazjenti b'RMS ittrattati b'ocrelizumab għol-vini setgħu jibnu risponsi umorali, għalkemm imnaqqs, għal tosojde tat-tetnu, 23-valent pneumococcal polysaccharide b'vaċċin *booster* jew mingħajru, neoantigen ta' keyhole limpet haemocyanin, u vaċċini tal-influenza tal-istaġun (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Huwa rakkomandat li pazjenti ttrattati b'ocrelizumab jiġu mlaqqma b'vaċċini tal-influenza tal-istaġun li jkunu inattivati.

It-tobba għandhom janalizzaw l-istat ta' immunizzazzjoni ta' pazjenti li qed jiġu kkunsidrati għal trattament b'ocrelizumab. Pazjenti li jeħtieġu tilqim għandhom ilestu t-tilqim tagħhom mill-inqas 6 ġimgħat qabel il-bidu tat-trattament b'ocrelizumab.

*Esponiment in utero għal ocrelizumab u t-tilqim ta' trabi tat-twelid u trabi b'vaċċini ħajjin jew ħajjin u attenwati*

Minħabba t-tnaqqis potenzjali taċ-ċelluli B fi trabi ta' ommijiet li jkunu għew esposti għal ocrelizumab matul it-tqala, huwa rakkomandat li t-tilqim b'vaċċini ħajjin jew ħajjin u attenwati għandu jiġi ttardjat sakemm il-livelli taċ-ċelluli B ikunu rkupraw; għalhekk, huwa rakkomandat il-kejl tal-livelli taċ-ċelluli B pożittivi għal CD19 fi trabi tat-twelid u trabi qabel it-tilqim.

Huwa rakkomandat li t-tilqim kollu minbarra dak ħaj jew ħaj u attenwat għandu jsegwi skeda ta' immunizzazzjoni lokali u għandu jiġi kkunsidrat kejl ta' titers ta' rispons indotti mill-vaċċin biex jiġi ċċekkjat jekk l-individwi bnewx rispons immuni protettiv peress li l-effikaċja tat-tilqim tista' tkun imnaqqs.

Is-sigurtà u z-żmien meta jingħata t-tilqim għandhom jiġu diskussi mat-tabib tat-tarbija (ara sezzjoni 4.6).

### Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.



## 4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni, peress li mhumiex mistennija interazzjonijiet permezz ta' enzimi taċ-ċitokroma P450, enzimi li jimmetabolizzaw oħrajn jew trasportaturi.

### Tilqim

Is-sigurtà ta' tilqim b'vaċċini ħajjin jew ħajjin u attenwati, wara t-terapija b'ocrelizumab ma gietx studjata.

Hemm *data* disponibbli dwar l-effetti ta' tosojde tat-tetnu, 23-valent pneumococcal polysaccharide, neoantigen ta' keyhole limpet haemocyanin, u vaċċini tal-influenza tal-istaġun f'pazjenti li jkunu qed jirċievu ocrelizumab ġol-vini (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Wara trattament għal aktar minn sentejn b'ocrelizumab ġol-vini, il-proporzjon ta' pazjenti b'titers ta' antikorpi pożittivi kontra *S. pneumoniae*, gattone, rubella u varicella generalment kienu simili għall-proporzjonijiet fil-linja bażi.

### Immunosoppressanti

Mhux rakkomandat li jintużaw terapiji immunosoppressivi oħrajn flimkien ma' ocrelizumab minbarra kortikosteroidi għat-trattament sintomatiku ta' rkadar (ara sezzjoni 4.4).

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv waqt li jkunu qed jirċievu ocrelizumab u għal 12-il xahar wara l-aħħar doża mogħtija ta' ocrelizumab.

### Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' ocrelizumab f'nisa tqal. Ocrelizumab huwa immunoglobulina G (IgG). L-IgG hija magħrufa li tgħaddi mill-barriera tal-plaċenta. Għandu jiġi kkunsidrat posponiment tat-tilqim b'vaċċini ħajjin jew ħajjin u attenwati għal trabi tat-twelid u trabi mwielda lil ommijiet li jkunu ġew esposti għal ocrelizumab fl-utru. L-ebda *data* dwar l-għadd taċ-ċelluli B ma ngabret fi trabi tat-twelid u trabi esposti għal ocrelizumab, u t-tul potenzjali tat-tnaqqis taċ-ċelluli B fit-trabi tat-twelid u fit-trabi mhuwiex magħruf (ara sezzjoni 4.4).

Tnaqqis temporanju fl-għadd ta' ċelluli B periferali u limfoċitopenija ġew irrappurtati fi trabi mwielda lill-ommijiet esposti għal antikorpi kontra CD20 oħrajn waqt it-tqala. It-tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli B fl-utru kien osservat ukoll fi studji fl-annimali.

Studji f'annimali (dwar l-effett tossiku fuq l-embrijun u l-fetu) ma jindikawx effetti teratoġeniċi. Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva kien osservat fi studji dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

Ocrelizumab għandu jiġi evitat waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali għall-omm ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk ocrelizumab/metaboliti jiġu eliminati fil-ħalib tal-bniedem. *Data* farmakodinamika/tossikoloġika disponibbli fl-annimali wriet tneħħija ta' ocrelizumab fil-ħalib (ara sezzjoni 5.3). Riskju għat-trabi tat-twelid u għat-trabi ma jistax jiġi eskluż. In-nisa għandhom jingħataw parir biex iwaqqfu t-treddigh waqt terapija.

## Fertilità

Data ta' qabel l-użu kliniku ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin ibbażat fuq studji dwar il-fertilità tal-irġiel u n-nisa f'xadini cynomolgus esposti għal ocrelizumab.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ocrevus m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi importanti u rrapportati b'mod frekwenti kienu IRRs (34.3%, 40.1% f'RMS u PPMS, rispettivament) u infezzjonijiet (58.5%, 72.2% f'RMS u PPMS, rispettivament) (ara sezzjoni 4.4).

Il-profil tas-sigurtà ta' Ocrevus soluzzjoni għall-injezzjoni kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' ocrelizumab ġol-vini t'hawn taht fit-Tabella 1, hlief għar-reazzjoni avversa komuni hafna ta' IRs.

#### Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati fi provi kliniċi b'ocrelizumab ġol-vini u dderivati minn rappurtar spontanju huma elenkati hawn taht fit-Tabella 1. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi tal-MedDRA u l-kategoriji ta' frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1\ 000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10\ 000$  sa  $< 1/1\ 000$ ), rari hafna ( $< 1/10\ 000$ ) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull Klassi tas-Sistemi u tal-Organi, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont il-frekwenza bl-aktar frekwenti l-ewwel.

**Tabella 1 Reazzjonijiet avversi**

<b>MedDRA</b> <b>Klassi tas-Sistemi u tal- Organi (SOC - <i>System Organ Class</i>)</b>	<b>Komuni hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux Maghruf</b>
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, nazofaringite, influwenza	Sinozite, bronkite, herpes orali, gastroenterite, infezzjoni fl-apparat respiratorju, infezzjoni ikkawzata minn virus, herpes zoster, konguntivite, ċellulite	
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>		Newtrogenija	Bidu ttardjat ta' newtrogenija <sup>3</sup>
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>		Sogħla, katarru	
<b>Investigazzjonijiet</b>	Tnaqqis ta' immunoglobulina M fid-demem	Tnaqqis ta' immunoglobulina G fid-demem	
<b>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</b>	Reazzjoni relatata mal-infużjoni <sup>1</sup> , reazzjoni għall-injezzjoni <sup>2,3</sup>		

<sup>1</sup> Osservata biss fis-sett ta' *data* miġbur f'daqqa ta' ocrelizumab ġol-vini.

<sup>2</sup> Osservata fi studju 'l barra mis-sett ta' *data* miġbur f'daqqa ta' ocrelizumab ġol-vini (assoċjata ma' għoti taħt il-ġilda).

<sup>3</sup> Osservati fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq.

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Reazzjonijiet għall-injezzjoni*

Abbażi tas-sintomi osservati, l-IRs huma kategorizzati f'IRs sistemici u IRs lokali.

F'OCARINA II, 118-il pazjent (li qatt ma kienu hađu ocrelizumab qabel) irċevew l-ewwel injezzjoni tal-prodott. L-aktar sintomi komuni rrapportati b'IRs sistemici u IRs lokali kienu jinkludu: uġiġħ ta' ras (2.5%), dardir (1.7%), eritema fis-sit tal-injezzjoni (29.7%), uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni (14.4%), nefha fis-sit tal-injezzjoni (8.5%), u haġk fis-sit tal-injezzjoni (6.8%). IRs seħħew fi 48.3% ta' dawn il-pazjenti wara l-ewwel injezzjoni. Mill-118-il pazjent, 11.0% u 45.8% tal-pazjenti kellhom mill-inqas avveniment wiehed ta' IR sistemika u IR lokali, rispettivament. Fost il-pazjenti b'IR, il-maġġoranza tal-pazjenti (82.5%) kellhom IRs li seħħew fi żmien 24 siegħa wara tmiem l-injezzjoni meta mqabbla ma' waqt l-injezzjoni. L-IRs kollha kienu mhux serji u ta' severità hafifa (71.9%) jew moderata (28.1%). It-tul ta' żmien medjan ta' IR kien ta' 3 ijiem għal IRs sistemici u ta' 4 ijiem għal IRs lokali. Il-pazjenti kollha rkupraw minn IRs, li 26.3% minnhom kienu jeħtieġu trattament sintomatiku.

F'OCARINA I, 125 pazjent irċewew injezzjoni taht il-ġilda waħda jew aktar ta' ocrelizumab 1 200 mg. Mill-125 pazjent li rċewew l-ewwel injezzjoni, 16.0% tal-pazjenti kellhom mill-inqas avveniment wieħed ta' IR sistemika u 64.0% tal-pazjenti kellhom mill-inqas avveniment wieħed ta' IR lokali. Mill-104 pazjenti li rċewew it-tieni injezzjoni, l-incidENZA ta' IR sistemika u IR lokali naqset għal 7.7% u 37.5%, rispettivament. L-IRs kollha kienu mhux serji u l-IRs kollha hliet waħda kienu ta' severità hafifa jew moderata għall-ewwel injezzjoni. L-IRs kollha kienu mhux serji u ta' severità hafifa jew moderata għat-tieni injezzjoni. 21.2% u 17.9% tal-pazjenti kellhom IR li kienet teħtieġ trattament sintomatiku wara l-ewwel u t-tieni injezzjoni, rispettivament.

Ocrelizumab ġol-vini huwa assoċjat ma' reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni (IRRs - *infusion-related reactions*), li jistgħu jkunu relatati wkoll ma' rilaxx ta' ċitokina u/jew medjaturi kimiċi oħra. IRRs jistgħu jiġu osservati bhala ħakk, raxx, urtikarja, eritema, irritazzjoni fil-grizmejn, uġiġħ orofaringeali, qtugħ ta' nifs, edema fil-faringi jew fil-laringi, fwawar, pressjoni baxxa, deni, gheja, uġiġħ ta' ras, sturdament, dardir, takikardija u anafilassi. Kienu rrapportati IRRs serji, li whud kienu jeħtieġu dħul l-isptar, bl-użu ta' ocrelizumab ġol-vini.

### *Infezzjoni*

Fl-istudji kkontrollati b'mod attiv f'RMS, infezzjonijiet seħhew fi 58.5% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu ocrelizumab ġol-vini vs 52.5% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu interferon beta 1a. Infezzjonijiet serji seħhew f'1.3% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu ocrelizumab ġol-vini vs 2.9% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu interferon beta 1a. Fl-istudju kkontrollat bil-plaċebo f'PPMS, infezzjonijiet seħhew fi 72.2% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu ocrelizumab ġol-vini vs 69.9% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo. Infezzjonijiet serji seħhew f'6.2% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu ocrelizumab ġol-vini vs 6.7% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo. Il-pazjenti kollha qalbu għal ocrelizumab ġol-vini matul il-fażi open-label kemm fl-istudji importanti hafna b'ocrelizumab ġol-vini dwar RMS kif ukoll f'dawk dwar PPMS. Ġiet osservata zieda fir-rata ta' infezzjonijiet serji f'RMS bejn is-Snin 2 u 3, iżda mhux fi snin sussegwenti. Ma ġietx osservata zieda f'PPMS.

### *Infezzjonijiet fl-apparat respiratorju*

Il-proporzjon ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju kien oġhla f'pazjenti ttrattati b'ocrelizumab ġol-vini meta mqabbel ma' interferon beta-1-a u plaċebo.

Fil-provi kliniċi dwar RMS, 39.9% tal-pazjenti ttrattati b'ocrelizumab ġol-vini u 33.2% tal-pazjenti ttrattati b'interferon beta-1-a kellhom infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq u 7.5% tal-pazjenti ttrattati b'ocrelizumab ġol-vini u 5.2% tal-pazjenti ttrattati b'interferon beta-1-a kellhom infezzjoni fl-apparat respiratorju t'isfel.

Fil-prova klinika dwar PPMS, 48.8% tal-pazjenti ttrattati b'ocrelizumab ġol-vini u 42.7% tal-pazjenti li rċewew plaċebo kellhom infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq u 9.9% tal-pazjenti ttrattati b'ocrelizumab ġol-vini u 9.2% tal-pazjenti li rċewew plaċebo kellhom infezzjoni fl-apparat respiratorju t'isfel.

L-infezzjonijiet fl-apparat respiratorju rrapportati f'pazjenti ttrattati b'ocrelizumab ġol-vini fil-biċċa l-kbira kienu hfief sa moderati (80-90%).

### *Herpes*

Fi provi kliniċi kkontrollati b'mod attiv (RMS), infezzjonijiet tal-herpes kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti ttrattati b'ocrelizumab ġol-vini milli f'pazjenti ttrattati b'interferon-beta-1a inklużi herpes zoster (2.1% vs 1.0%), herpes simplex (0.7% vs 0.1%), herpes orali (3.0% vs 2.2%), herpes ġenitali (0.1% vs 0%) u infezzjoni bil-virus tal-herpes (0.1% vs 0%). L-infezzjonijiet kollha kienu hfief sa moderati fis-severità, hliet avveniment wieħed ta' Grad 3, u l-pazjenti rkupraw bi trattament b'terapiji standard.

Fil-prova klinika kkontrollata bil-plaċebo (PPMS), proporzjon oġhla ta' pazjenti b'herpes orali (2.7% vs 0.8%) kien osservat fil-grupp ta' trattament b'ocrelizumab ġol-vini.

## *Anormalitajiet tal-laboratorju*

### Immunoglobulini

It-trattament b'ocrelizumab wassal għal tnaqqis fl-immunoglobulini totali matul il-perjodu kkontrollat tal-istudji b'ocrelizumab għol-vini, fil-biċċa l-kbira bħala riżultat ta' tnaqqis fl-IgM. *Data* minn provi kliniċi wriet assoċjazzjoni bejn livelli mnaqqsa ta' IgG (u inqas għal IgM jew IgA) u infezzjonijiet serji.

### Limfoċiti

F'RMS, tnaqqis fil-limfoċiti < LLN għie osservat f'20.7% tal-pazjenti ttrattati b'ocrelizumab għol-vini meta mqabbel ma' 32.6% tal-pazjenti ttrattati b'interferon beta-1a. F'PPMS, tnaqqis fil-limfoċiti < LLN għie osservat f'26.3% tal-pazjenti ttrattati b'ocrelizumab għol-vini vs 11.7% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo.

Il-maġġoranza ta' dan it-tnaqqis rrapportat f'pazjenti ttrattati b'ocrelizumab għol-vini kien ta' Grad 1 (< LLN – 800 ċellula/mm<sup>3</sup>) u 2 (bejn 500 u 800 ċellula/mm<sup>3</sup>) fis-severità. Madwar 1% tal-pazjenti fil-grupp ta' ocrelizumab għol-vini kellhom limfopenija ta' Grad 3 (bejn 200 u 500 ċellula/mm<sup>3</sup>). Hadd mill-pazjenti ma għie rrapportat b'limfopenija ta' Grad 4 (< 200 ċellula/mm<sup>3</sup>).

