BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ocrevus 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Ét hætteglas indeholder 300 mg ocrelizumab i 10 ml ved en koncentration på 30 mg/ml. Den endelige lægemiddelkoncentration efter fortynding er ca. 1,2 mg/ml.

Ocrelizumab er et humaniseret monoklonalt antistof produceret i ovarieceller fra kinesiske hamstere ved rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Klar til let opaliserende og farveløs til lysebrun opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ocrevus er indiceret til behandling af voksne patienter med attakvis multipel sclerose (RMS) med aktiv sygdom defineret ved kliniske eller ved radiologiske fund (se pkt. 5.1).

Ocrevus er indiceret til behandling af voksne patienter med tidlig primær progressiv multipel sclerose (PPMS) defineret ved sygdomsvarighed, graden af handicap samt radiologiske fund, der er karakteristiske for inflammatorisk aktivitet (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling bør initieres og superviseres af specialiserede læger med erfaring i diagnosticering og behandling af neurologiske sygdomme, og som har adgang til relevant medicinsk understøttende behandling til håndtering af svære reaktioner, fx alvorlige infusionsrelaterede reaktioner.

<u>Præmedicinering for at reducere infusionsrelaterede reaktioner</u>

Følgende to præmedicineringer skal administreres inden hver ocrelizumab-infusion for at mindske hyppighed og sværhedsgrad af infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.4 for yderligere tiltag til at reducere infusionsrelaterede reaktioner):

- 100 mg intravenøs methylprednisolon (eller tilsvarende) ca. 30 minutter inden hver infusion;
- antihistamin ca. 30-60 minutter inden hver infusion;

Derudover kan præmedicinering med antipyretisk middel (fx paracetamol) overvejes ca. 30-60 minutter inden hver infusion.

<u>Dosering</u>

Første dosis

Den første dosis på 600 mg administreres som to, separate intravenøse infusioner; først som infusion af 300 mg efterfulgt to uger senere af endnu en infusion af 300 mg (se Tabel 1).

Efterfølgende doser

Efterfølgende doser af ocrelizumab administreres som enkeltinfusioner af 600 mg intravenøst hver 6. måned (se Tabel 1). Første efterfølgende dosis af 600 mg skal administreres seks måneder efter første infusion af første dosis**.**

Der bør være mindst 5 måneder mellem hver dosis ocrelizumab.

Infusionsjusteringer i tilfælde af infusionsrelaterede reaktioner

Livstruende infusionsrelaterede reaktioner

Hvis der er tegn på livstruende eller invaliderende infusionsrelaterede reaktioner under en infusion, fx akut overfølsomhed eller akut lungesvigt, skal infusionen straks stoppes, og patienten skal modtage relevant behandling. Infusionen skal seponeres permanent hos disse patienter (se pkt. 4.3).

Svære infusionsrelaterede reaktioner

Hvis en patient oplever en svær infusionsrelateret reaktion (såsom dyspnø) eller et kompleks bestående af rødme, feber og halssmerter, skal infusionen straks afbrydes, og patienten modtage symptomatisk behandling. Infusionen må ikke genoptages før alle symptomer er forsvundet. Ved genoptagelse af infusionen, skal infusionshastigheden reduceres til halvdelen af infusionshastigheden på det tidspunkt, hvor reaktionen indtrådte. Justering af infusionshastighed er ikke nødvendig ved efterfølgende infusioner, med mindre patienten oplever en infusionsrelateret reaktion.

Milde til moderate infusionsrelaterede reaktioner

Hvis en patient oplever en mild til moderat infusionsrelateret reaktion (fx hovedpine), skal infusionshastigheden reduceres til halvdelen af infusionshastigheden på det tidspunkt, hvor reaktionen indtrådte. Den reducerede hastighed skal fortsætte i mindst 30 minutter. Hvis dette tåles af patienten, kan infusionshastigheden øges til den oprindelige infusionshastighed. Justering af infusionshastighed er ikke nødvendig ved efterfølgende infusioner, med mindre patienten oplever en infusionsrelateret reaktion.

Dosisændringer under behandling

Ovennævnte eksempler på dosisafbrydelse og nedsættelse af infusionshastigheden (for milde/moderate og svære infusionsrelaterede reaktioner) vil medføre en ændring i infusionshastigheden og øge den totale varighed for infusionen, men ikke den totale dosis.
Det anbefales ikke at ændre dosis.

Forsinkede eller manglende doser

Hvis en infusion ikke er blevet givet, skal denne administreres så hurtigt som muligt. Vent ikke til næste planlagte dosis. Behandlingsintervallet på 6 måneder (med et minimum på 5 måneder) skal opretholdes mellem doseringerne (se Tabel 1).

Særlige populationer

Voksne over 55 år og ældre

Baseret på begrænset data, der er tilgængelig (se pkt. 5.1 og pkt. 5.2), er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter over 55 år. Patienter, der deltager i de igangværende kliniske studier, fortsætter med at blive doseret med 600 mg ocrelizumab hver 6. måned efter at de er blevet 55 år og ældre.