Għiet osservata żieda fir-rata ta' infezzjonijiet serji matul episodji ta' tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti totali kkonfermat f'pazjenti ttrattati b'ocrelizumab għol-vini. In-numru ta' infezzjonijiet serji kien baxx wisq biex jinsiltu konklużjonijiet definittivi.

### Newtrofili

Fil-perjodu ta' trattament ikkontrollat b'mod attiv (RMS), kien osservat tnaqqis fin-newtrofili < LNN f'14.7% tal-pazjenti ttrattati b'ocrelizumab għol-vini meta mqabbel ma' 40.9% tal-pazjenti ttrattati b'interferon beta-1a. Fil-prova klinika kkontrollata bil-plaċebo (PPMS), il-proporzjon ta' pazjenti fuq ocrelizumab għol-vini li kellhom tnaqqis fin-newtrofili kien oghla (12.9%) mill-pazjenti fuq plaċebo (10.0%); fosthom percentwali oghla ta' pazjenti (4.3%) fil-grupp ta' ocrelizumab għol-vini kellhom newtrogenija ta' Grad 2 jew oghla vs 1.3% fil-grupp tal-plaċebo; madwar 1% tal-pazjenti fil-grupp ta' ocrelizumab għol-vini kellhom newtrogenija ta' Grad 4 vs 0% fil-grupp tal-plaċebo.

Il-maġġoranza tat-tnaqqis fin-newtrofili kien temporanju (osservat darba biss għal pazjent partikolari ttrattat b'ocrelizumab) u kien ta' Grad 1 (bejn < LLN u 1500 ċellula/mm<sup>3</sup>) u 2 (bejn 1 000 u 1 500 ċellula/mm<sup>3</sup>) fis-severità. B'mod globali, madwar 1% tal-pazjenti fil-grupp ta' ocrelizumab għol-vini kellhom newtrogenija ta' Grad 3 jew 4. Pazjent wieħed b'newtrogenija ta' Grad 3 (bejn 500 u 1 000 ċellula/mm<sup>3</sup>) u pazjent wieħed b'newtrogenija ta' Grad 4 (< 500 ċellula/mm<sup>3</sup>) kienu jeħtieġu trattament speċifiku b'fattur li jstimula l-kolonja tal-granuloċiti, u baqgħu fuq ocrelizumab wara l-episodju. Newtrogenija tista' sseħħ diversi xhur wara l-ghoti ta' ocrelizumab (ara sezzjoni 4.4).

### Oħrajn

Pazjent wieħed, li rċieva 2 000 mg ta' ocrelizumab għol-vini, miet bis-sindrome ta' rispons infjammatorju sistemiku (SIRS - *systemic inflammatory response syndrome*) ta' etjoloġija mhux magħrufa, wara eżami b'immagini b'risonanza manjetika (MRI - *magnetic resonance imaging*) 12-il ġimgħa wara l-aħħar infużjoni; reazzjoni anafilattojda għas-sustanza ta' kuntrast li fiha gadolinju tal-MRI setgħet ikkontribwixxiet għall-SIRS.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f'[Appendiċi V](#).

## 4.9 Doża eċċessiva

Hemm esperjenza limitata minn provi kliniċi b'doži oġhla mid-doża approvata ta' ocrelizumab. L-oġhla doża ttestjata s'issa f'pazjenti b'MS hija 2 000 mg, mogħtija bħala żewġ infużjonijiet ġol-vini ta' 1 000 mg separati b'gimmaġtejn (studju ta' Fażi II biex tinstab id-doża f'RRMS) u 1 200 mg, mogħtija bħala injezzjoni taħt il-ġilda (studju ta' Fażi Ib biex tinstab id-doża). Fl-istudji kliniċi importanti ħafna r-reazzjonijiet avversi kienu konsistenti mal-profil ta' sigurtà.

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku f'każ ta' doża eċċessiva; interrompi l-injezzjoni immedjatement u osserva l-pazjent għal IRs (ara sezzjoni 4.4).

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L04AG08.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ocrelizumab huwa antikorp monoklonali rikombinanti umanizzat li jimmira b'mod selettiv ċelluli B li jesprimu CD20.

CD20 huwa antiġen tas-superfiċje taċ-ċelluli li jinstab fuq prekursori taċ-ċelluli B, ċelluli B maturi u tal-memorja iżda mhux espress fuq ċelluli staminali limfatiċi u ċelluli tal-plażma.

Il-mekkaniżmi preċiżi li permezz tagħhom ocrelizumab jeżerċita l-effetti terapewtiċi kliniċi tiegħu f'MS mhux spjegat b'mod sħiħ, iżda huwa maħsub li jinvolvu immunomodulazzjoni permezz ta' tnaqqis fin-numru u l-funzjoni ta' ċelluli B li jesprimu CD20. Wara l-irbit mas-superfiċje taċ-ċellula, ocrelizumab inaqqas b'mod selettiv ċelluli B li jesprimu CD20 permezz ta' fagoċitożi ċellulari dipendenti minn antikorpi (ADCP - *antibody-dependent cellular phagocytosis*), ċitotossicità ċellulari dipendenti minn antikorpi (ADCC - *antibody-dependent cellular cytotoxicity*), ċitotossicità dipendenti minn komplement (CDC - *complement-dependent cytotoxicity*), u apoptożi. Il-kapaċità tar-rikostituzzjoni taċ-ċelluli B u l-immunità umorali eżistenti minn qabel huma ppreservati. Barra dan, l-immunità intrinsika u n-numru totali ta' ċelluli T mhumiex affettwati.

Ocrelizumab taħt il-ġilda fih hyaluronidase rikombinanti uman (rHuPH20), enzima li tintuża biex iżżid it-tixrid u l-assorbiment ta' sustanzi attivi fformulati flimkien meta jingħataw taħt il-ġilda.

#### Effetti farmakodinamiċi

Trattament b'ocrelizumab iwassal għal tnaqqis rapidu ta' ċelluli B CD19+ fid-demmi sa 14-il jum wara t-trattament (l-ewwel punt ta' żmien tal-valutazzjoni) bħala effett farmakoloġiku mistenni. Dan kien sostnut matul il-perjodu ta' trattament b'ocrelizumab ġol-vini. Għall-għadd taċ-ċelluli B, jintuża CD19, peress li l-preżenza ta' ocrelizumab tinterferixxi mal-għarfien ta' CD20 mill-assaġġ.

Fl-istudji ta' Fażi III, bejn kull doża ta' ocrelizumab ġol-vini, sa 5% tal-pazjenti wrew żieda mill-ġdid ta' ċelluli B (> limitu l-aktar baxx tan-normal (LLN - *lower limit of normal*) jew linja bażi) għall-anqas f'punt ta' żmien wieħed. L-ammont u t-tul ta' żmien ta' tnaqqis ta' ċelluli B kien konsistenti fil-provi dwar PPMS u RMS.

L-itwal żmien ta' segwitu wara l-aħħar infużjoni ġol-vini (Studju ta' Fażi II WA21493, N=51) jindika li l-hin medjan biex l-għadd ta' ċelluli B jerga' lura għan-normal (ritorn għal-linja bażi/LLN skont liema jseħħ l-ewwel) kien ta' 72 ġimgħa (firxa 27 - 175 ġimgħa). F'90% tal-pazjenti kollha l-għadd ta' ċelluli B reġa' żdied għal LLN jew għall-valur tal-linja bażi sa madwar sentejn u nofs wara l-aħħar infużjoni.

## Effikaċja klinika u sigurtà

### Formulazzjoni għall-ghoti taht il-gilda

#### *OCARINA II*

L-Istudju CN42097 (OCARINA II) kien prova b'aktar minn ċentru wiehed, randomised, open-label u bi grupp parallel li twettqet biex jiġu evalwati l-farmakokinetika, il-farmakodinamika, is-sigurtà, l-immunogeniċità, u l-effetti radjuloġiċi u kliniċi ta' ocrelizumab taht il-gilda meta mqabbel ma' ocrelizumab ġol-vini f'pazjenti b'RMS jew PPMS. OCARINA II kien imfassal biex juri nuqqas ta' inferjorità tat-trattament b'ocrelizumab taht il-gilda kontra ocrelizumab ġol-vini abbażi tal-punt aħhari PK primarju tal-erġa taht il-kurva tal-konċentrazzjoni maż-żmien (AUC - area under the concentration time curve) sal-ġimgħa 12 wara l-injezzjoni/infużjoni (AUC<sub>0-12</sub>).

Total ta' 236 pazjent b'RMS jew PPMS (213-il pazjent b'RMS, 23 pazjent b'PPMS) kienu randomised fi proporzjon ta' 1:1 għall-grupp ta' taht il-gilda jew il-grupp ta' ġol-vini. Matul il-perjodu kkontrollat (il-Jum 0 sal-Ġimgħa 24), il-pazjenti rċevew injezzjoni taht il-gilda waħda ta' 920 mg fil-Jum 1 tal-istudju jew żewġ infużjonijiet ġol-vini ta' 300 mg fil-Jiem 1 u 14 tal-istudju. Wara l-perjodu kkontrollat, il-pazjenti kollha kellhom l-opportunità li jirċievu aktar injezzjonijiet taht il-gilda ta' 920 mg ta' ocrelizumab fil-Ġimgħat 24 u 48 (Doża 2 u 3, rispettivament). Il-pazjenti ġew esklużi jekk kienu rċevew trattament fil-passat b'antikorpi kontra CD20 fl-aħħar 24 xahar, inkluż ocrelizumab.

Il-pazjent kellhom età minn 18-65 sena b'EDSS bejn 0 sa 6.5 fil-mument tal-eżaminazzjoni. Id-demografika kienet simili u l-karatteristiċi tal-linja bażi kienu bbilanċjati tajjeb bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. L-età medja kienet ta' 39.9 snin fil-grupp ta' taht il-gilda u 40.0 sena fil-grupp ta' ġol-vini. 34.7% tal-pazjent kienu rġiel fil-grupp ta' taht il-gilda u 40.7% tal-pazjenti kienu rġiel fil-grupp ta' ġol-vini. It-tul ta' żmien medju/medjan mid-dijanjosi ta' MS kien ta' 5.70/3.10 snin fil-grupp ta' taht il-gilda u ta' 4.78/2.35 sena fil-grupp ta' ġol-vini.

In-nuqqas ta' inferjorità tal-esponiment għal ocrelizumab wara l-ghoti ta' 920 mg ta' ocrelizumab taht il-gilda meta mqabbla ma' 600 mg ta' ocrelizumab ġol-vini ntweraw abbażi tal-punt aħhari PK primarju, l-AUC sal-ġimgħa 12 (AUC<sub>0-12</sub>) wara l-injezzjoni (ara Sezzjoni 5.2).

### Formulazzjoni għall-ghoti ġol-vini

*Forom li jirkadu ta' sklerożi multipla (RMS - relapsing multiple sclerosis)*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ocrelizumab ġew evalwati f'żewġ provi li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, double-dummy, ikkontrollati b'mod attiv b'sustanza ta' paragun (WA21092 u WA21093), b'disinn identiku, f'pazjenti b'forom ta' MS li jirkadu (skont il-kriterji McDonald 2010) u evidenza ta' attività tal-marda (kif iddefinita minn karatteristiċi kliniċi jew ta' immaġini) matul is-sentejn preċedenti. Id-disinn tal-istudju u l-karatteristiċi fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-istudju huma miġbura fil-qosor f'Tabella 2.

Karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi kienu bbilanċjati tajjeb bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. Pazjenti li kienu qed jirċievu ocrelizumab (Grupp A) ingħataw 600 mg kull 6 xhur (Doża 1 bhala 2 infużjonijiet x 300 mg ġol-vini, mogħtija ġimagħtejn bogħod minn xulxin, u doži sussegwenti ngħataw bhala infużjoni waħda ta' 600 mg ġol-vini). Pazjenti fi Grupp B ingħataw Interferon beta-1a 44 mcg permezz ta' injezzjoni taht il-gilda 3 darbiet fil-ġimgħa.

**Tabella 2 Disinn tal-istudju, karatteristiċi demografiċi u fil-linja bażi**

	<b>Studju 1</b>		<b>Studju 2</b>	
<b>Isem l-istudju</b>	<b>WA21092 (OPERA I) (n=821)</b>		<b>WA21093 (OPERA II) (n=835)</b>	
<b>Disinn tal-istudju</b>				
Popolazzjoni tal-istudju	Pazjenti b'forom ta' MS li jirkadu			
Storja tal-marda waqt l-eżaminazzjoni	Mill-inqas żewġ rikaduti fis-sentejn preċedenti jew rikaduta waħda fis-sena preċedenti; EDSS* bejn 0 u 5.5, inklużivi			
Tul ta' żmien tal-istudju	Sentejn			
Gruppi ta' trattament	Grupp A: Ocrelizumab 600 mg Group B: interferon beta-1a 44 mcg S.C. (IFN)			
<b>Karatteristiċi fil-linja bażi</b>	Ocrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Età medja (snin)	37.1	36.9	37.2	37.4
Firxa ta' età (snin) meta ġew inklużi	18 - 56	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Distribuzzjoni tas-sessi (% ta' irġiel/% ta' nisa)	34.1/65.9	33.8/66.2	35.0/65.0	33.0/67.0
Tul medju/medjan tal-marda mid-dijanjsi (snin)	3.82/1.53	3.71/1.57	4.15/2.10	4.13/1.84
Pazjenti li qatt ma ħadu DMT qabel (%)**	73.4	71.0	72.7	74.9
Numru medju ta' rikaduti fis-sena ta' qabel	1.31	1.33	1.32	1.34
Proporzjon ta' pazjenti b'leżjonijiet T1 osservati aktar b'Gd	42.5	38.1	39.0	41.4
EDSS Medja*	2.82	2.71	2.73	2.79

\* Skala tal-Istat Mifruż tad-Diżabilità

\*\* Pazjenti li ma kinux ittrattati b'terapija li timmodifika l-marda (DMT - *disease-modifying therapy*) fis-sentejn ta' qabel l-għażla b'mod każwali.

Riżultati ewlenin tal-effikaċja klinika u tal-MRI huma ppreżentati f'Tabella 3 u Figura 1.

Ir-riżultati ta' dawn l-istudji juru li ocrelizumab irażżan b'mod sinifikanti l-irkadar, l-attività sottoklinika tal-marda mkejla permezz tal-MRI, u l-progressjoni tal-marda meta mqabbel ma' interferon beta-1a 44 mcg taħt il-ġilda.