Nedsat nyrefunktion

Sikkerhed og virkning af ocrelizumab hos patienter med nedsat nyrefunktion er ikke formelt undersøgt. Patienter med let nedsat nyrefunktion har været inkluderet i kliniske studier. Der er ingen erfaring med patienter med moderat og svær nedsat nyrefunktion. Ocrelizumab er et monoklonalt antistof, der cleares via katabolisme (dvs. nedbrydes til peptider og aminosyrer), og dosisjustering forventes ikke at være nødvendig for patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Sikkerhed og virkning af ocrelizumab hos patienter med nedsat leverfunktion er ikke formelt undersøgt. Patienter med let nedsat leverfunktion har været inkluderet i kliniske studier. Der er ingen erfaring med patienter med moderat og svær nedsat leverfunktion. Ocrelizumab er monoklonalt antistof, der cleares via katabolisme (fremfor levermetabolisme), og dosisjustering forventes ikke at være nødvendig for patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af Ocrevus hos børn og unge i alderen 0-18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Efter fortynding administreres behandlingen som intravenøs infusion gennem separat anlagt intravenøs adgang. Infusioner må ikke administreres som hurtig intravenøs injektion eller bolus.

Hvis patienter ikke oplevede en alvorlig infusionsrelateret reaktion ved nogen tidligere infusioner med ocrelizumab, kan en kortere (2 timers) infusion administreres ved efterfølgende doser (Tabel 1, mulighed 2).

Tabel 1: Dosis- og doseringsskema

		Mængde ocrelizumab, der skal administreres	**Infusionsvejledning**
Første dosis (600 mg) fordelt på 2 infusioner	Infusion 1	300 mg i 250 ml	• Påbegynd infusionen med en hastighed på 30 ml/time i 30 minutter • Hastigheden kan øges i trin på 30 ml/time hver 30. minut til maksimalt 180 ml/time. • Hver infusion skal gives over ca. 2,5 time
	Infusion 2 (2 uger senere)	300 mg i 250 ml	
Efterfølgende doser (600 mg) enkeltinfusion 1 gang hver 6. måned	Mulighed 1 Infusion af ca. 3,5 times varighed	600 mg i 500 ml	• Påbegynd infusionen med en hastighed på 40 ml/time i 30 minutter • Hastigheden kan øges i trin af 40 ml/time hver 30. minut til maksimalt 200 ml/time • Hver infusion skal gives over ca. 3,5 time
	ELLER		
	Mulighed 2 Infusion af ca. 2 timers varighed	600 mg i 500 ml	• Påbegynd infusionen med en hastighed på 100 ml/time i de første 15 minutter • Hastigheden øges til 200 ml/time i de næste 15 minutter • Hastigheden øges til 250 ml/time i de næste 30 minutter

		Mængde ocrelizumab, der skal administreres	Infusionsvejledning
			• Hastigheden øges til 300 ml/time i de sidste 60 minutter • Hver infusion skal gives over ca. 2 timer

Opløsninger til intravenøs infusion forberedes ved at koncentratet fortyndes i en infusionspose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning til injektion, til en endelig koncentration af ocrelizumab på ca. 1,2 mg/ml. For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Patienten bør monitoreres under infusionen og i mindst en time efter infusionen er afsluttet (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Aktuel aktiv infektion (se pkt. 4.4).
- Patienter i en svær immunkompromitteret tilstand (se pkt. 4.4).
- Kendte aktive maligniteter (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infusionsrelaterede reaktioner

Ocrelizumab kan være forbundet med infusionsrelaterede reaktioner, som kan have relation til cytokin-frigørelse og/eller andre kemiske mediatorer.

Symptomer på infusionsrelaterede reaktioner kan forekomme under enhver ocrelizumab-infusion, men er hyppigere indberettet under første infusion. Infusionsrelaterede reaktioner kan forekomme inden for 24 timer efter infusionen (se pkt 4.8). Disse reaktioner kan vise sig som kløende hud, udslæt, nældefeber, rødme af huden, irritation eller smerter i halsen, åndenød, ødem i svælget eller strubehovedet, rødme, lavt blodtryk, feber, træthed, hovedpine, svimmelhed, kvalme, hjertebanken og anafylaksi.

Inden infusionen

Behandling af svære reaktioner

Relevant udstyr til behandling af svære reaktioner, fx alvorlige infusionsrelaterede reaktioner, overfølsomhedsreaktioner og/eller anafylaktiske reaktioner, skal være tilgængelige.

Hypotension

Kan forekomme som symptom på infusionsrelateret reaktion under infusioner. Det bør derfor overvejes at tilbageholde antihypertensiv behandling i 12 timer før og under hver infusion. Patienter med kongestivt hjertesvigt (New York Heart Association III & IV) i anamnesen er ikke undersøgt.

Præmedicinering

Patienter skal præmedicineres for at mindske hyppigheden og sværhedsgraden af infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.2.).

Under infusionen
Følgende forholdsregler skal tages for patienter, der oplever svære pulmonære symptomer, fx bronkospasme eller astmaexacerbation:

- Skal permanent have afbrudt infusionen;
- Symptomatisk behandling skal gives;
- Patienten skal monitoreres indtil de pulmonære symptomer er svundne, da umiddelbar bedring i kliniske symptomer kan afløses af forværring.

Det kan være svært at skelne mellem symptomer for overfølsomhed og infusionsrelaterede reaktioner. Hvis der under infusionen opstår mistanke om overfølsomhedsreaktion, skal infusionen straks og permanent afbrydes (se 'Allergiske reaktioner' herunder).

Efter infusionen
Patienter skal observeres i mindst en time efter infusionen er afsluttet for symptomer på infusionsrelaterede reaktioner.
Lægen skal gøre patienten opmærksom på, at infusionsrelaterede reaktioner kan forekomme i op til 24 timer efter infusion.

For vejledning om infusionsjusteringer i tilfælde af infusionsrelaterede reaktioner, se pkt. 4.2.

Overfølsomhedsreaktioner

Der kan også forekomme overfølsomhedsreaktioner (akut allergisk reaktion overfor lægemidlet). Det kan være umuligt klinisk at skelne mellem type 1 akutte overfølsomhedsreaktioner (IgE-medierede) og infusionsrelaterede reaktioner.

Der kan opstå overfølsomhedsreaktion under enhver infusion, men ses typisk ikke under den første infusion. Ved efterfølgende infusioner skal symptomer, der er tiltaget i sværhedsgrad i forhold til tidligere, eller nye, svære symptomer, straks føre til overvejelse om potentiel overfølsomhedsreaktion. Patienter med kendt IgE-medieret overfølsomhed over for ocrelizumab må ikke behandles (se pkt. 4.3).

Infektion

Administration af ocrelizumab skal udsættes hos patienter med aktiv infektion, indtil infektionen er væk.

Det anbefales at kontrollere patientens immunstatus før dosering, da svært immunkompromitterede patienter (fx med lymfopeni, neutropeni, hypogammaglobulinæmi) ikke må behandles (se pkt. 4.3 og 4.8).

Den samlede andel patienter, der oplevede en alvorlig infektion, var sammenlignelig med komparatorens (se pkt. 4.8). Hyppigheden af grad 4 (livstruende) og grad 5 (dødelige) infektioner var lav i alle behandlingsgrupper, men i PPMS behandlingsgruppen var hyppigheden af livstruende (1,6% vs. 0,4%) og dødelige (0,6 % vs. 0%) infektioner højere med ocrelizumab sammenlignet med placebo behandlingsgruppen. Alle livstruende infektioner blev afhjulpet uden seponering af ocrelizumab.

Ved PPMS er patienter med synkebesvær i højere risiko for aspirationspneumoni. Behandling med ocrelizumab kan yderligere øge risikoen for alvorlig pneumoni hos disse patienter. Læger bør handle hurtigt overfor patienter med pneumoni.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Der er i meget sjældne tilfælde blevet konstateret tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati hos patienter med John Cunningham-virus (JCV), og som for det meste har andre risikofaktorer (patientpopulation fx med lymfopeni, høj alder, polyterapi med immunosupprimerende midler), behandlet med anti-CD20 antistoffer inklusive ocrelizumab.

Lægen bør være særligt opmærksom på tidlige symptomer på progressiv multifokal leukoencefalopati, der kan omfatte debuterende neurologiske symptomer eller forværring af eksisterende neurologiske symptomer, som kan ligne sygdommen multiple sclerose-.

Hvis der er formodning om progressiv multifokal leukoencefalopati, skal behandling med ocrelizumab tilbageholdes. Evaluering, inklusive *Magnectic Resonance Imaging* (MRI), helst med kontraststof (til sammenligning med MRI inden behandling), bekræftende cerebrospinalvæske-test (CSF) for JCV deoxyribonukleinsyre (DNA) og gentagelse af neurologisk vurdering bør overvejes. Hvis progressiv multifokal leukoencefalopati bekræftes, skal behandlingen seponeres permanent.

Reaktivering af hepatitis B

Reaktivering af hepatitis B-virus, i nogle tilfælde ledsaget af fulminant hepatitis, leversvigt og død, er indberettet hos patienter behandlet med anti-CD20-antistoffer.

Alle patienter bør hepatitis B-virus-screenes inden opstart af behandling, i overenstemmelse med lokale retningslinjer. Patienter med aktiv hepatitis B-virus (dvs. aktiv infektion bekræftet ved positiv test for HBsAg og anti-HB) må ikke behandles med ocrelizumab (se pkt. 4.3). Patienter med positiv serologi (dvs. negativ for HBsAg og positiv for HB-kerneantistof (HBcAb+); bærere af hepatitis B-virus (positiv for overfladeantigen, HBsAg+)) skal konsultere en leverspecialist inden opstart af behandling og skal monitoreres og håndteres i overensstemmelse med lokale medicinske standarder med henblik på at undgå reaktivering af hepatitis B.