**Tabella 3 Puntji ahharin kliniċi u tal-MRI ewlenin minn Studji WA21092 u WA21093 (RMS)**

Puntji Ahharin	Studju 1: WA21092 (OPERA I)		Studju 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
<b>Puntji Ahharin Kliniċi</b>				
Rata Annwalizzata ta' Rkadar (ARR – <i>Annualised Relapse Rate</i> ) (punt ahhari primarju) <sup>8</sup>	0.156	0.292	0.155	0.290
Tnaqqis Relattiv	46% (p<0.0001)		47% (p<0.0001)	
Proporzjon ta' pazjenti bi Progressjoni Kkonfermata tad-Dizabilità ta' 12-il ġimgha <sup>3</sup>	9.8% Ocrelizumab vs 15.2% IFN			
Tnaqqis tar-Riskju (Analizi Globali <sup>1</sup> )	40% (p=0.0006) <sup>7</sup>			
Tnaqqis tar-Riskju (Studji Individwali <sup>2</sup> )	43% (p=0.0139) <sup>7</sup>		37% (p=0.0169) <sup>7</sup>	
Proporzjon ta' pazjenti bi Progressjoni Kkonfermata tad-Dizabilità (CDP - <i>Confirmed Disability Progression</i> ) ta' 24 ġimgha <sup>3</sup>	7.6% Ocrelizumab vs 12.0% IFN			
Tnaqqis tar-Riskju (Analizi Globali <sup>1</sup> )	40% (p=0.0025) <sup>7</sup>			
Tnaqqis tar-Riskju (Studji Individwali <sup>2</sup> )	43% (p=0.0278) <sup>7</sup>		37% (p=0.0370) <sup>7</sup>	
Proporzjon ta' pazjenti b' Titjib Ikkonfermat tad-Dizabilità ta' mill-inqas 12-il ġimgha <sup>4</sup>	20.7% Ocrelizumab vs 15.6% IFN			
Żieda Relattiva (Analizi Globali <sup>1</sup> )	33% (p=0.0194)			
Żieda Relattiva (Studji Individwali <sup>2</sup> )	61% (p=0.0106)		14% (p=0.4019)	
Proporzjon ta' pazjenti mingħajr Rikaduta wara 96 ġimgha <sup>2</sup>	80.4%	66.7%	78.9%	64.3%
	(p<0.0001)		(p<0.0001)	
Proporzjon ta' pazjenti bl-Ebda Evidenza ta' Attività tal-Marda (NEDA - <i>No Evidence of Disease Activity</i> ) <sup>5</sup>	48%	29%	48%	25%
Żieda Relattiva <sup>2</sup>	64% (p<0.0001)		89% (p<0.0001)	
<b>Puntji Ahharin tal-MRI</b>				
Numru medju ta' leżjonijiet T1 osservati aktar b'Gd f'kull skenn tal-MRI	0.016	0.286	0.021	0.416
Tnaqqis relattiv	94% (p<0.0001)		95% (p<0.0001)	
Numru medju ta' leżjonijiet T2 iperintensi godda u/jew li qed jikbru f'kull skenn tal-MRI	0.323	1.413	0.325	1.904
Tnaqqis relattiv	77% (p<0.0001)		83% (p<0.0001)	
Bidla perċentwali fil-volum tal-moħħ minn Ġimgha 24 sa ġimgha 96	-0.572	-0.741	-0.638	-0.750
Tnaqqis relattiv fit-telf tal-volum tal-moħħ	22.8% (p=0.0042) <sup>6</sup>		14.9% (p=0.0900)	

<sup>1</sup> Data miġbura b'mod prospettiv minn Studju 1 u 2

<sup>2</sup> Analizi mhux konfermattiva tal-valur p; mhux parti mill-ġerarkija tal-ittejtjar speċifikata minn qabel

<sup>3</sup> CDP iddefinita bħala żieda ta'  $\geq 1.0$  punt mill-punteġġ fil-linja bażi tal-Iskala tal-Istat Mifruż tad-Dizabilità (EDSS - *Expanded Disability Status Scale*) għal pazjenti b'punteġġ fil-linja bażi ta' 5.5 jew inqas, jew ta'  $\geq 0.5$  meta l-punteġġ fil-linja bażi huwa  $> 5.5$ , stimi Kaplan-Meier f'Ġimgha 96

<sup>4</sup> Definit bħala tnaqqis ta'  $\geq 1.0$  punt mill-punteġġ fil-linja bażi tal-EDSS għall-pazjenti b'punteġġ fil-linja bażi tal-EDSS ta'  $\geq 2$  u  $\leq 5.5$ , jew  $\geq 0.5$  meta l-punteġġ fil-linja bażi jkun  $> 5.5$ . Pazjenti b'punteġġ fil-linja bażi ta'  $< 2$  ma kinux inkluzi fl-analiżi.

<sup>5</sup> NEDA ddefinita bħala nuqqas ta' rikaduti ddefiniti fil-protokoll, CDP ta' 12-il ġimgha, u kull attività osservata b'MRI (leżjonijiet T1 osservati aktar b'Gd, jew leżjonijiet T2 godda jew li qed jikbru) waqt it-ttrattament kollu ta' 96 ġimgha. Riżultat esploratorju bbażat fuq il-popolazzjoni ITT kompluta.

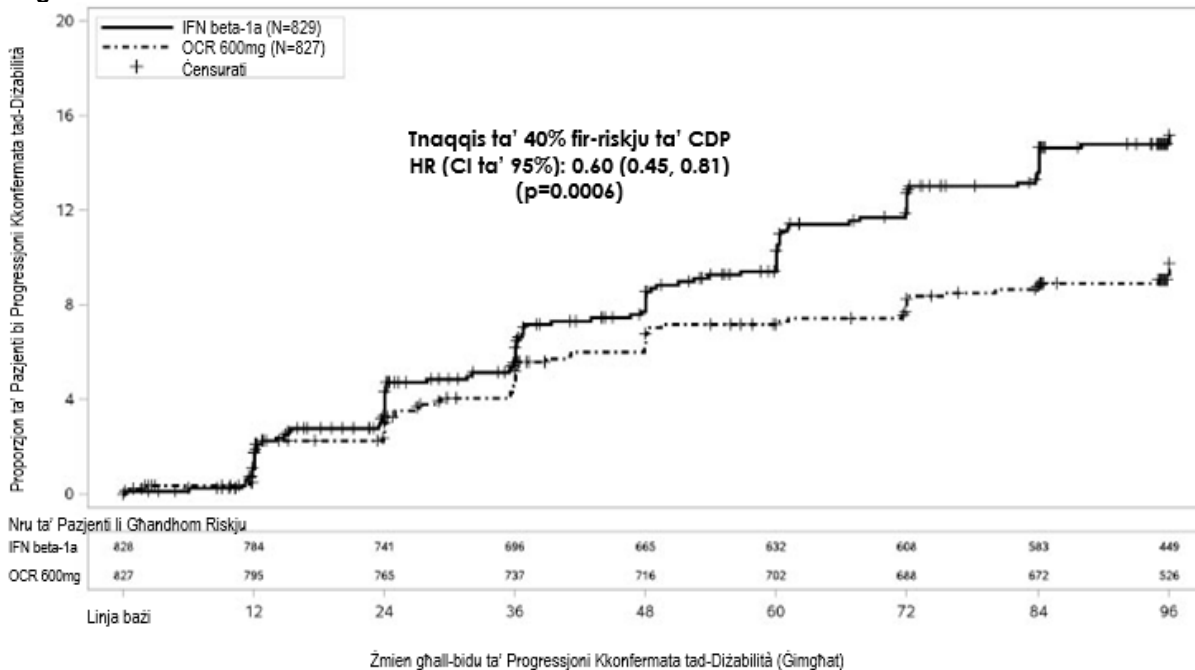
<sup>6</sup> Valur p mhux konfermattiv; proċedura ta' ttejtjar ġerarkiku mitmuma qabel ma nlaħaq il-punt ahhari.

<sup>7</sup> Test Log-rank

<sup>8</sup> Rikaduti kkonfermati (akkumpanjati minn bidla klinikament rilevanti fl-EDSS).

**Figura 1: Plot Kaplan-Meier taż-Żmien għall-Bidu ta' Progressjoni Kkonfermata tad-Dizabilità Sostnuta għal mill-Inqas 12-il Ġimgha bl-Avveniment Inizjali ta' Aggravar Newroloġiku Jsehh waqt il-Perjodu Double-blind tat-Trattament (Popolazzjoni ITT ta' WA21092 u WA21093 Globali)\***

**Miġbura: WA21092 u WA21093**



\* Analizi globali speċifikata minn qabel ta' WA21092 u WA21093.

Riżultati tal-analizi globali speċifikata minn qabel taż-żmien sa CDP sostnuta għal mill-inqas 12-il ġimgha (tnaqqis fir-riskju ta' 40% għal ocrelizumab meta mqabbel ma' interferon beta-1a ( $p=0.0006$ ) kienu konsistenti ferm mar-riżultati sostnuti għal mill-inqas 24 ġimgha (tnaqqis fir-riskju ta' 40% għal ocrelizumab meta mqabbel ma' interferon beta-1a,  $p=0.0025$ ).

L-istudji rreġistraw pazjenti b'marda attiva. Dawn inkludew individwi attivi li kellhom rispons inadegwat li qatt ma kienu rċevew trattament fil-passat kif ukoll dawk li ġew ittrattati fil-passat, kif iddefinit minn karatteristiċi kliniċi jew ta' immaġini. Analizi ta' popolazzjonijiet ta' pazjenti b'livelli differenti tal-attività tal-marda fil-linja bażi, inkluż marda attiva u attiva ħafna, uriet li l-effikaċja ta' ocrelizumab fuq ARR u CDP ta' 12-il ġimgha kienet konsistenti mal-popolazzjoni globali.

#### *Sklerozi multipla primarja progressiva (PPMS - primary progressive multiple sclerosis)*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ocrelizumab kienu evalwati wkoll fi prova klinika li fiha l-parteeipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollata bi placebo f'pazjenti b'MS primarja progressiva (Studju WA25046) li kienu fi stadju bikri tal-kors tal-marda tagħhom skont il-kriterji prinċipali ta' inkluzjoni, jiġifieri: etajiet ta' 18-55 sena, inkluzivi; EDSS fl-ittejtjar minn 3.0 sa 6.5 punti; tul tal-marda mill-bidu tas-sintomi ta' MS ta' anqas minn 10 snin f'pazjenti b'EDSS fl-ittejtjar ta'  $\leq 5.0$  jew anqas minn 15-il sena f'pazjenti b'EDSS fl-ittejtjar ta'  $>5.0$ . Fir-rigward tal-attività tal-marda, karatteristiċi partikolari ta' attività infjammatorja, anke f'MS progressiva, jistgħu jkunu relatati mal-immaġini, (jiġifieri leżjonijiet T1 osservati aktar b'Gd u/jew leżjonijiet T2 [ġodda jew li qed jikbru] attivi). Għandha tintuża evidenza tal-MRI biex tiġi kkonfermata attività infjammatorja fil-pazjenti kollha. Pazjenti b'età ta' aktar minn 55 sena ma ġewx studjati. Id-disinn tal-istudju u l-karatteristiċi fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-istudju huma ppreżentati f'Tabella 4.

Karatteristiċi demografici u tal-linja bażi kienu bbilanċjati tajjeb bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. MRI tal-moħħ uriet karatteristiċi ta' immaġini partikolari għal attività infjammatorja kemm b'leżjonijiet T1 osservati aktar b'Gd kif ukoll leżjonijiet T2.

Matul l-istudju ta' Fazi III dwar PPMS, il-pazjenti rċevew 600 mg ta' ocrelizumab kull 6 xhur bhala żewġ infużjonijiet ta' 300 mg, mogħtija ġimagħtejn bogħod minn xulxin, matul il-perjodu kollu tat-trattament. L-infużjonijiet ta' 600 mg f'RMS u ż-żewġ infużjonijiet x 300 mg f'PPMS urew profili PK/PD konsistenti. Profili ta' IRR għal kull infużjoni kienu simili wkoll, indipendenti minn jekk id-doża ta' 600 mg ingħatatx bhala infużjoni waħda ta' 600 mg jew bhala żewġ infużjonijiet ta' 300 mg separati b'ġimagħtejn (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2), iżda minhabba għadd globali akbar ta' infużjonijiet bil-kors ta' 2 x 300 mg, in-numru totali ta' IRRs kien ogħla. Għalhekk, wara Doża 1 huwa rakkomandat li ocrelizumab jingħata bhala infużjoni waħda ta' 600 mg (ara sezzjoni 4.2) biex jitnaqqas in-numru totali ta' infużjonijiet (b'eşoniment fl-istess waqt għal methylprednisolone u antistamina bhala profilassi) u r-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni.

**Tabella 4 Disinn tal-istudju, karatteristiċi demografiċi u fil-linja bażi għal Studju WA25046**

Isem l-istudju	Studju WA25046 ORATORIO (n=732)	
<b>Disinn tal-istudju</b>		
Popolazzjoni tal-istudju	Pazjenti b'forma primarja progressiva ta' MS	
Tul ta' żmien tal-istudju	Immexxi mill-avveniment ( <i>Minimu ta' 120 ġimgħa u 253 avveniment ta' progressjoni ikkonfermata tad-diżabilità</i> ) ( <i>Żmien medjan ta' segwitu: Ocrelizumab 3.0 snin, Placebo 2.8 snin</i> )	
Storja tal-marda waqt l-eżaminazzjoni	Età 18-55 sena, EDSS ta' 3.0 sa 6.5	
Gruppi ta' trattament	Grupp A: Ocrelizumab 600 mg Grupp B: Placebo, f'għażla b'mod każwali ta' 2:1	
<b>Karatteristiċi fil-linja bażi</b>	Ocrelizumab 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Età medja (snin)	44.7	44.4
Firxa ta' età (snin) meta ġew inkluzi	20 - 56	18 - 56
Distribuzzjoni tas-sessi (% ta' irġiel/% ta' nisa)	51.4/48.6	49.2/50.8
Tul medju/medjan tal-marda mid-dijanjosji ta' PPMS (snin)	2.9/1.6	2.8/1.3
EDSS medja	4.7	4.7

Riżultati ewlenin tal-effikaċja klinika u tal-MRI huma ppreżentati f'Tabella 5 u Figura 2.

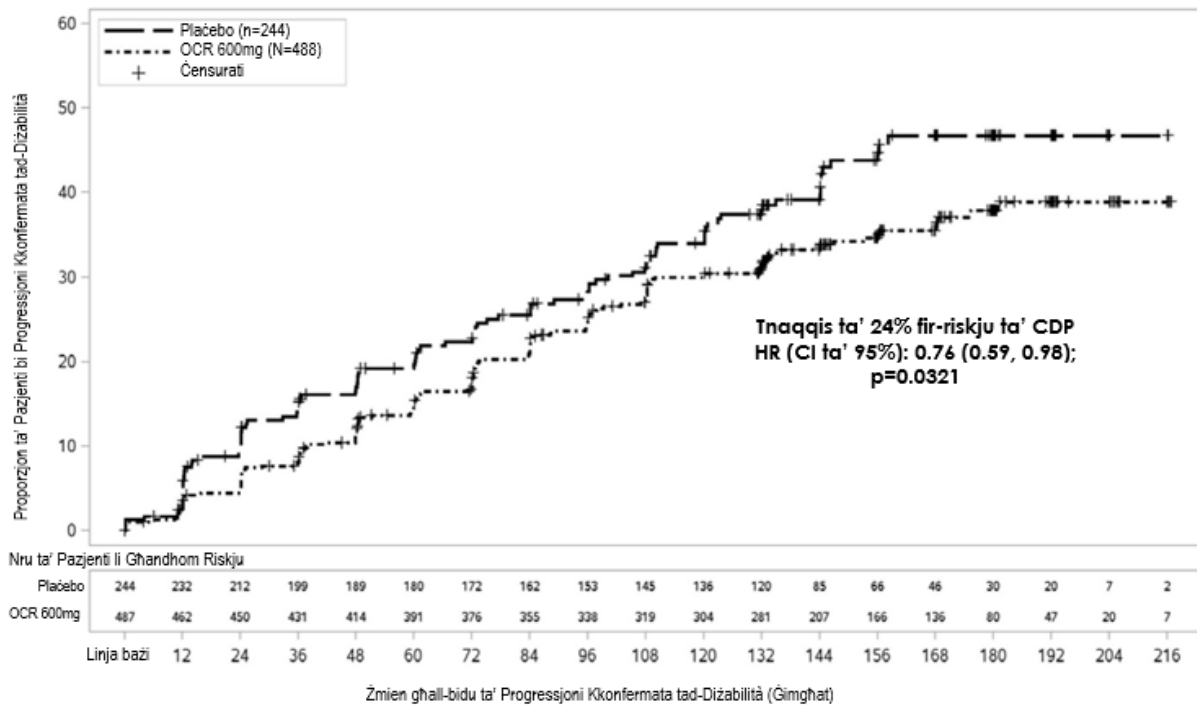
Ir-riżultati ta' dan l-istudju juru li ocrelizumab idewwem b'mod sinifikanti l-progressjoni tal-marda u jnaqqas id-deterjorament fil-veloċità tal-mixi meta mqabbel mal-placebo.