Sen neutropeni

Tilfælde med sen debut af neutropeni er rapporteret mindst 4 uger efter den seneste ocrelizumab-infusion (se pkt. 4.8). Selvom nogle tilfælde var af grad 3 eller 4, var hovedparten af tilfældene grad 1 eller 2. Hos patienter med tegn eller symptomer på infektion, anbefales måling af neutrofilocytter i blodet.

<u>Maligniteter</u>

Et øget antal maligniteter (herunder brystkræft) er blevet observeret i kliniske studier hos patienter behandlet med ocrelizumab, sammenlignet med kontrolgrupperne. Forekomsten lå inden for hvad, der kan forventes for en multipel sclerose-population. Patienter med kendt aktiv malignitet må ikke behandles med ocrelizumab (se pkt. 4.3). En individuel afvejning af fordele og ulemper skal overvejes hos patienter med kendte risikofaktorer for maligniteter og hos patienter, der aktivt monitoreres for recidiv af malignitet. Patienter skal følge standard brystkræft screening per lokale retningslinjer.

I den kontrollerede periode af de kliniske studier var forekomsten af non-melanom hudkræft lav, og der var ikke ubalance mellem behandlingsgrupperne. En stigning i forekomsten blev observeret mellem 3. og 4. år af behandlingen på grund af basalcellekarcinom, som ikke blev observeret i de efterfølgende år. Forekomsten er indenfor baggrundsraten, som forventes for en multipel sclerose-population.

Behandling af svært immunkompromitterede patienter

Patienter i en svært immunkompromitteret tilstand må ikke behandles, før tilstanden er afhjulpet (se pkt. 4.3).

Ved andre autoimmune sygdomme, har samtidigt brug af ocrelizumab og immunsupprimerende midler (fx kronisk behandling med kortikosteroider, ikke-biologiske og biologiske sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler [DMARDS], mycofenolatmofetil, cyclofosfamid, azathioprin) medført en stigning i alvorlige infektioner, inklusive opportunistiske infektioner. Infektionerne omfattede og var ikke begrænset til atypisk pneumoni og pneumocystis jirovecii pneumoni, varicella-pneumoni, tuberkulose og histoplasmose. I sjældne tilfælde var nogle af disse infektioner dødelige. En eksplorativ analyse identificerede følgende faktorer associeret med risiko for alvorlige infektioner:højere doser af ocrelizumab end de anbefalede til multipel sclerose, anden comorbiditet og kronisk brug af immunsupprimerende midler/kortikosteroider.

Det frarådes at anvende andre immunsupprimerende midler samtidig med ocrelizumab, bortset fra kortikosteroider til symptomatisk behandling af attakker. Der er begrænset viden om samtidig anvendelse af steroider til symptomatisk behandling af attakker er forbundet med en øget risiko for infektioner i klinisk praksis. I ocrelizumab multipel sclerose-pivotalstudierne var administrationen af kortikosteroider til behandling af attakker ikke forbundet med en øget risiko for alvorlig infektion.

Når behandling med ocrelizumab opstartes efter immunsuppresiv behandling, eller immunsuppresiv behandling opstartes efter behandling med ocrelizumab, bør der tages højde for de potentielt overlappende farmakodynamiske virkninger (se pkt. 5.1). Der bør udvises forsigtighed ved ordination af ocrelizumab, med hensyn til farmakodynamikken af andre sygdomsmodificerende multipel sclerose-behandlinger.

Vaccinationer

Sikkerheden ved immunisering med levende eller svækkede, levende vacciner efter behandling med Ocrevus er ikke undersøgt, og vaccination med levende eller svækkede, levende vacciner frarådes under behandlingen og indtil B-celle-niveauet er genoprettet. I kliniske studier var mediantid til B-celle-niveauet var genoprettet 72 uger (se pkt. 5.1).

I et randomiseret åbent studie var patienter med attakvis multipel sclerose i stand til at få stigninger i det humorale respons, på et nedsat niveau. Det blev undersøgt for stivkrampevaccine, 23-valent pneumokok polysakkaridvaccine (PPV-23) med eller uden en *booster*, *keyhole limpet hæmocyanin neoantigen* samt sæsonbetonede influenzavacciner. Se pkt. 4.5 og 5.1.

Det anbefales at vaccinere patienter, der er i behandling med ocrelizumab, med inaktiveret sæsonbetonet influenzavaccine.

Lægen skal kontrollere immuniseringsstatus hos de patienter, der overvejes sat i behandling med ocrelizumab. Patienter med behov for vaccination skal gennemføre immunisering mindst 6 uger inden opstart af behandlingen.

Vaccination af nyfødte og spædbørn med levende eller svækkede levende vacciner efter eksponering for Ocrevus i livmoderen

På grund af muligt fald i B-celleniveauet hos spædbørn, hvis mødre har fået ocrelizumab under graviditeten, anbefales det, at vaccination med levende eller svækkede levende vacciner bør udskydes indtil B-celleniveauet er normaliseret. Derfor anbefales det at måle CD19-positivt B-celleniveau hos nyfødte og spædbørn inden vaccination.

Det anbefales at alle andre vacinationer end levende eller svækkede levende vacciner følger de lokale immuniseringsretningslinier. Fordi virkningen af vaccinationen kan være nedsat, bør det overvejes at måle den inducerede respons-titer for vaccinen, for at kontrollere om patienten har opnået et beskyttende immunrespons.

Sikkerhed og planlægning af vaccination skal diskuteres med spædbarnets læge (se pkt. 4.6).

Natriumindhold

Dette produkt indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dvs. det er i det væsentlige'natriumfrit'.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier, da interaktioner ikke forventes via cytokrom P450 enzymer, andre metaboliserende enzymer eller transportører.

Vaccinationer

Sikkerhed ved immunisering med levende eller svækkede, levende vacciner efter behandling med ocrelizumab er ikke undersøgt.

Der er tilgængelige data vedrørende effekt af vaccination hos patienter i behandling med ocrelizumab for følgende vacciner: stivkrampe, 23-valent pneumokok polysakkarid (23-PPV), *keyhole limpet hæmocyanin neoantigen* samt sæsonbetonede influenzavacciner (se pkt. 4.4 og 5.1).

Efter behandling over to år, var andelen af patienter med positive antistof-titer mod S. pneumoniae, fåresyge, røde hunde og skoldkopper generelt svarende til niveauet ved *baseline*.

Immunsupprimerende midler

Det anbefales ikke, at anvende behandlinger med andre immunosupprimerende midler sammen med ocrelizumab undtagen kortikosteroider til symptomatisk behandling af attakker (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Fertile kvinder skal anvende prævention under behandling med ocrelizumab og i 12 måneder efter sidste infusion af ocrelizumab.

Graviditet

Der er begrænsede data vedrørende brug af ocrelizumab hos gravide kvinder. Ocrelizumab er et immunoglobulin G (IgG). IgG kan passere placentabarrieren. Det bør overvejes at udsætte vaccination med levende eller svækkede levende vacciner hos nyfødte og spædbørn, hvis mødre har fået ocrelizumab under graviditeten. Der er ikke indsamlet data om B-celletælling hos nyfødte og spædbørn, som har været eksponeret for ocrelizumab, og varigheden af muligt fald i B-celleniveauet hos nyfødte og spædbørn er ukendt (se pkt. 4.4).

Der er indberettet forbigående perifære fald i B-celleniveauet og lymfocytopeni hos spædbørn født af mødre eksponeret for andre anti-CD20-antistoffer under graviditeten.

Dyrestudier (embryo-føtal toksicitet) har ikke vist tegn på teratogen virkning. Der er dog påvist fald i B-celle-niveauet i livmoderen. Reproduktionstoksicitet er observeret i præ- og postnatal udviklingstudier (se pkt. 5.3).

Ocrelizumab skal undgås under graviditet med mindre den potentielle gavn for moderen opvejer den potientielle risiko for fostret.

Amning

Det vides ikke om ocrelizumab/metabolitter udskilles i human mælk. Tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist, at ocrelizumab udskilles i mælk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte og spædbørn kan ikke udelukkes. Kvinder skal frarådes at amme mens de er i behandling.

Fertilitet

Prækliniske data fra studier af han- og hun-cynomolgusabers fertilitet tyder ikke på nogen særlig risiko for mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ocrevus har ingen eller kun ubetydelig indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De vigtigste og hyppigst indberettede bivirkninger var infusionsrelaterede reaktioner (34,3% og 40,1% hos henholdsvis RMS og PPMS) og infektioner (58,5% og 72,2% hos henholdsvis RMS og PPMS)(se pkt. 4.4)

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger rapporteret i kliniske studier og udledt af spontane rapporteringer ses i Tabel 2 nedenfor. Bivirkningerne er angivet efter MedDRAs systemorganklasse og hyppighedskategorier. Hyppighed defineres som: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1000), meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for de enkelte systemorganklasser præsenteres bivirkningerne efter faldende frekvens.

Tabel 2 Bivirkninger

MedDRA Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke kendt[2]
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion i øvre luftveje, nasofaryngitis, influenza	Sinusitis, bronkitis, oral herpes, gastroenteritis, luftvejsinfektion, viral infektion, herpes zoster, konjunktivitis, cellulitis	
Blod og lymfatiske sygdomme		Neutropeni	Sen debut af neutropeni[2]
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste, katar	
Undersøgelser	Fald i blod-immunglobulin M	Fald i blod-immunglobulin G	
Traumer, forgiftninger og behandlings-kom-likationer	Infusionsrelaterede reaktion[1]		

[1] Se beskrivelser af udvalgte bivirkninger.
[2] Observeret efter markedsføring – hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsrelaterede reaktioner

På tværs af attakvis multipel sclerose- og primær progressiv multipel sclerose-studierne omfattede symptomer i forbindelse med infusionsrelaterede reaktioner bl.a.: kløende hud, udslæt, nældefeber, rødme af huden, irritation eller smerter i halsen, åndenød, ødem i svælget eller strubehovedet, rødme, lavt blodtryk, feber, træthed, hovedpine, svimmelhed, kvalme og hjertebanken. Der var ingen dødelige infusionsrelaterede reaktioner i de kontrollerede kliniske studier. Yderligere omfattede symptomer på infusionsrelaterede reaktioner efter markedsføring, anafylaksi.