**Tabella 5 Puntli ahharin kliniċi u tal-MRI ewlenin minn Studju WA25046 (PPMS)**

Punti Ahharin	Studju 3	
	WA25046 (Oratorio)	
	Ocrelizumab 600 mg (n=488)	Plaċebo (n=244)
<b>Punti Ahharin Kliniċi</b>		
<b>Punt ahhari primarju tal-effikaċja</b> Proporzjon ta' pazjenti bi Progressjoni Kkonfermata tad-Diżabilità <sup>1</sup> ta' 12-il ġimgħa (punt ahhari primarju)	30.2%	34.0%
Tnaqqis tar-riskju	24% (p=0.0321)	
Proporzjon ta' pazjenti bi Progressjoni Kkonfermata tad-Diżabilità <sup>1</sup> ta' 24 ġimgħa	28.3%	32.7%
Tnaqqis tar-riskju	25% (p=0.0365)	
Bidla perċentwali fil-Mixja ta' 25 Pied b'Ħin Miżmum mil-linja bażi sa Ġimgħa 120	38.9	55.1
Tnaqqis relattiv fir-rata ta' progressjoni tal-ħin tal-mixja	29.4% (p=0.0404)	
<b>Punti ahharin tal-MRI</b>		
Bidla perċentwali fil-volum tal-leżjoni T2 iperintensiva, mil-linja bażi sa Ġimgħa 120	-3.4	7.4
	(p<0.0001)	
Bidla perċentwali fil-volum tal-moħħ minn Ġimgħa 24 sa Ġimgħa 120	-0.902	-1.093
Tnaqqis relattiv fir-rata ta' telf tal-volum tal-moħħ	17.5% (p=0.0206)	

<sup>1</sup> Definita bħala zieda ta'  $\geq 1.0$  punt mill-puntegġ fil-linja bażi tal-EDSS għal pazjenti b'puntegġ fil-linja bażi ta' 5.5 jew inqas, jew ta'  $\geq 0.5$  meta l-puntegġ fil-linja bażi huwa  $> 5.5$ , stimi Kaplan-Meier f'Ġimgħa 120.

**Figura 2: Plot Kaplan-Meier taż-Żmien għall-Bidu ta' Progressjoni Kkonfermata tad-Dizabilità Sostnuta għal mill-Inqas 12-il Ġimgha bl-Avveniment Inizjali ta' Aggravar Newroloġiku Jsehh waqt il-Perjodu Double-blind tat-Trattament (Popolazzjoni ITT ta' WA25046)\***



\* Il-pazjenti kollha f'din l-analiżi kellhom minimu ta' 120 ġimgha ta' segwitu. L-analiżi primarja hija bbażata fuq l-avvenimenti kollha akkumulati.

Analiżi tas-sottogrupp speċifikat minn qabel mhux *powered* tal-punt aħhari primarju tissuggerixxi li pazjenti li huma iżgħar jew daww b'leżjonijiet T1 osservati aktar b'Gd fil-linja bażi jirċievu benefiċċju tat-trattament akbar minn pazjenti li huma akbar fl-età jew mingħajr leżjonijiet T1 osservati aktar b'Gd ( $\leq 45$  sena: HR 0.64 [0.45, 0.92],  $> 45$  sena: HR 0.88 [0.62, 1.26]; b'leżjonijiet T1 osservati aktar b'Gd fil-linja bażi: HR 0.65 [0.40-1.06], mingħajr leżjonijiet T1 osservati aktar b'Gd fil-linja bażi: HR 0.84 [0.62-1.13]).

Barra dan, analiżi *post hoc* tissuggerixxi li pazjenti iżgħar b'leżjonijiet T1 osservati aktar b'Gd fil-linja bażi jkollhom effett tat-trattament aħjar ( $\leq 45$  sena: HR 0.52 [0.27-1.00];  $\leq 46$  sena [età medjana tal-istudju WA25046]; HR 0.48 [0.25-0.92];  $< 51$  sena: HR 0.53 [0.31-0.89]).

Twettqet analiżi *post hoc* fil-Perjodu Kkontrollat Estiż (ECP, *Extended Controlled Period*), li tinkludi trattament double-blinded u madwar 9 xhur addizzjonali ta' segwitu kkontrollat qabel ma tkomplet fl-Estensjoni Open-Label (OLE, *Open-Label Extension*) jew sa rtirar mit-trattament tal-istudju. Il-proporzjon ta' pazjenti bi Progressjoni Kkonfermata tad-Dizabilità ta' 24 ġimgha ta' EDSS $\geq$ 7.0 (24Ġ-CDP ta' EDSS $\geq$ 7.0, żmien sa sigġu tar-roti) kien ta' 9.1% fil-grupp tal-placebo meta mqabbel ma' 4.8% fil-grupp ta' ocrelizumab f'Ġimgha 144, li wassal għal tnaqqis ta' 47% fir-riskju taż-żmien sa sigġu tar-roti (HR 0.53, [0.31, 0.92]) matul l-ECP. Peress li dawn ir-riżultati kienu esploratorji fin-natura tagħhom u kienu jinkludu *data* wara unblinding, ir-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela.

## Immunogeniċità

### Formulazzjoni għall-ghoti taht il-gilda

F'OCARINA I u OCARINA II, l-ebda pazjent ma kellu antikorpi kontra l-medicina (ADAs - *anti-drug antibodies*) li tfaċċaw mat-trattament għal ocrelizumab. Il-pazjenti f'OCARINA II kienu ttestjati

fil-linja bażi u kull 6 xhur wara t-trattament matul il-prova kollha għal ADAs. Għalhekk, jista' jkun li ADAs temporanji ma jiġux osservati bejn il-punti ta' żmien evalwati.

L-inċidenza ta' antikorpi kontra rHuPH20 (hyaluronidase) li tfaċċaw mat-trattament f'pazjenti ttrattati b'ocrelizumab taħt il-ġilda f'OCARINA I kienet ta' 2.3% (3/132). L-ebda pazjent minn OCARINA II ma kellu antikorpi kontra rHuPH20 li tfaċċaw mat-trattament.

### Formulazzjoni għall-għoti ġol-vini

Pazjenti fil-provi dwar MS (WA21092, WA21093 u WA25046) kienu ttestjati fil-punti ta' żmien multipli (fil-linja bażi u kull 6 xhur wara t-trattament matul il-prova kollha) għal ADAs. Minn 1311-il pazjent ittrattati b'ocrelizumab, 12 (~1%) ittestjaw pożittivi għall-ADAs li tfaċċaw mat-trattament, li minnhom 2 pazjenti ttestjaw pożittivi għall-antikorpi li jinnewtralizzaw. L-impatt ta' ADAs li tfaċċaw mat-trattament fuq is-sigurtà u l-effikaċja ma jistax jiġi evalwat minhabba l-inċidenza baxxa ta' ADA assoċjata ma' ocrelizumab.

### Tilqim

Fi studju open-label li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali f'pazjenti b'RMS (N=102), il-perċentwali ta' pazjenti b'rispons pożittiv għal vaċċin tat-tetnu 8 ġimgħat wara t-tilqim kien ta' 23.9% fil-grupp ta' ocrelizumab ġol-vini meta mqabbel ma' 54.5% fil-grupp ta' kontroll (mingħajr terapija li timmodifika l-marda hlief interferon-beta). It-titers ġeometriċi medji ta' antikorpi speċifiċi għal tosojde kontra t-tetnu wara 8 ġimgħat kienu ta' 3.74 u 9.81 IU/ml, rispettivament. Ir-rispons pożittiv għal  $\geq 5$  serotipi fi 23-PPV 4 ġimgħat wara t-tilqim kien ta' 71.6% fil-grupp ta' ocrelizumab ġol-vini u 100% fil-grupp ta' kontroll. F'pazjenti ttrattati b'ocrelizumab ġol-vini, vaċċin *booster* (13-PCV) mogħti 4 ġimgħat wara 23-PPV ma tejjibx notevolment ir-rispons għal 12-il serotip li huma komuni ma' 23-PPV. Il-perċentwali ta' pazjenti b'titers seroprotettivi kontra ħames razez ta' influwenza kellu firxa minn 20.0–60.0% u 16.7–43.8% qabel it-tilqim u 4 ġimgħat wara t-tilqim minn 55.6–80.0% f'pazjenti ttrattati b'ocrelizumab ġol-vini u 75.0–97.0% fil-grupp ta' kontroll, rispettivament. Ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Ocrevus f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' sklerożi multipla. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-farmakokinetika ta' ocrelizumab fl-istudji dwar MS ġiet deskritta minn mudell ta' żewġ kompartimenti bi tneħħija dipendenti mill-ħin, u b'parametri PK tipiċi għal antikorp monoklonali IgG1.

Wara l-għoti ta' 920 mg ta' ocrelizumab taħt il-ġilda, l-esponiment medju mbassar (AUC matul l-intervall ta' dożaġġ ta' 24 ġimgħa) kien ta' 3730  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{jum}$ . Il-punt aħhari PK primarju f'OCARINA II,  $\text{AUC}_{\text{g}1-12}$ , wara 920 mg ta' ocrelizumab taħt il-ġilda ntwera li ma kienx inferjuri għal 600 mg ta' ocrelizumab ġol-vini. Il-proporzjon medju ġeometriku għal  $\text{AUC}_{\text{g}1-12}$  kien ta' 1.29 (CI ta' 90%: 1.23–1.35).

### Assorbiment

Il-bijodisponibbiltà stmata wara l-għoti taħt il-ġilda ta' 920 mg ta' ocrelizumab kienet ta' 81%. Is- $C_{\text{max}}$  medja kienet ta' 132  $\mu\text{g}/\text{mL}$  u  $t_{\text{max}}$  intlaħaq wara madwar 4 ijiem (firxa 2-13-il jum).

## Distribuzzjoni

L-istima tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni tal-volum ċentrali ta' distribuzzjoni kienet ta' 2.78 L. Il-volum periferali u t-tneħħija mill-kompartiment kienu stmata bħala 2.68 L u 0.294 L/jum.

## Bijotrasformazzjoni

Il-metabolizmu ta' ocrelizumab ma ġiex studjat b' mod dirett, peress li antikorpi jitneħħew b' mod prinċipali permezz ta' katabolizmu (jiġifieri jtkissru f' peptides u aċidi amminici).

## Eliminazzjoni

Tneħħija kostanti kienet stmata bħala 0.17 L/jum, u t-tneħħija inizjali dipendenti mill-hin bħala 0.0489 L/jum, li tnaqset b' half-life ta' 33 ġimgħa. Il-half-life tal-eliminazzjoni terminali ta' ocrelizumab kienet ta' 26 jum.

## Popolazzjonijiet speċjali

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Ma twettqux studji biex jinvestigaw il-farmakokinetika ta' ocrelizumab fi tfal u adolexxenti b' età ta' inqas minn 18-il sena.

### *Anzjani*

M'hemm l-ebda studju PK apposta ta' ocrelizumab f' pazjenti b' età ta'  $\geq 55$  sena minhabba esperjenza klinika limitata (ara sezzjoni 4.2).

### *Indeboliment tal-kliewi*

Ma twettaq l-ebda studju formali dwar il-farmakokinetika. Pazjenti b' indeboliment ħafif tal-kliewi kienu inkluzi fil-provi klinici u ma kienet osservata l-ebda bidla fil-farmakokinetika ta' ocrelizumab f' dawn il-pazjenti. M'hemm l-ebda informazzjoni PK disponibbli f' pazjenti b' indeboliment moderat jew sever tal-kliewi.

### *Indeboliment tal-fwied*

Ma twettaq l-ebda studju formali dwar il-farmakokinetika. Pazjenti b' indeboliment ħafif tal-fwied kienu inkluzi fil-provi klinici u ma kienet osservata l-ebda bidla fil-farmakokinetika f' dawn il-pazjenti. M'hemm l-ebda informazzjoni PK disponibbli f' pazjenti b' indeboliment moderat jew sever tal-fwied.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, u tal-iżvilupp tal-embrijuni u l-feti, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. La twettqu studji dwar ir-riskju ta' kanċer u lanqas dwar il-mutageniċità b' ocrelizumab.

F'żewġ studji dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid f' xadini cynomolgus, l-ġhoti ta' ocrelizumab ġol-vini mill-jum 20 tat-tqala sal-ħlas jew wara kien assoċjat ma' glomerulopatija, formazzjoni ta' follikuli limfatiċi fil-mudullun, infjammazzjoni limfoplasmaċitika tal-kliewi, u tnaqqis fil-piż tat-testikoli fil-frieħ. Id-doži mogħtija lill-ommijiet f' dawn l-istudji wasslu għal konċentrazzjonijiet massimi medji fis-serum ( $C_{max}$ ) li kienu 4.5 sa 21 darba ogħla minn dawk antiċipati fl-ambjent kliniku.

Kien hemm hames każijiet ta' moribonditajiet ta' frieħ tat-twelid, wiehed attribwit għal dgħufija minhabba twelid prematur akkumpanjat minn infezzjoni batterika opportunistika, wiehed minhabba meningoencefalite infettiva li kienet tinvolvi ċ-ċerebellum tal-ferħ tat-twelid minn omm b' infezzjoni batterika attiva (mastite) u tlieta b' evidenza ta' suffeġra u ħsara fil-fwied, b' etjoloġija virali ssuspettata,

possibbilment polijomavirus. Il-kors ta' dawn il-ħames infezzjonijiet ikkonfermati jew issuspettati potenzjalment seta' ġie affettwat minn tnaqqis taċ-ċelluli B. Frieħ tat-twelid ta' annimali materni esposti għal ocrelizumab ġew innotati li kellhom popolazzjonijiet ta' ċelluli B imnaqqa waqt il-fażi ta' wara t-twelid. Livelli li jistgħu jitkejlu ta' ocrelizumab instabu fil-ħalib (madwar 0.2% tal-livelli l-aktar baxxi fis-serum fi stat fiss) matul il-perjodu tat-treddiġħ.

### Hyaluronidase

*Data* mhux klinika dwar hyaluronidase rikombinanti uman ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' effett tossiku minn dozi ripetuti inkluż punti aħħarin tal-farmakologija tas-sigurtà.

Hyaluronidase (rHuPH20) jinstab fil-biċċa l-kbira tat-tessuti tal-ġisem uman. L-ġhoti taħt il-ġilda ta' ocrelizumab flimkien ma' hyaluronidase kien ittollerat tajjeb fil-firien u fi ħnieżer żgħar fi studji dwar it-tolleranza lokali.

Studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva b'rHuPH20 żvelaw tossiċità fuq l-embriju u l-fetu fil-ġrieden, b'livell tal-ebda effett ta' >1 100 darba oġhla mid-doża klinika ssuġġerita, madankollu, mingħajr evidenza ta' teratoġenicità.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Hyaluronidase rikombinanti uman (rHuPH20)  
Sodium acetate trihydrate (E 262)  
Glacial acetic acid  
 $\alpha,\alpha$ -trehalose dihydrate  
Polysorbate 20 (E 432)  
L-methionine  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

#### Kunjett mhux miftuħ

Sentejn

#### Siringa ppreparata

- L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 30 jum f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C u b'mod addizzjonali għal 8 sigħat mhux protetta mid-dawl f'temperatura ta' ≤30 °C.
- Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament ladarba jiġi ttrasferit mill-kunjett għas-siringa. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet u l-kondizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu u qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux ta' aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, sakemm il-preparazzjoni ma tkunx saret f'kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi frigg (2 °C – 8 °C).



Tagħmlux fil-friza. Thawdux.

Żomm il-kunjetti fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Jekk meħtieġ, il-kunjett mhux miftuħ jista' jinħażen barra mill-frigġ f'temperaturi ta'  $\leq 25$  °C għal perjodu sa 12-il siegħa.