I de kontrollerede kliniske studier (attakvis multipel sclerose) med aktiv komparator, var infusionsrelaterede reaktioner den hyppigste bivirkning i gruppen behandlet med ocrelizumab, med en overordnet incidens på 34,3% sammenlignet med en incidens på 9,9% i interferon-beta-1a-behandlingsgruppen (samt placeboinfusion). Incidensen af infusionsrelaterede reaktioner var højest under dosis 1, infusion 1 (27,5%) og faldt over tid til <10% ved dosis 4. De fleste infusionsrelaterede reaktioner var milde til moderate i begge behandlingsgrupper. 21,7% og 10,1% af de ocrelizumab-behandlede patienter oplevede hhv. milde og moderate infusionsrelaterede reaktioner; 2,4% oplevede svære infusionsrelaterede reaktioner og 0,1% oplevede livstruende infusionsrelaterede reaktioner.

I det placebokontrollerede kliniske studie (primær progressiv multipel sclerose), var infusionsrelaterede reaktioner den hyppigste bivirkning i gruppen behandlet med ocrelizumab, med en overordnet incidens på 40,1 % sammenlignet med en incidens på 25,5 % i placebogruppen. Incidensen af infusionsrelaterede reaktioner var højest under dosis 1, infusion 1 (27,4 %) og faldt ved efterfølgende doser til <10 % ved dosis 4. I begge grupper oplevede en større andel af patienterne

infusionsrelaterede reaktioner ved første infusion af hver dosis end ved anden infusion af den pågældende dosis. De fleste infusionsrelaterede reaktioner var milde til moderate. 26,7 % og 11,9 % af de ocrelizumab-behandlede patienter oplevede milde og moderate infusionsrelaterede reaktioner; 1,4 % oplevede svære infusionsrelaterede reaktioner. Der var ingen livstruende infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.4).

Alternativ kortere infusionstid for efterfølgende doser

I et studie (MA30143 kortere infusion substudie) designet til at karakterisere sikkerhedprofilen af kortere (2 timer) ocrelizumab-infusioner i patienter med recidiverende-remitterende multipel sklerose var forekomsten, intensiteten og typer af infusionsrelaterede reaktioner i overensstemmelse med observationer set ved infusioner administreret over 3,5 time (se pkt 5.1). Det samlede antal nødvendige interventioner var lavt i begge infusionsgrupper, men det var dog nødvendigt med flere interventioner (langsommere eller midlertidige afbrydelser) for at håndtere infusionsrelaterede reaktioner i den korte (2 timer) infusionsgruppe sammenlignet med den 3,5 timers infusionsgruppe (8,7% henholdsvis 4,8%).

Infektion

I de kontrollerede attakvis multipel sclerose-studier med aktiv komparator forekom infektioner hos 58,5% af patienterne behandlet med ocrelizumab vs. 52,5% af patienterne behandlet med interferon beta 1a. Alvorlige infektioner sås hos 1,3% af patienterne behandlet med ocrelizumab vs. 2,9% af patienterne behandlet med interferon-beta-1a. I det placebo-kontrollerede primær progressiv multipel sclerose-studie forekom infektioner hos 72,2% af patienterne behandlet med ocrelizumab vs. 69,9% af patienterne, behandlet med placebo. Alvorlige infektioner sås hos 6,2% af patienterne behandlet med ocrelizumab vs. 6,7% af patienterne behandlet med placebo. Alle patienter skiftede til ocrelizumab i den åbne fase i både RMS- og PPMS-studierne. En stigning i antallet af alvorlige infektioner blev observeret i attakvis multipel sclerose mellem 2. og 3. år, men ikke i de efterfølgende år. Ingen stigning blev observeret ved primær progressiv multipel sclerose.

Luftvejsinfektioner

Andelen af luftvejsinfektioner var højere blandt ocrelizumab-behandlede patienter end blandt patienter behandlet med interferon-beta-1-a og placebo.

I kliniske attakvis multipel sclerose-studier oplevede 39,9% af de ocrelizumab-behandlede patienter og 33,2% af de interferon-beta-1a-behandlede patienter en øvre luftvejsinfektion, og 7,5% af de ocrelizumab-behandlede patienter og 5,2% af de interferon-beta-1a-behandlede patienter oplevede nedre luftvejsinfektion.

I det kliniske primær progressiv multipel sclerose-studie oplevede 48,8% af de ocrelizumab-behandlede patienter og 42,7% af de patienter, der fik placebo en øvre luftvejsinfektion, og 9,9% af de ocrelizumab-behandlede patienter og 9,2% af de patienter, der fik placebo oplevede en nedre luftvejsinfektion.

De luftvejsinfektioner, der blev indberettet blandt patienter behandlet med ocrelizumab var fortrinsvis af mild til moderat sværhedsgrad (80-90%).

Herpes

I de kontrollerede attakvis multipel sclerose-studier med aktiv komparator var der flere indberetninger af herpesinfektion blandt ocrelizumab-behandlede patienter end blandt interferon-beta-1a-behandlede patienter, inklusive herpes zoster (2,1% vs. 1,0%), herpes simplex (0,7% vs. 0,1%), oral herpes (3,0% vs. 2,2%), genital herpes (0,1% vs. 0%) og herpesvirusinfektion (0,1% vs. 0%). Infektionerne var af mild til moderat karakter, med undtagelse af ét tilfælde af grad 3, og patienterne responderede på standardbehandling.

I det placebo-kontrollerede, kliniske primær progressiv multipel sclerose-studie sås en højere andel af patienter med oral herpes (2,7% vs. 0,8%) i ocrelizumab-behandlingsgruppen.

Laboratorieafvigelser

Immunglobuliner

Ocrelizumab-behandling medførte fald i total-immunoglobuliner under kontrolperioden i studierne, primært drevet af reduktion i IgM. Kliniske data har vist en sammenhæng mellem et fald i niveauet af IgG (samt et mindre fald for IgM eller IgA) og alvorlige infektioner.

Lymfocytter

I attakvis multipel sclerose blev der observeret et fald i lymfocytter < laveste referencegrænse hos 20,7% af patienterne i behandling med ocrelizumab sammenlignet med 32,6% af patienterne behandlet med interferon-beta-1a. I primær progressiv multipel sclerose blev der observeret et fald i lymfocytter < laveste referencegrænse hos 26,3% af ocrelizumab-behandlede patienter versus 11,7% af de placebo-behandlede patienter.

Størstedelen af disse indberettede fald i ocrelizumab-behandlede patienter var sværhedsgrad 1 (<laveste referencegrænse - 800 celler/mm^3) og 2 (mellem 500 og 800 celler/mm^3). Ca. 1% af patienterne i ocrelizumab-gruppen havde en grad 3 lymfopeni (mellem 200 og 500 celler/mm^3). Der var ingen rapporter for grad 4 lymfopeni (<200 celler/mm^3).

Et øget antal af alvorlige infektioner blev observeret under episoder af fald i det totale antal lymfocytter hos patienter behandlet med ocrelizumab. Antallet af alvorlige infektioner var for lavt til at drage endelige konklusioner.

Neutrofilocytter

I den den aktivt kontrollerede behandlingsperiode (attakvis multipel sclerose) sås fald i neutrofilocytter <laveste referencegrænse hos 14,7% af patienterne i behandling med ocrelizumab sammenlignet med 40,9% af de interferon-beta-1a-behandlede patienter. I det placebo-kontrollerede kliniske studie (primær progressiv multipel sclerose) var andelen af ocrelizumab-patienter med fald i neutrofilocytter højere (12,9%) end for placebo-patienter (10,0%) ; blandt disse havde en højere procentdel af patienterne (4,3%) i ocrelizumab-gruppen neutropeni af grad 2 eller højere versus 1,3% i placebo-gruppen; ca. 1% af patienterne i ocrelizumab-gruppen havde grad 4 neutropeni versus 0% i placebo-gruppen.

De fleste tilfælde af fald i neutrofilocytter var forbigående (kun set én gang per patient behandlet med ocrelizumab) og af sværhedsgrad 1 (mellem <LLN og 1500 celler/mm^3) og 2 (mellem 1000 og 1500 celler/mm^3). I alt havde ca. 1% af patienterne i ocrelizumab-gruppen grad 3 eller 4 neutropeni. En patient med grad 3 (mellem 500 og 1000 celler/mm^3) og en patient med grad 4 (<500 celler/mm^3) neutropeni behøvede specifik behandling med granulocyt-kolonistimulerende faktor og forblev på ocrelizumab efter episoden. Neutropeni kan opstå flere måneder efter administration af ocrelizumab (se pkt 4.4).

Andet

En patient, som fik 2000 mg ocrelizumab, døde af systemisk inflammatorisk respons syndrom af ukendt ætiologi, efter en magnetisk resonans (MR) skanning 12 uger efter den sidste infusion; en anafylaktoid reaktion på MR gadolinium-kontrastmidlet kan have bidraget til det systemiske inflammatoriske respons syndrom.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V*.

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring fra kliniske studier med doser over den godkendte intravenøse dosis af ocrelizumab. Den højeste testede dosis hos multipel sclerose-patienter til dato er 2000 mg, administreret som to intravenøse infusioner af 1000 mg, med to ugers mellemrum (fase II dosistitreringsstudier i attakvis multipel sklerose). Bivirkningerne var i overensstemmelse med ocrelizumabs sikkerhedsprofil i de kliniske pivotale studier.

Der er ingen specifik antidot i tilfælde af overdosering; afbryd straks infusionen og observer patienten for infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsupprimerende midler, selektive immunsupprimerende midler, ATC-kode: L04AA36.