Il-kunjetti jistgħu jinħarġu minn u jerġgħu jitpoġġew fil-frigġ sakemm il-hin ikkombinat totali barra mill-frigġ tal-kunjett mhux miftuħ ma jaqbiżx it-12-il siegħa f'temperatura ta'  $\leq 25$  °C.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara l-preparazzjoni tas-siringa, ara sezzjoni 6.3.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

23 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjett (hġieg tat-Tip I bla kulur).

Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor**

Il-prodott mediċinali għandu jiġi spezzjonat viżwalment biex jiġi żgurat li m'hemm l-ebda frak jew bidla fil-kulur qabel jingħata.

Il-prodott mediċinali huwa għall-użu ta' darba biss u għandu jiġi ppreparat minn professjonist tal-kura tas-saħħa bl-użu ta' teknika asettika.

Ma kinux osservati inkompatibbiltajiet bejn dan il-prodott mediċinali u polypropylene (PP), polycarbonate (PC), polyethylene (PE), polyvinyl chloride (PVC), polyurethane (PUR) u azzar li ma jissaddadx.

### Preparazzjoni tas-siringa

- Qabel l-użu, il-kunjett għandu jinħareġ mill-frigġ sabiex is-soluzzjoni tilhaq it-temperatura ambjentali.
- Iġbed il-kontenut kollu ta' Ocrevus soluzzjoni għall-injezzjoni mill-kunjett b'siringa u labra tat-trasferiment (hija rakkomandata 21G).
- Aqla' l-labra tat-trasferiment u wahhal sett għall-infużjoni taht il-ġilda (eż., bil-ġwienah/tat-tip butterfly) li jkun fih labra għall-injezzjoni 24-26G. Għall-ghoti uża sett għall-infużjoni taht il-ġilda b'volum residwu miżmum li MA JAQBIZX 0.8 mL.
- Ipprajmja l-pajp tal-infużjoni taht il-ġilda bis-soluzzjoni għall-injezzjoni biex tneħhi l-arja mill-pajp tal-infużjoni u ieqaf qabel ma l-fluwidu jilhaq il-labra.
- Ara li s-siringa jkun fiha 23 mL eżatt tas-soluzzjoni wara li tipprajmja u tneħhi kwalunkwe volum żejjed mis-siringa.
- Agħti immedjament biex tevita li tinstadd il-labra. M'għandekx taħzen is-siringa ppreparata li tkun tqabdet mas-sett għall-infużjoni taht il-ġilda diġà pprajmjat.

Jekk id-doża ma tingħatax immedjament, irreferi għal "Hażna tas-siringa" hawn taht.

### Hażna tas-siringa

- Jekk id-doża ma tkunx ser tingħata immedjament, uża teknika asettika biex tiġbed il-kontenut kollu ta' Ocrevus soluzzjoni għall-injezzjoni mill-kunjett għas-siringa waqt li tqis il-volum tad-doża (23 mL) u l-volum biex tipprajmja s-sett għall-infużjoni taht il-ġilda. Aqla' l-labra tat-trasferiment u minflokha wahhal għatu li jagħlaq is-siringa. M'għandekx tqabdet sett għall-infużjoni taht il-ġilda meta taħzinha.
- Jekk is-siringa hija maħżuna fi frigġ, halli s-siringa tilhaq it-temperatura ambjentali qabel l-ghoti.

## Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

### **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/17/1231/003

### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 8 ta' Jannar 2018  
Data tal-aħħar tiġdid: 21 ta' Settembru 2022

### **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Genentech Inc.  
1000 New Horizons Way  
Vacaville  
CA 95688  
L-Istati Uniti

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Roche Pharma AG  
Emill-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2. tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ocrevus 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
ocrelizumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kunnett wiehed fih 300 mg ocrelizumab f' 10 ml (30 mg/ml).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Sodium acetate trihydrate  
Glacial acetic acid  
Trehalose dihydrate  
Polysorbate 20  
Ilma għall-injezzjonijiet

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
300 mg/10 ml  
Kunnett wiehed  
2 kunjetti

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu  
Għall-użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni  
Thawwadx il-kunjett

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ  
Tagħmlux fil-friza  
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl  
Żomm il-kunjetti fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/17/1231/001 pakkett ta' kunjett wiehed  
EU/1/17/1231/002 pakkett ta' 2 kunjetti

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN



**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Ocrevus 300 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
ocrelizumab  
IV wara d-dilwizzjoni

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

300 mg/10 ml

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ocrevus 920 mg soluzzjoni għall-injezzjoni  
ocrelizumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kunjett wieħed fih 920 mg ocrelizumab fi 23 ml ta' soluzzjoni.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll hyaluronidase rikombinanti uman (rHuPH20), sodium acetate trihydrate, glacial acetic acid,  $\alpha,\alpha$ -trehalose dihydrate, polysorbate 20, L-methionine, ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni

920 mg/23 mL

Kunjett wieħed

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Għall-użu taħt il-ġilda biss

Thawwadx il-kunjett

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ  
Tagħmlux fil-friza  
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/17/1231/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Ocrevus 920 mg soluzzjoni għall-injezzjoni  
ocrelizumab  
Għall-użu taħt il-ġilda biss

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

920 mg/23 mL

**6. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Ocrevus 300 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ocrelizumab

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Ocrevus u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Ocrevus
3. Kif jinghata Ocrevus
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Ocrevus
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Ocrevus u għalxiex jintuża**

##### **X'inhu Ocrevus**

Ocrevus fih is-sustanza attiva 'ocrelizumab'. Huwa tip ta' proteina msejha 'antikorp monoklonali'. Antikorpi jaħdmu billi jehlu ma' miri speċifiċi fil-ġisem tiegħek.

##### **Għalxiex jintuża Ocrevus**

Ocrevus jintuża biex jittratta adulti bi:

- Forom li jirkadu ta' Sklerozi Multipla (RMS - *Relapsing Multiple Sclerosis*)
- Sklerozi Multipla Progressiva Primarja (PPMS - *Primary Progressive Multiple Sclerosis*) bikrija

##### **X'inhu Sklerozi Multipla**

Sklerozi Multipla (MS - *Multiple Sclerosis*) taffettwa s-sistema nervuża ċentrali, b'mod speċjali n-nervituri fil-moħħ u s-sinsla tad-dahar. F'MS, is-sistema immuni (is-sistema ta' difiża tal-ġisem) ma taħdimx tajjeb u tattakka saff protettiv (imsejjaħ myelin sheath) madwar iċ-ċelluli tan-nerv u tikkawża infjammazzjoni. It-tkissir tal-myelin sheath iwaqqaf in-nervituri milli jaħdmu kif suppost.

Is-sintomi ta' MS jiddependu minn liema parti tas-sistema nervuża ċentrali tkun affettwata u jistgħu jinkludu problemi fil-mixi u l-bilanċ, dgħufija, tneħħim, vista doppja u vista mċajpra, koordinazzjoni batuta u problemi tal-bużżejqa tal-awrina.

- **F'forom li jirkadu ta' MS**, il-pazjent ikollu attacki ripetuti ta' sintomi (rikaduti). Is-sintomi jistgħu johorġu f'daqqa fi żmien fit sigħat, jew bil-mod matul diversi jiem. Is-sintomi jisparixxu jew jitjiebu bejn ir-rikaduti iżda l-ħsara tista' takkumula u twassal għal diżabilità permanenti.
- **F'MS progressiva primarja**, is-sintomi ġeneralment ikomplu jaggravaw mill-bidu tal-marda.

## Kif jahdem Ocrevus?

Ocrevus jehel ma' ċelluli B speċifiċi, li huma tip ta' ċelluli bojod tad-demm li huma parti mis-sistema immuni u għandhom funzjoni f'MS. Ocrevus jimmira u jneħhi dawk iċ-ċelluli B speċifiċi. Dan inaqqs l-infjammazzjoni u l-attakki fuq il-myelin sheath, inaqqs iċ-ċans li jkollok rikaduta u jrażżan il-progressjoni tal-marda tiegħek.

- **F'forom li Jirkadu ta' MS (RMS - Relapsing Multiple Sclerosis)**, Ocrevus jgħin biex inaqqs b'mod sinifikanti n-numru ta' attacchi (rikaduti) u jnaqqas b'mod sinifikanti l-progressjoni tal-marda. Ocrevus iżid b'mod sinifikanti wkoll iċ-ċans li pazjent ma jkollu l-ebda evidenza ta' attività tal-marda (leżjonijiet fil-moħħ, rikaduti u aggravar tad-dizabilità).
- **F'MS Progressiva Primarja (PPMS - Primary Progressive Multiple Sclerosis)**, Ocrevus jgħin biex inaqqs il-progressjoni tal-marda u jnaqqas id-deterjorazzjoni fil-veloċità tal-mixi.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Ocrevus

### M'għandekx tinghata Ocrevus:

- jekk inti allerġiku għal ocrelizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk bħalissa għandek infezzjoni.
- jekk qalulek li għandek problemi severi bis-sistema immuni tiegħek.
- jekk għandek kanċer.

Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tinghata Ocrevus.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

**Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tinghata Ocrevus** jekk xi waħda minn dawn li ġejjin tapplika għalik. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jipposponi t-trattament tiegħek b'Ocrevus, jew jista' jiddeċiedi li ma tistax tirċievi Ocrevus jekk:

- għandek **infezzjoni**. It-tabib tiegħek se jistenna sakemm l-infezzjoni tgħaddi qabel jgħatik Ocrevus.
- qatt kellek **epatite B** jew inti trasportatur tal-virus tal-epatite B. Dan minħabba li medicini bħal Ocrevus jistgħu jikkawżaw attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B. Qabel it-trattament tiegħek b'Ocrevus, it-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk għandekx riskju ta' infezzjoni tal-epatite B. Pazjenti li kellhom l-epatite B jew li huma trasportaturi tal-virus tal-epatite B se jkollhom test tad-demm u se jiġu mmonitorjati minn tabib għal sinjali ta' infezzjoni tal-epatite B.
- għandek **kanċer** jew jekk kellek kanċer fil-passat. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jipposponi t-trattament tiegħek b'Ocrevus.

### Effett fuq is-sistema immuni:

- **Mard li jaffettwa s-sistema immuni tiegħek:** jekk għandek marda oħra li taffettwa s-sistema immuni. Jista' jkun li ma tkunx tista' tirċievi Ocrevus.
- **Medicini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek:** jekk qatt hadt, qed tiegħu jew qed tippjana li tiegħu medicini li jaffettwaw is-sistema immuni - bħal kimoterapija, immunosoppressanti jew medicini oħra użati biex jittrattaw MS. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jipposponi t-trattament tiegħek b'Ocrevus jew jista' jgħidlek biex twaqqaf dawn il-medicini qabel ma tibda t-trattament b'Ocrevus. Ara taħt 'Medicini oħra u Ocrevus', hawn taħt għal aktar informazzjoni.

### Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

- Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni huma l-aktar effett sekondarju komuni ta' trattament b'Ocrevus.
- **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok xi reazzjoni relatata mal-infużjoni** (ara sezzjoni 4 għal-lista ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni). Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni jistgħu jseħhu waqt l-infużjoni jew sa 24 siegħa wara l-infużjoni.
- Biex tnaqqas ir-riskju ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni, it-tabib tiegħek se jagħtik mediċini oħra qabel kull infużjoni ta' Ocrevus (ara sezzjoni 3) u int se tiġi mmonitorjat mill-viċin waqt l-infużjoni u għal mill-inqas siegħa wara li tkun inghatat l-infużjoni.

### Infezzjonijiet

- Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata Ocrevus jekk taħseb li għandek infezzjoni. It-tabib tiegħek se jistenna sakemm l-infezzjoni tgħaddi qabel jagħtik Ocrevus.
- Tista' tiehu infezzjonijiet b'mod aktar faċli b'Ocrevus. Dan minħabba li ċ-ċelluli immuni li Ocrevus jimmira jgħinu wkoll biex jiġġieldu l-infezzjonijiet.
- Qabel ma tibda trattament b'Ocrevus u qabel infużjonijiet sussegwenti, it-tabib tiegħek jista' jitolbok tagħmel test tad-demem biex jivverifika s-sistema immuni tiegħek minħabba li jistgħu jseħhu infezzjonijiet b'mod aktar frekwenti f'każ ta' problemi severi bis-sistema immuni tiegħek.
- Jekk qed tiġi ttrattat b'Ocrevus għal sklerozi multipla progressiva primarja, u għandek diffikultajiet biex tibra', Ocrevus jista' jżid ir-riskju ta' pulmonite severa.
- **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sinjali ta' infezzjoni waqt jew wara trattament b'Ocrevus:**
  - deni jew sirdat
  - sogħla li ma tgħaddix
  - herpes (bħal nuffata tad-deni, hruq ta' Sant'Antnin jew feriti ġenitali).
- **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk taħseb li l-MS tiegħek qed taggrava jew jekk tinnota xi sintomi ġodda.** Dan minħabba infezzjoni rari ħafna u ta' periklu għall-ħajja fil-moħħ, imsejha 'leukoencefalopatija multifokali progressiva' (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*), li tista' tikkawża sintomi simili għal dawk ta' MS. PML tista' sseħh f'pazjenti li jiehdu Ocrevus.
- **Għid lis-sieheb/sieħba tiegħek jew lill-persuna li tiehu hsiebek** dwar it-trattament tiegħek b'Ocrevus. Huma jistgħu jinnotaw sintomi ta' PML li inti ma tinnotax, bħal telf tal-memorja, problemi biex taħseb, diffikultà fil-mixi, telf tal-vista, bidliet fil-mod kif titkellem, li t-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jinvestiga.

### Tilqim

- Għid lit-tabib tiegħek jekk dan l-aħħar ingħatajt xi tilqim jew tista' tingħata tilqima fil-futur viċin.
- Waqt li tkun qed tiġi ttrattat b'Ocrevus, m'għandekx tingħata tilqim ħaj jew ħaj u attenwat (pereżempju BCG għat-tuberkulozi jew tilqim kontra d-deni l-isfar).
- It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li inti tingħata vaċċin tal-influwenza tal-istaġun.
- It-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk għandekx bżonn xi tilqim qabel tibda t-trattament b'Ocrevus. Kwalunkwe tilqim għandu jingħata mill-inqas 6 ġimgħat qabel ma tibda t-trattament b'Ocrevus.

### **Tfal u adolexxenti**

Ocrevus mhux maħsub biex jintuza fi tfal u adolexxenti ta' età inqas minn 18-il sena. Dan minħabba li għadu ma ġiex studjat f'dan il-grupp ta' età.



## Mediċini oħra u Ocrevus

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

B'mod partikolari għid lit-tabib tiegħek jekk:

- qatt haċt, qed tieħu jew qed tippjana li tieħu **mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni** – bħal kimoterapija, immunosoppressanti jew mediċini oħra użati biex jitrattaw MS. L-effett fuq is-sistema immuni ta' dawn il-mediċini ma' Ocrevus jista' jkun qawwi wisq. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jipposponi t-trattament tiegħek b'Ocrevus jew jista' jgħidlek biex twaqqaf dawn il-mediċini qabel ma tibda t-trattament b'Ocrevus.
- qed tieħu **mediċini għall-pressjoni għolja**. Dan minhabba li Ocrevus jista' jnaqqas il-pressjoni tad-dem. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tieħu l-mediċini għall-pressjoni tad-dem tiegħek għal 12-il siegħa qabel kull infużjoni ta' Ocrevus.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert), kellek lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata Ocrevus.

## Tqala

- Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Dan għaliex Ocrevus jista' jgħaddi mill-plaċenta u jaffettwa lit-tarbija tiegħek.
- Tużax Ocrevus jekk inti tqila ħlief jekk tkun iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jikkunsidra l-benefiċċju li inti tieħu Ocrevus kontra r-riskju għat-tarbija tiegħek.
- Kellek lit-tabib tiegħek qabel ma tagħti tilqima lit-tarbija tiegħek.

## Kontraċezzjoni għan-nisa

In-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni:

- waqt it-trattament b'Ocrevus u
- għal 12-il xahar wara l-aħħar infużjoni tiegħek ta' Ocrevus.

## Treddiġh

M'għandekx tredda' waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'Ocrevus. Dan għaliex Ocrevus jista' jgħaddi fil-ħalib tas-sider.

## Sewqan u thaddim ta' magni

Mhux magħruf jekk Ocrevus jistax jaffettwa l-ħila tiegħek li ssuq jew tuża għodda jew magni. It-tabib tiegħek se jgħidlek jekk l-MS tiegħek tistax taffettwa l-ħila tiegħek li ssuq jew tuża għodda u magni b'mod sigur.

## Ocrevus fih is-sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol **sodium** (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

## 3. Kif jingħata Ocrevus

Ocrevus se jingħatalek minn tabib jew infermier b'esperjenza fl-użu ta' dan it-trattament. Huma se josservawk mill-qrib waqt li tkun qed tingħata din il-mediċina. Dan isir f'każ li jkollok xi effetti sekondarji. Inti se tingħata Ocrevus dejjem bħala dripp (infużjoni ġol-vini).

## **Mediċini li se tiehu qabel ma tinghata Ocrevus**

Qabel ma tinghata Ocrevus, inti se tirċievi mediċini oħra biex jipprevjenu jew inaqqsu l-effetti sekondarji possibbli bħal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (ara sezzjonijiet 2 u 4 għall-informazzjoni dwar reazzjonijiet relatati mal-infużjoni).

Inti se tirċievi kortikosteroid u antistamina qabel kull infużjoni u tista' tirċievi wkoll mediċini biex inaqqsu d-deni.

## **Kemm u kemm ta' spiss se tinghata Ocrevus**

Inti se tinghata doża totali ta' 600 mg ta' Ocrevus kull 6 xhur.

- L-ewwel doża ta' 600 mg ta' Ocrevus se tinghata bħala 2 infużjonijiet separati (300 mg kull waħda), mogħtija ġimagħtejn bogħod minn xulxin. Kull infużjoni ddum madwar sagħtejn u 30 minuta.
- Id-doži ta' 600 mg ta' Ocrevus li jmiss se jingħataw bħala infużjoni waħda. Skont ir-rata tal-infużjoni sussegwenti, kull infużjoni ddum madwar 3 sigħat u 30 minuta jew sagħtejn.

## **Kif jinghata Ocrevus**

- Ocrevus se jingħatalek minn tabib jew infermier. Se jingħata bħala infużjoni ġo vina (infużjoni ġol-vini jew infużjoni IV).
- Inti se tiġi mmonitorjat mill-qrib waqt li tkun qed tinghata Ocrevus u għal mill-inqas siegħa wara li tkun ingħatat l-infużjoni. Dan huwa f'każ li jkollok xi effetti sekondarji bħal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni. L-infużjoni tista' titnaqqas, titwaqqaf b'mod temporanju jew titwaqqaf b'mod permanenti jekk ikollok reazzjoni relatata mal-infużjoni, skont kemm tkun serja (ara sezzjonijiet 2 u 4 għall-informazzjoni dwar reazzjonijiet relatati mal-infużjoni).

## **Jekk tinsa tiehu infużjoni ta' Ocrevus**

- Jekk tinsa tiehu infużjoni ta' Ocrevus, kellek lit-tabib tiegħek biex tirranġa biex teħodha kemm jista' jkun malajr. Tistenniex sal-infużjoni ppjanata li jmiss tiegħek.
- Biex tikseb il-benefiċċju sħiħ ta' Ocrevus, huwa importanti li tirċievi kull infużjoni f'waqtha.

## **Jekk twaqqaf it-ttrattament b'Ocrevus**

- Huwa importanti li tkompli t-ttrattament tiegħek sakemm inti u t-tabib tiegħek tiddeċiedu li qed jgħinek.
- Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu relatati mal-fatt li jkollok għadd baxx ta' ċelluli B. Wara li twaqqaf it-ttrattament b'Ocrevus, jista' jibqa' jkollok effetti sekondarji sakemm iċ-ċelluli B tiegħek jergħu lura għan-normal. Iċ-ċelluli B tad-demmi tiegħek se jizjeddu gradwalment għal-livelli normali. Dan jista' jieħu minn sitt xhur sa sentejn u nofs, jew sa diversi snin f'każijiet rari.
- Qabel ma tibda xi mediċini oħra, għid lit-tabib tiegħek meta kellek l-aħħar infużjoni tiegħek ta' Ocrevus.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib tiegħek.

#### 4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekundarji li ġejjin kienu rrapportati b'Ocrevus:

##### Effetti sekundarji serji:

##### **Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni**

- Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni huma l-aktar effett sekundarju komuni ta' trattament b'Ocrevus (komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10 persuni). Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet dawn huma reazzjonijiet ħfief iżda jistgħu jsehħu xi reazzjonijiet serji.
- **Ghid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok xi sinjali jew sintomi ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni waqt l-infużjoni jew sa 24 siegħa wara l-infużjoni.** Is-sintomi jistgħu jinkludu, iżda mhumiex limitati għal:
  - ħakk fil-ġilda
  - raxx
  - ħorriqija
  - ħmura tal-ġilda
  - irritazzjoni jew uġiġħ fil-grizmejn
  - qtuġħ ta' nifs
  - nefħa fil-grizmejn
  - fwawar
  - pressjoni baxxa
  - deni
  - thossok għajjen
  - uġiġħ ta' ras
  - thossok stordut
  - thossok imdardar (dardir)
  - taħbit tal-qalb mgħaġġel.
- Jekk ikollok reazzjoni relatata mal-infużjoni, inti se tingħata mediċini għat-trattament tagħha u l-infużjoni jista' jkollha bżonn titnaqqas jew titwaqqaf. Meta r-reazzjoni tkun waqfet, l-infużjoni tista' titkompla. Jekk ir-reazzjoni relatata mal-infużjoni tkun ta' periklu għall-ħajja, it-tabib tiegħek se jwaqqaf it-trattament tiegħek b'Ocrevus b'mod permanenti.

##### **Infezzjonijiet**

- Tista' tiegħu infezzjonijiet b'mod aktar faċli b'Ocrevus. L-infezzjonijiet li ġejjin ġew osservati f'pazjenti ttrattati b'Ocrevus f'MS:
  - **Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10 persuni)
    - uġiġħ fil-grizmejn u mniewher iqattar (infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq)
    - influwenza
  - **Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 persuni)
    - infezzjoni fis-sinus
    - bronkite (infjammazzjoni tat-tubu tal-bronki)
    - infezzjoni tal-herpes (infafet tad-deni jew ħruq ta' Sant'Antnin)
    - infezzjoni tal-istonku u tal-musrana (gastroenterite)
    - infezzjoni fl-apparat respiratorju
    - infezzjoni virali
    - infezzjoni tal-ġilda (ċellulite)

Xi wħud minnhom jistgħu jkunu serji.

- **Ghid lit-tabib jew lill-infermier tieghek minnufih jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sinjali ta' infezzjoni:**
  - deni jew sirdat
  - sogħla li ma tghaddix
  - herpes (bħal infafet tad-deni, ħruq ta' Sant'Antnin u feriti ġenitali)

### **Effetti sekondarji oħra:**

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10 persuni)

- tnaqqis fi proteini speċifiċi fid-demem (immunoglobulini) li jgħinu jiproteġu kontra l-infezzjonijiet

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 persuni)

- tnixxija mill-għajn flimkien ma' ħakk, ħmura u nefha (konguntivite)
- sogħla
- akkumulazzjoni ta' mukus magħqud fl-immieher, fil-grizmejn jew fis-sider
- livelli baxxi ta' tip ta' ċellula bajda tad-demem (newtopenija)

**Mhux magħruf** (il-frekwenza ta' dawn l-effetti sekondarji mhix magħrufa)

- tnaqqis fi-ċelluli bojod tad-demem li jista' jkun ittardjat

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Ocrevus**

Ocrevus se jkun mahzun mill-professjonisti tal-kura tas-saħħa fl-isptar jew klinika fil-kondizzjonijiet li ġejjin:

- Din il-medicina għandha tinzamm fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Din il-medicina m'għandhiex tintuża wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra u t-tikketta tal-kunjett wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-medicina għandha tinħażen fi frigg (2°C - 8°C). M'għandhiex tiġi ffrizata. Il-kunjetti għandhom jinżammu fil-kartuna ta' barra biex tiproteġihom mid-dawl.

Ocrevus għandu jiġi dilwit qabel ma jingħatalek. Id-dilwizzjoni se ssir minn professjonist tal-kura tas-saħħa. Huwa rakkomandat li l-prodott jintuża immedjatament wara d-dilwizzjoni. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żminijiet u l-kondizzjonijiet ta' hażna waqt u qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-professjonist tal-kura tas-saħħa u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C - 8 °C u sussegwentement 8 sigħat f'temperatura tal-kamra.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Ocrevus**

- Is-sustanza attiva hi ocrelizumab. Kull kunjett fih 300 mg ta' ocrelizumab f'10 mL f'koncentrazzjoni ta' 30 mg/mL.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sodium acetate trihydrate (ara Sezzjoni 2 'Ocrevus fih is-sodium'), glacial acetic acid, trehalose dihydrate, polysorbate 20 u ilma għall-injezzjonijiet.

## **Kif jidher Ocrevus u l-kontenut tal-pakkett**

- Ocrevus huwa soluzzjoni ċara sa kemxejn tkanġi, u bla kulur sa kannella ċar.
- Huwa formut bħala konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
- Din il-medicina hija disponibbli f'pakketti li fihom kunjett wiehed jew 2 kunjetti (kunjetti ta' 10 mL ta' konċentrat). Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

## **Manifattur**

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

(see Ireland)

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**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 &amp; Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy

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

**Sverige**

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

## It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħha biss:

Aqra l-SmPC għal informazzjoni addizzjonali.

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

### Požoloġija

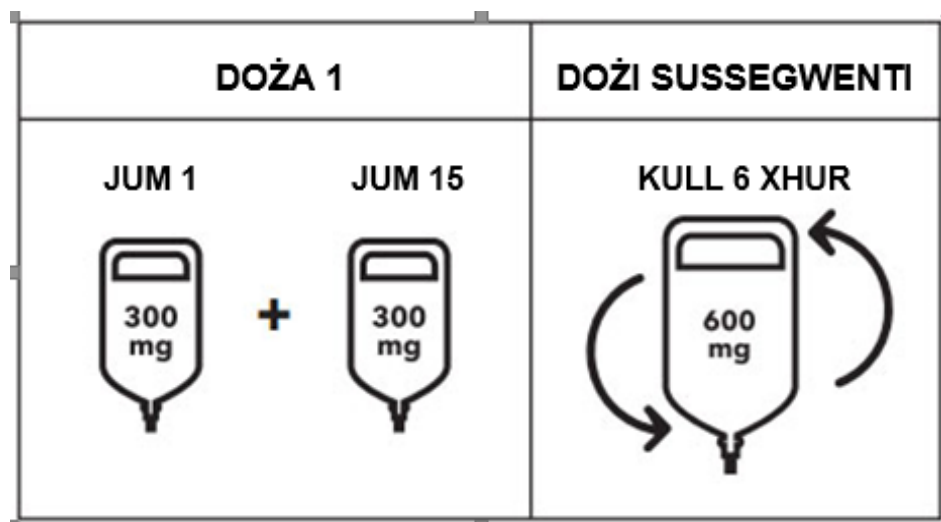
- Doża tal-bidu

Id-doża tal-bidu ta' 600 mg tingħata bħala żewġ infużjonijiet separati ġol-vini; l-ewwel bħala infużjoni ta' 300 mg, segwita ġimagħtejn wara mit-tieni infużjoni ta' 300 mg.

- Doži sussegwenti

Wara dan doži sussegwenti ta' ocrelizumab jingħataw bħala infużjoni waħda ta' 600 mg ġol-vini kull 6 xhur (ara Tabella 1). L-ewwel doża sussegwenti ta' 600 mg għandha tingħata sitt xhur wara l-ewwel infużjoni tad-doża tal-bidu. Għandu jinżamm intervall minimu ta' 5 xhur bejn kull doża ta' ocrelizumab.

**Figura 1: Doża u Skeda ta' Ocrevus**



### Immaniġġjar ta' IRRs qabel l-infużjoni

- It-trattament għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn professjonist tal-kura tas-saħha b'esperjenza b'aċċess għal appoġġ mediku xieraq biex jiġu mmaniġġjati reazzjonijiet severi bħal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs - *infusion-related reactions*) serji, reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva u/jew reazzjonijiet anafilattiċi.
- Medikazzjoni minn qabel għal IRRs

Iż-żewġ medikazzjonijiet minn qabel li ġejjin għandhom jingħataw qabel kull infużjoni ta' ocrelizumab biex inaqqsu l-frekwenza u s-severità ta' IRRs:

- 100 mg methylprednisolone ġol-vini (jew ekwivalenti) bejn wiehed u ieħor 30 minuta qabel kull infużjoni;
- antistamina madwar 30-60 minuta qabel kull infużjoni;

Barra dan, medikazzjoni minn qabel b'sustanza kontra d-deni (eż., paracetamol) tista' tiġi kkunsidrata wkoll madwar 30-60 minuta qabel kull infużjoni.

- Pressjoni baxxa, bħala sintomu ta' IRR, tista' ssehh waqt l-infuzjonijiet. Għalhekk, waqfien ta' trattamenti kontra l-pessjoni għolja għandu jiġi kkunsidrat għal 12-il siegħa qabel u matul kull infużjoni ta' Ocrevus. Pazjenti bi storja ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (*New York Heart Association* III & IV) ma gēwx studjati.

### **Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni**

- Il-prodott għandu jiġi ppreparat minn professjonist tal-kura tas-saħħa bl-użu ta' teknika asettika. Thawwadx il-kunjett. Għandhom jintużaw labra u siringa sterili biex tiġi ppreparata s-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita.
- Il-prodott huwa maħsub biex jintuża darba biss.
- Il-konċentrat jista' jkun fih frak irqiq traslucidu u/jew li jirrifletti assoċjat ma' opalexxenza msaħħa. Tużax il-konċentrat jekk ikun bidel il-kulur jew jekk il-konċentrat ikun fih frak barrani.
- Il-prodott mediċinali għandu jiġi dilwit qabel l-għoti. Is-soluzzjonijiet għall-għoti ġol-vini huma ppreparati permezz ta' dilwizzjoni tal-konċentrat ġo borża tal-infużjoni li jkun fiha soluzzjoni għall-infużjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride isotonika (300 mg/250 mL jew 600 mg/500 mL), għal konċentrazzjoni finali ta' ocrelizumab ta' madwar 1.2 mg/mL.
- Is-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita għandha tingħata permezz ta' sett għall-infużjoni b'filtru fil-pajp ta' 0.2 jew 0.22 mikroni.
- Qabel il-bidu tal-infużjoni ġol-vini, il-kontenut tal-borża tal-infużjoni għandu jkun f'temperatura ambjentali biex tiġi evitata reazzjoni għall-infużjoni minħabba l-għoti tas-soluzzjoni f'temperaturi baxxi.

### **Metodu ta' kif għandu jingħata**

- Wara d-dilwizzjoni, it-trattament jingħata bħala infużjoni ġol-vini permezz ta' linja apposta.
- L-infużjonijiet m'għandhomx jingħataw bħala *push* jew *bolus* ġol-vini.



**Tabella 1: Doża u skeda**

		<b>Ammont ta' ocrelizumab li ghandu jinghata</b>	<b>Istruzzjonijiet dwar l-infuzjoni</b>
<b>Doża tal-bidu (600 mg)</b> maqsuma f'2 infużjonijiet	Infużjoni 1	300 mg f'250 mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ibda l-infużjoni b'rata ta' 30 mL/siegħa għal 30 minuta</li> <li>Ir-rata tista' tizdied b'żidiet ta' 30 mL/siegħa kull 30 minuta sa massimu ta' 180 mL/siegħa.</li> <li>Kull infużjoni għandha tingħata fuq madwar 2.5 sigħat</li> </ul>
	Infużjoni 2 (ġimagħtejn wara)	300 mg f'250 mL	
<b>Doži sussegwenti (600 mg)</b> infużjoni waħda darba kull 6 xhur	Għażla 1	600 mg f'500 mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ibda l-infużjoni b'rata ta' 40 mL/siegħa għal 30 minuta</li> <li>Ir-rata tista' tizdied b'żidiet ta' 40 mL/siegħa kull 30 minuta sa massimu ta' 200 mL/siegħa</li> <li>Kull infużjoni għandha tingħata fuq madwar 3.5 sigħat.</li> </ul>
	Infużjoni fuq medda ta' madwar 3.5 sigħat		
	<b>JEW</b>		
	Għażla 2	600 mg f'500 mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ibda l-infużjoni b'rata ta' 100 mL/siegħa għall-ewwel 15-il minuta</li> <li>Żid ir-rata tal-infużjoni għal 200 mL/siegħa għall-15-il minuta ta' wara</li> <li>Żid ir-rata tal-infużjoni għal 250 mL/siegħa għat-30 minuta ta' wara</li> <li>Żid ir-rata tal-infużjoni għal 300 mL/siegħa għas-60 minuta li jifdal</li> <li>Kull infużjoni għandha tingħata fuq medda ta' madwar sagħtejn.</li> </ul>
	Infużjoni fuq medda ta' madwar sagħtejn		

**Immaniġġjar ta' IRRs waqt u wara l-infużjoni**

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati waqt l-infużjoni u għal mill-inqas siegħa wara li titlesta l-infużjoni.

**Waqt l-infużjoni**

- Aggustamenti fl-infużjoni f'każ ta' IRRs

F'każ ta' IRRs matul xi infużjoni, ara l-aggustamenti li ġejjin.

### IRRs ta' periklu għall-ħajja

Jekk waqt infużjoni jkun hemm sinjali ta' IRR ta' periklu għall-ħajja jew li tikkawża dizabilità, bħal sensitività eċċessiva akuta jew sindrome ta' diffikultà respiratorja akuta, l-infużjoni għandha titwaqqaf immedjatament u l-pazjent għandu jirċievi trattament xieraq. L-infużjoni għandha titwaqqaf b'mod permanenti f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.3).

### IRRs severi

Jekk il-pazjent ikollu IRR severa (bħal qtugħ ta' nifs) jew kumpless ta' fawra, deni, u sintomi ta' wġiġh fil-grizmejn, l-infużjoni għandha titwaqqaf immedjatament u l-pazjent għandu jirċievi trattament sintomatiku. L-infużjoni għandha terġa' tinbeda biss wara li s-sintomi kollha jkunu għaddew. Ir-rata tal-bidu tal-infużjoni meta din tinbeda mill-ġdid għandha tkun nofs ir-rata tal-infużjoni fil-mument tal-bidu tar-reazzjoni. Mhux meħtieġ aġġustament fl-infużjoni għal infużjonijiet sussegwenti ġodda, sakemm il-pazjent ma jkollux IRR.

### IRRs ħfief sa moderati

Jekk pazjent ikollu IRR hafifa sa moderata (eż., uġiġh ta' ras), ir-rata tal-infużjoni għandha titnaqqas għal nofs ir-rata fil-bidu tal-avveniment. Din ir-rata mnaqqsa għandha tinżamm għal mill-inqas 30 minuta. Jekk ittollerata, ir-rata tal-infużjoni mbagħad tista' tiġi miżjuda skont ir-rata tal-bidu tal-infużjoni tal-pazjent. Mhux meħtieġ aġġustament fl-infużjoni għal infużjonijiet sussegwenti ġodda, sakemm il-pazjent ma jkollux IRR.

- Pazjenti li jkollhom sintomi pulmonari severi, bħal bronkospazmu jew tharrix tal-ażżma, għandu jkollhom l-infużjoni tagħhom interrotta immedjatament u b'mod permanenti. Wara l-għoti ta' trattament sintomatiku, immonitorja l-pazjent sakemm is-sintomi pulmonari jgħaddu peress li titjib inizjali ta' sintomi kliniċi jista' jiġi segwit minn deterjorament.
- Sensittività eċċessiva tista' ma tingħarafx klinikament minn IRR f'termini ta' sintomi. Jekk ikun hemm suspett ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva waqt l-infużjoni, l-infużjoni għandha titwaqqaf minnufih u b'mod permanenti.

### **Wara l-infużjoni**

- Il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal mill-anqas siegħa wara li titlesta l-infużjoni għal kwalunkwe sintomu ta' IRR.
- It-tobba għandhom javżaw lill-pazjenti li IRR tista' sseħħ fi żmien 24 siegħa wara l-infużjoni.

### **Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

#### Kunnett mhux miftuħ

Sentejn

#### Soluzzjoni dilwita għall-infużjoni ġol-vini

- Stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2-8 °C u sussegwentement għal 8 sigħat f'temperatura ambjentali.
- Mill-aspett mikrobijoloġiku, l-infużjoni ppreparata għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, iż-żminijiet u l-kondizzjonijiet ta' hażna waqt u qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2-8 °C u sussegwentement għal 8 sigħat f'temperatura tal-kamra, sakemm id-dilwizzjoni ma ssirix f'kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u validati.
- F'każ li infużjoni ġol-vini ma tkunx tista' titkompla fl-istess jum, is-soluzzjoni li jifdal għandha tintrema.

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Ocrevus 920 mg soluzzjoni għall-injezzjoni ocrelizumab

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Ocrevus u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Ocrevus
3. Kif jingħata Ocrevus
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Ocrevus
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Ocrevus u għalxiex jintuża

##### X'inhu Ocrevus

Ocrevus fih is-sustanza attiva 'ocrelizumab'. Huwa tip ta' proteina msejja 'antikorp monoklonali'. Antikorpi jaħdmu billi jeħlu ma' miri speċifiċi fil-ġisem tiegħek.

##### Għalxiex jintuża Ocrevus

Ocrevus jintuża biex jittratta adulti bi:

- Forom li jirkadu ta' Sklerozi Multipla (RMS - *Relapsing Multiple Sclerosis*)
- Sklerozi Multipla Progressiva Primarja (PPMS - *Primary Progressive Multiple Sclerosis*) bikrija

##### X'inhu Sklerozi Multipla

Sklerozi Multipla (MS - *Multiple Sclerosis*) taffettwa s-sistema nervuża ċentrali, b'mod speċjali n-nervituri fil-moħħ u s-sinla tad-dahar. F'MS, is-sistema immuni (is-sistema ta' difiża tal-ġisem) ma taħdimx tajjeb u tattakka saff protettiv (imsejjah myelin sheath) madwar iċ-ċelluli tan-nerv u tikkawża infjammazzjoni. It-tkissir tal-myelin sheath iwaqqaf in-nervituri milli jaħdmu kif suppost.

Is-sintomi ta' MS jiddependu minn liema parti tas-sistema nervuża ċentrali tkun affettwata u jistgħu jinkludu problemi fil-mixi u l-bilanċ, dgħufija, tneħħim, vista doppja u vista mċajpra, koordinazzjoni batuta u problemi tal-bużżieqa tal-awrina.

- **F'forom li jirkadu ta' MS**, il-pazjent ikollu attacchi ripetuti ta' sintomi (rikaduti). Is-sintomi jistgħu johorġu f'daqqa fi żmien ftit sigħat, jew bil-mod matul diversi jiem. Is-sintomi jisparixxu jew jitjiebu bejn ir-rikaduti iżda l-ħsara tista' takkumula u twassal għal diżabilità permanenti.
- **F'MS progressiva primarja**, is-sintomi ġeneralment ikomplu jaggravaw mill-bidu tal-marda.

## Kif jahdem Ocrevus?

Ocrevus jehel ma' ċelluli B speċifiċi, li huma tip ta' ċelluli bojod tad-demm li huma parti mis-sistema immuni u għandhom funzjoni f'MS. Ocrevus jimmira u jneħhi daww iċ-ċelluli B speċifiċi. Dan inaqqas l-infjammazzjoni u l-attakki fuq il-myelin sheath, inaqqas iċ-ċans li jkollok rikaduta u jrażżan il-progressjoni tal-marda tiegħek.

- **F'forom li Jirkadu ta' MS (RMS - Relapsing Multiple Sclerosis)**, Ocrevus jgħin biex inaqqas b'mod sinifikanti n-numru ta' attacchi (rikaduti) u jnaqqas b'mod sinifikanti l-progressjoni tal-marda. Ocrevus iżid b'mod sinifikanti wkoll iċ-ċans li pazjent ma jkollu l-ebda evidenza ta' attività tal-marda (leżjonijiet fil-moħħ, rikaduti u aggravar tad-dizabilità).
- **F'MS Progressiva Primarja (PPMS - Primary Progressive Multiple Sclerosis)**, Ocrevus jgħin biex inaqqas il-progressjoni tal-marda u jnaqqas id-deterjorazzjoni fil-veloċità tal-mixi.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Ocrevus

### M'għandekx tinghata Ocrevus:

- jekk inti allerġiku għal ocrelizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk bħalissa għandek infezzjoni.
- jekk qalulek li għandek problemi severi bis-sistema immuni tiegħek.
- jekk għandek kanċer.

Jekk m'intix ċert, kellek lit-tabib tiegħek qabel ma tinghata Ocrevus.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

**Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tinghata Ocrevus** jekk xi waħda minn dawn li ġejjin tapplika għalik. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jipposponi t-ttrattament tiegħek b'Ocrevus, jew jista' jiddeċiedi li ma tistax tirċievi Ocrevus jekk:

- għandek **infezzjoni**. It-tabib tiegħek se jistenna sakemm l-infezzjoni tgħaddi qabel jgħatik Ocrevus.
- qatt kellek **epatite B** jew inti trasportatur tal-virus tal-epatite B. Dan minħabba li medicini bħal Ocrevus jistgħu jikkawżaw attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B. Qabel it-ttrattament tiegħek b'Ocrevus, it-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk għandekx riskju ta' infezzjoni tal-epatite B. Pazjenti li kellhom l-epatite B jew li huma trasportaturi tal-virus tal-epatite B se jkollhom test tad-demm u se jiġu mmonitorjati minn tabib għal sinjali ta' infezzjoni tal-epatite B.
- għandek **kanċer** jew jekk kellek kanċer fil-passat. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jipposponi t-ttrattament tiegħek b'Ocrevus.

### Effett fuq is-sistema immuni:

- **Mard li jaffettwa s-sistema immuni tiegħek:** jekk għandek marda oħra li taffettwa s-sistema immuni. Jista' jkun li ma tkunx tista' tirċievi Ocrevus.
- **Medicini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek:** jekk qatt hadt, qed tiegħu jew qed tippjana li tiegħu medicini li jaffettwaw is-sistema immuni - bħal kimoterapija, immunosoppressanti jew medicini oħra użati biex jittrattaw MS. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jipposponi t-ttrattament tiegħek b'Ocrevus jew jista' jgħidlek biex twaqqaf dawn il-medicini qabel ma tibda t-ttrattament b'Ocrevus. Ara taħt 'Medicini oħra u Ocrevus', hawn taħt għal aktar informazzjoni.

### Reazzjonijiet għall-injezzjoni

- Reazzjonijiet għall-injezzjoni huma l-aktar effett sekondarju komuni ta' trattament b'Ocrevus mogħti bhala injezzjoni taħt il-ġilda tiegħek.
- **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok xi reazzjoni għall-injezzjoni** (ara sezzjoni 4 għal-lista ta' reazzjonijiet għall-injezzjoni). Reazzjonijiet għall-injezzjoni jistgħu jseħħu waqt l-injezzjoni jew sa 24 siegħa wara l-injezzjoni.
- Biex tnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet għall-injezzjoni, it-tabib tiegħek se jagħtik medicini oħra qabel kull injezzjoni ta' Ocrevus (ara sezzjoni 3) u int se tiġi osservat/a waqt l-injezzjoni u għal mill-inqas siegħa wara li tkun ingħatat l-injezzjoni tal-bidu.

### Infezzjonijiet

- Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata Ocrevus jekk taħseb li għandek infezzjoni. It-tabib tiegħek se jistenna sakemm l-infezzjoni tgħaddi qabel jagħtik Ocrevus.
- Tista' tiehu infezzjonijiet b'mod aktar faċli b'Ocrevus. Dan minħabba li ċ-ċelluli immuni li Ocrevus jimmira jgħinu wkoll biex jiġġieldu l-infezzjonijiet.
- Qabel ma tibda trattament b'Ocrevus u qabel injezzjonijiet sussegwenti, it-tabib tiegħek jista' jitolbok tagħmel test tad-demem biex jivverifika s-sistema immuni tiegħek minħabba li jistgħu jseħħu infezzjonijiet b'mod aktar frekwenti f'każ ta' problemi severi bis-sistema immuni tiegħek.
- Jekk qed tiġi ttrattat b'Ocrevus għal sklerozi multipla progressiva primarja, u għandek diffikultajiet biex tibra', Ocrevus jista' jżid ir-riskju ta' pulmonite severa.
- **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sinjali ta' infezzjoni waqt jew wara trattament b'Ocrevus:**
  - deni jew sirdat
  - sogħla li ma tgħaddix
  - herpes (bħal nuffata tad-deni, hruq ta' Sant'Antnin jew feriti ġenitali).
- **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk taħseb li l-MS tiegħek qed taggrava jew jekk tinnota xi sintomi ġodda.** Dan minħabba infezzjoni rari ħafna u ta' periklu għall-ħajja fil-moħħ, imsejha 'leukoencefalopatija multifokali progressiva' (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*), li tista' tikkawża sintomi simili għal dawk ta' MS. PML tista' sseħħ f'pazjenti li jiehdu Ocrevus.
- **Għid lis-sieheb/sieħba tiegħek jew lill-persuna li tiehu hsiebek** dwar it-trattament tiegħek b'Ocrevus. Huma jistgħu jinnotaw sintomi ta' PML li inti ma tinnotax, bħal telf tal-memorja, problemi biex taħseb, diffikultà fil-mixi, telf tal-vista, bidliet fil-mod kif titkellem, li t-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jinvestiga.

### Tilqim

- Għid lit-tabib tiegħek jekk dan l-aħħar ingħatajt xi tilqim jew tista' tingħata tilqima fil-futur viċin.
- Waqt li tkun qed tiġi ttrattat b'Ocrevus, m'għandekx tingħata tilqim ħaj jew ħaj u attenwat (pereżempju BCG għat-tuberkulozi jew tilqim kontra d-deni l-isfar).
- It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li inti tingħata vaċċin tal-influwenza tal-istaġun.
- It-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk għandekx bżonn xi tilqim qabel tibda t-trattament b'Ocrevus. Kwalunkwe tilqim għandu jingħata mill-inqas 6 ġimgħat qabel ma tibda t-trattament b'Ocrevus.

### **Tfal u adolexxenti**

Ocrevus mhux maħsub biex jintuza fi tfal u adolexxenti ta' età inqas minn 18-il sena. Dan minħabba li għadu ma ġiex studjat f'dan il-grupp ta' età.

## Mediċini oħra u Ocrevus

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

B'mod partikolari għid lit-tabib tiegħek jekk:

- qatt haċt, qed tieħu jew qed tippjana li tieħu **mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni** – bħal kimoterapija, immunosoppressanti jew mediċini oħra użati biex jittrattaw MS. L-effett fuq is-sistema immuni ta' dawn il-mediċini ma' Ocrevus jista' jkun qawwi wisq. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jipposponi t-trattament tiegħek b'Ocrevus jew jista' jgħidlek biex twaqqaf dawn il-mediċini qabel ma tibda t-trattament b'Ocrevus.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert), kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata Ocrevus.

## Tqala

- Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Dan għaliex Ocrevus jista' jgħaddi mill-plaċenta u jaffettwa lit-tarbija tiegħek.
- Tużax Ocrevus jekk inti tqila hlief jekk tkun iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jikkunsidra l-benefiċċju li inti tieħu Ocrevus kontra r-riskju għat-tarbija tiegħek.
- Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tagħti tilqima lit-tarbija tiegħek.

## Kontraċezzjoni għan-nisa

In-nisa li jistgħu jorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni:

- waqt it-trattament b'Ocrevus u
- għal 12-il xahar wara l-aħħar doża tiegħek ta' Ocrevus.

## Treddigh

M'għandekx tredda' waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'Ocrevus. Dan għaliex Ocrevus jista' jgħaddi fil-halib tas-sider.

## Sewqan u thaddim ta' magni

Mhux magħruf jekk Ocrevus jistax jaffettwa l-hila tiegħek li ssuq jew tuża għodda jew magni. It-tabib tiegħek se jgħidlek jekk l-MS tiegħek tistax taffettwa l-hila tiegħek li ssuq jew tuża għodda u magni b'mod sigur.

## Ocrevus fih is-sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol **sodium** (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

## 3. Kif jingħata Ocrevus

### Mediċini li se tieħu qabel ma tingħata Ocrevus

Qabel ma tingħata Ocrevus, inti se tirċievi mediċini oħra biex jipprevjenu jew inaqqsu l-effetti sekondarji possibbli bħal reazzjonijiet għall-injezzjoni (ara sezzjonijiet 2 u 4 għall-informazzjoni dwar reazzjonijiet għall-injezzjoni).

Inti se tirċievi kortikosteroid u antistamina qabel kull injezzjoni u tista' tirċievi wkoll mediċini biex inaqqsu d-deni.

## **Kemm u kemm ta' spiss se tinghata Ocrevus**

Inti se tinghata doża totali ta' 920 mg ta' Ocrevus kull 6 xhur.

### **Kif jinghata Ocrevus**

- Ocrevus se jinghatalek minn tabib jew infermier. Se jinghata bhala injezzjoni taht il-gilda tieghek.
- L-injezzjonijiet ser jinghataw fl-istonku fuq medda ta' madwar 10 minuti.
- It-tabib jew l-infermier tieghek se jizguraw li kull injezzjoni tinghata fl-istonku, fejn il-gilda ma tkunx hamra, imbenġla, sensitiva, iebsa, jew f'postijiet fejn ikun hemm tbajja' jew cikatriċi.
- Inti se tiġi osservat/a waqt li tkun qed tinghata Ocrevus u għal mill-inqas siegħa wara li tkun inghatat l-injezzjoni tal-bidu. Dan huwa f'każ li jkollok xi effetti sekondarji bħal reazzjonijiet għall-injezzjoni. L-injezzjoni tista' titwaqqaf b'mod temporanju jew titwaqqaf b'mod permanenti jekk ikollok reazzjoni għall-injezzjoni, skont kemm tkun serja (ara sezzjonijiet 2 u 4 għall-informazzjoni dwar reazzjonijiet għall-injezzjoni).

### **Jekk tinsa tiehu injezzjoni ta' Ocrevus**

- Jekk tinsa tiehu injezzjoni ta' Ocrevus, kellem lit-tabib tieghek biex tirrangja biex teħodha kemm jista' jkun malajr. Tistenniex sal-injezzjoni ppjanata li jmiss tieghek.
- Biex tikseb il-benefiċċju sħiħ ta' Ocrevus, huwa importanti li tirċievi kull injezzjoni f'waqtha.

### **Jekk twaqqaf it-trattament b'Ocrevus**

- Huwa importanti li tkompli t-trattament tieghek sakemm inti u t-tabib tieghek tiddeċiedu li qed jgħinek.
- Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu relatati mal-fatt li jkollok għadd baxx ta' ċelluli B. Wara li twaqqaf it-trattament b'Ocrevus, jista' jibqgħa' jkollok effetti sekondarji sakemm iċ-ċelluli B tieghek jerġgħu lura għan-normal. Iċ-ċelluli B tad-demm tieghek se jizdiedu gradwalment għal-livelli normali. Dan jista' jiehu minn sitt xhur sa sentejn u nofs, jew sa diversi snin f'każijiet rari.
- Qabel ma tibda xi mediċini oħra, għid lit-tabib tieghek meta kellek l-aħħar doża tieghek ta' Ocrevus.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib tieghek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrapportati b'Ocrevus:

### **Effetti sekondarji serji:**

#### **Reazzjonijiet għall-injezzjoni**

- Reazzjonijiet għall-injezzjoni huma l-aktar effett sekondarju komuni ta' trattament b'Ocrevus mogħti bhala injezzjoni taht il-gilda (komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10 persuni). Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet dawn huma reazzjonijiet ħfief jew moderati iżda sehħew reazzjonijiet serji bit-trattament b'Ocrevus mogħti bhala infużjoni ġo vina (infużjoni ġol-vini).
- **Għid lit-tabib jew lill-infermier tieghek minnufih jekk ikollok xi sinjali jew sintomi ta' reazzjoni għall-injezzjoni waqt l-injezzjoni jew sa 24 siegħa wara l-injezzjoni.** Is-sintomi jistgħu jinkludu, iżda mhumiex limitati għal:

- ħakk fil-ġilda
  - raxx
  - ħorriqija
  - ħmura tal-ġilda
  - uġiġħ jew nefħa fis-sit tal-injezzjoni
  - irritazzjoni jew uġiġħ fil-grizmejn
  - qtuġħ ta' nifs
  - nefħa fil-grizmejn
  - fwawar
  - pressjoni baxxa
  - deni
  - thossok ġħajjen
  - uġiġħ ta' ras
  - thossok stordut
  - thossok imdardar (dardir)
  - taħbit tal-qalb mġħaġġel.
- Jekk ikollok reazzjoni ġħall-injezzjoni, inti tista' tingħata medicini ġħat-trattament tagħħa u l-injezzjoni jista' jkollħa bżonn titwaqqaf. Jekk ir-reazzjoni ġħall-injezzjoni tkun ta' periklu ġħall-ħajja, it-tabib tiegħek se jwaqqaf it-trattament tiegħek b'Ocrevus b'mod permanenti.

### **Infezzjonijiet**

- Tista' tieħu infezzjonijiet b'mod aktar faċli b'Ocrevus. L-infezzjonijiet li ġejjin ġew osservati f' pazjenti ttrattati b'Ocrevus f' MS:
  - **Komuni ħafna** (jistġħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10 persuni)
    - uġiġħ fil-grizmejn u mnieħer iqattar (infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq)
    - influwenza
  - **Komuni** (jistġħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 persuni)
    - infezzjoni fis-sinus
    - bronkite (infjammazzjoni tat-tubu tal-bronki)
    - infezzjoni tal-herpes (infafet tad-deni jew ħruq ta' Sant'Antnin)
    - infezzjoni tal-istonku u tal-musrana (gastroenterite)
    - infezzjoni fl-apparat respiratorju
    - infezzjoni virali
    - infezzjoni tal-ġilda (ċellulite)

Xi wħud minnhom jistġħu jkunu serji.

- **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sinjali ta' infezzjoni:**
  - deni jew sirdat
  - sogħla li ma tġħaddix
  - herpes (bħal infafet tad-deni, ħruq ta' Sant'Antnin u feriti ġenitali)

### **Effetti sekondarji ohra:**

**Komuni ħafna** (jistġħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10 persuni)

- tnaqqis fi proteini speċifiċi fid-demm (immunoglobulini) li jġħinu jipproteġu kontra l-infezzjonijiet

**Komuni** (jistġħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 persuni)

- tnixxija mill-ġħajj flimkien ma' ħakk, ħmura u nefħa (konguntivite)
- sogħla
- akkumulazzjoni ta' mukus magħqud fl-immieħer, fil-grizmejn jew fis-sider
- livelli baxxi ta' tip ta' ċellula bajda tad-demm (newtrogenija)

**Mħux magħruf** (il-frekwenza ta' dawn l-effetti sekondarji mhix magħrufa)

- tnaqqis fiċ-ċelluli bojod tad-demm li jista' jkun ittardjat



## Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

### 5. Kif taħzen Ocrevus

Ocrevus se jkun maħzun mill-professjonisti tal-kura tas-saħħa fl-isptar jew klinika fil-kondizzjonijiet li ġejjin:

- Din il-medicina għandha tinzamm fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Din il-medicina m'għandhiex tintuża wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra u t-tikketta tal-kunjett wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-medicina għandha tinħażen fi friġġ (2°C - 8°C). M'għandhiex tiġi ffriżata. Il-kunjetti għandhom jinżammu fil-kartuna ta' barra biex tiproteġihom mid-dawl. Thawwadhomx.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

### 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### X'fih Ocrevus

- Is-sustanza attiva hi ocrelizumab. Kull kunjett fih 920 mg ta' ocrelizumab fi 23 mL (40 mg/mL).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma hyaluronidase rikombinanti uman (rHuPH20), sodium acetate trihydrate (ara Sezzjoni 2 'Ocrevus fih is-sodium'), glacial acetic acid,  $\alpha,\alpha$ -trehalose dihydrate, polysorbate 20, L-methionine u ilma għall-injezzjonijiet.

#### Kif jidher Ocrevus u l-kontenut tal-pakkett

- Ocrevus huwa soluzzjoni ċara sa kemxejn tkanġi, u bla kulur sa kannella ċar.
- Huwa fornuta bħala soluzzjoni għall-injezzjoni.
- Ocrevus huwa disponibbli f'pakkett li fih kunjett wiehed tal-ħġieg.

#### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

#### Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**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

**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

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

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

**Latvija**  
Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

## **Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

### **Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

---

### **It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-sahha biss:**

Aqra l-SmPC għal informazzjoni addizzjonali.

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

Huwa importanti li t-tikketti tal-prodott jiġu ċċekkjati biex jiġi żgurat li l-pazjent qed jingħata l-formulazzjoni t-tajba (gol-vini jew taħt il-ġilda) mir-rotta t-tajba, kif preskritt.

Il-prodott mediċinali għandu jiġi spezzjonat viżwalment biex jiġi żgurat li m'hemm l-ebda frak jew bidla fil-kulur qabel jingħata.

Il-prodott mediċinali huwa għall-użu ta' darba biss u għandu jiġi ppreparat minn professjonist tal-kura tas-sahha bl-użu ta' teknika asettika.

Ma kinux osservati inkompatibbiltajiet bejn dan il-prodott mediċinali u polypropylene (PP), polycarbonate (PC), polyethylene (PE), polyvinyl chloride (PVC), u polyurethane (PUR) u azzar li ma jissaddadx.

### Preparazzjoni tas-siringa

- Qabel l-użu, il-kunjett għandu jinħareġ mill-frigġ sabiex is-soluzzjoni tilhaq it-temperatura ambjentali.
- Iġbed il-kontenut kollu ta' Ocrevus soluzzjoni għall-injezzjoni mill-kunjett b'siringa u labra tat-trasferiment (hija rakkomandata 21G).
- Aqla' l-labra tat-trasferiment u waħhal sett għall-infużjoni taħt il-ġilda (eż., bil-ġwienah/tat-tip butterfly) li jkun fih labra għall-injezzjoni 24-26G. Għall-ġhoti uża sett għall-infużjoni taħt il-ġilda b'volum residwu miżmum li MA JAQBIŻX 0.8 mL.
- Ipprajmja l-pajp tal-infużjoni taħt il-ġilda bis-soluzzjoni għall-injezzjoni biex tneħhi l-arja mill-pajp tal-infużjoni u ieqaf qabel ma l-fluwidu jilhaq il-labra.
- Ara li s-siringa jkun fiha 23 mL eżatt tas-soluzzjoni wara li tipprajmja u tneħhi kwalunkwe volum żejjed mis-siringa.
- Agħti immedjatament biex tevita li tinstadd il-labra. M'għandekx taħzen is-siringa ppreparata li tkun tqabbdet mas-sett għall-infużjoni taħt il-ġilda diġà pprajmjat.

Jekk id-doża ma tingħatax immedjatament, irreferi għal "Hażna tas-siringa" hawn taħt.

### Hażna tas-siringa

- Jekk id-doża ma tkunx ser tinghata immedjatament, uża teknika asettika biex tiġbed il-kontenut kollu ta' Ocrevus soluzzjoni għall-injezzjoni mill-kunjett għas-siringa waqt li tqis il-volum tad-doża (23 mL) u l-volum biex tipprajmja s-sett għall-infużjoni taht il-ġilda. Aqla' l-labra tat-trasferiment u minflokha wahhal għatu li jaghlaq is-siringa. M'għandekx tqabbad sett għall-infużjoni taht il-ġilda meta taħzinha.
- L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 30 jum f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C u b'mod addizzjonali għal 8 sigħat mhux protetta mid-dawl f'temperatura ta' ≤30 °C.
- Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament ladarba jiġi ttrasferit mill-kunjett għas-siringa. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet u l-kondizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu u qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux ta' aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, sakemm il-preparazzjoni ma tkunx saret f'kondizzjonijiet asettici kkontrollati u vvalidati.
- Jekk is-siringa hija maħżuna fi friġġ, ħalli s-siringa tilhaq it-temperatura ambjentali qabel l-għoti.

### Metodu ta' kif għandu jinghata

Ocrevus 920 mg soluzzjoni għall-injezzjoni mhux maħsub biex jinghata ġol-vini u għandu jinghata dejjem permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda minn professjonist tal-kura tas-saħħa.

Il-pazjenti jistgħu jibdeu it-trattament bl-użu ta' ocrelizumab ġol-vini jew taht il-ġilda u l-pazjenti li bhalissa qed jirċievu ocrelizumab ġol-vini jistgħu jkomplu t-trattament b'ocrelizumab ġol-vini jew jaqilbu għal Ocrevus 920 mg soluzzjoni għall-injezzjoni.

Qabel l-għoti, il-prodott mediċinali għandu jinħareġ mill-friġġ sabiex is-soluzzjoni tilhaq it-temperatura ambjentali. Għal istruzzjonijiet fuq l-użu u l-immaniġġjar tal-prodott mediċinali qabel jinghata, ara sezzjoni 6.6.

Id-doża ta' 920 mg għandha tinghata bħala injezzjoni taht il-ġilda fl-addome fuq medda ta' madwar 10 minuti. Huwa rakkomandat l-użu ta' sett għall-infużjoni taht il-ġilda (eż., bil-ġwienah/tat-tip butterfly). L-ebda volum residwu miżmum li jifdal fis-sett għall-infużjoni taht il-ġilda m'għandu jinghata lill-pazjent.

Is-sit tal-injezzjoni għandu jkun l-addome, hlief għall-5 ċm madwar iż-zokra. L-injezzjonijiet qatt m'għandhom jinghataw f'postijiet fejn il-ġilda tkun ħamra, imbenġla, sensittiva, jew iebsa, jew f'postijiet fejn ikun hemm tbajja' jew ċikatriċi.

Ocrevus soluzzjoni għall-injezzjoni għandu jinghata dejjem minn professjonist tal-kura tas-saħħa. Għad-doża tal-bidu, huwa rakkomandat monitoraġġ ta' wara l-injezzjoni, b'acċess għal appoġġ mediku xieraq biex jiġu mmaniġġjati reazzjonijiet severi bħal IRs, għal mill-inqas siegħa wara l-injezzjoni. Għad-doži sussegwenti, il-ħtieġa ta' monitoraġġ ta' wara l-injezzjoni huma skont id-diskrezzjoni tat-tabib li qed jittratta (ara sezzjoni 4.4).