Virkningsmekanisme

Ocrelizumab er et rekombinant, humaniseret monoklonalt antistof selektivt målrettet B-celler, der udtrykker CD20.

CD20 er et celleoverflade-antigen, der findes på præ-B-celler samt modne og hukommelses-B-celler, men ikke på lymfestamceller eller plasmaceller.

Den præcise virkningsmekanisme for ocrelizumabs terapeutiske, kliniske effekt på multipel sclerose kendes ikke fuldt ud, men antages at involvere immunmodulering gennem en reducering af antallet og funktionen af B-celler, det udtrykker CD20. Efter celleoverfladebinding, depleterer ocrelizumab selektivt B-celler, der udtrykker CD20, ved antistofafhængig cellulær fagocytose, antistofafhængig cellulær cytotoksicitet, komplementafhængig cytotoksicitet samt apoptose. B-cellernes evne til at gendannes og allerede eksisterende humoral immunitet bevares. Derudover påvirkes den naturlige immunitet og det totale antal af T-celler ikke.

Farmakodynamisk virkning

Behandling med ocrelizumab medfører hurtig depletering af CD19+ B-celler i blodet, 14 dage efter behandling (første måling), som en forventet farmakologisk virkning. Dette opretholdes under behandlingsperioden.CD19 anvendes til B-celle tællingen, da tilstedeværelsen af ocrelizumab påvirker genkendelsen af CD20 i testen.

Op til 5% af patienterne i fase III-studierne oplevede B-celle-gendannelse (>laveste referencegrænse eller *baseline*) ved mindst én måling, mellem hver dosis ocrelizumab. Omfanget og varigheden af B-celle-depleteringen var ensartet i primær progressiv- og attakvis multipel sclerose-studier.

Længste opfølgningstid efter sidste infusion (fase II-studie WA21493, N=51) viser, at mediantid til B-celle-gendannelse (til *baseline*/laveste referencegrænse, alt efter hvad der forekom først) var 72 uger (27-175 uger). 90% af alle patienter havde gendannet B-celler svarende til *baseline* niveau eller laveste referencegrænse ca. 2,5 år efter sidste infusion.

Klinisk virkning og sikkerhed

Attakvis multipel sclerose (RMS)

Virkning og sikkerhed af ocrelizumab er vurderet i to randomiserede, dobbeltblinde, dobbelt-dummy, aktivt komparator kontrollerede, kliniske studier (WA21092 og WA21093) med identisk design hos patienter med attakvis multipel sclerose (i overensstemmelse med McDonald-kriterier 2010) ogevidens på sygdomsaktivitet (som defineret ved kliniske eller radiologiske fund) inden for de foregående to år. Studiedesign og *baseline*karakteristika for forsøgspopulationen opsummeres i Tabel 3.

Demografi- og *baseline*-karakteristika var velbalancerede på tværs af de to behandlingsgrupper. Patienter behandlet med ocrelizumab (Gruppe A) fik 600 mg hver 6. måned (Dosis 1: 2 x 300 mg intravenøs infusion, administreret med to ugers mellemrum. Efterfølgende doser blev administreret som intravenøse enkeltinfusioner af 600 mg). Patienter i Gruppe B fik administreret interferon-beta-1a 44 mikrogram via subkutan injektion, 3 gange om ugen.

Tabel 3 Studiedesign, demografiske- og *baseline*-karakteristika

	Studie 1		**Studie 2**	
Studie navn	**WA21092 (OPERA I) (n=821)**		**WA21093 (OPERA II) (n=835)**	
Studiedesign				
Studiepopulation	Patienter med attakvis multipel sclerose			
Sygdomshistorie ved screening	Mindst to attakker inden for de seneste to år eller ét attak inden for det seneste år; EDSS* mellem 0 og 5,5			
Studie varighed	2 år			
Behandlingsgrupper	Gruppe A: Ocrelizumab 600 mg Gruppe B: Interferon-beta-1a 44 mikrogram S.C.			
***Baseline*-karakteristika**	Ocrelizumab 600 mg (n=410)	Interferon-beta-1a 44 mikrog (n=411)	Ocrelizumab 600 mg (n=417)	Interferon-beta-1a 44 mikrog (n=418)
Gennemsnitsalder (år)	37,1	36,9	37,2	37,4
Aldersfordeling (år) ved inklusion	18 - 56	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Kønsfordeling (% mænd/% kvinder)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Gennemsnitlig/median varighed af sygdom siden diagnosticering (år)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Patienter, der ikke tidligere er behandlet med DMT (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Gennemsnitligt antal attakker inden for det sidste år	1,31	1,33	1,32	1,34
Andel af patienter med Gd-opladende T1-læsioner	42,5	38,1	39,0	41,4
Gennemsnitlig EDSS*	2,82	2,71	2,73	2,79

* Udvidet skala for invaliditetsstatus (Extended Disability Status Scale)
** DMT: *Disease Modifying Treatment* - Patienter som ikke havde fået DMT inden for to år inden randomisering.

De vigtigste effektresultater, kliniske som MRI, præsenteres i Tabel 4 og Figur 1.

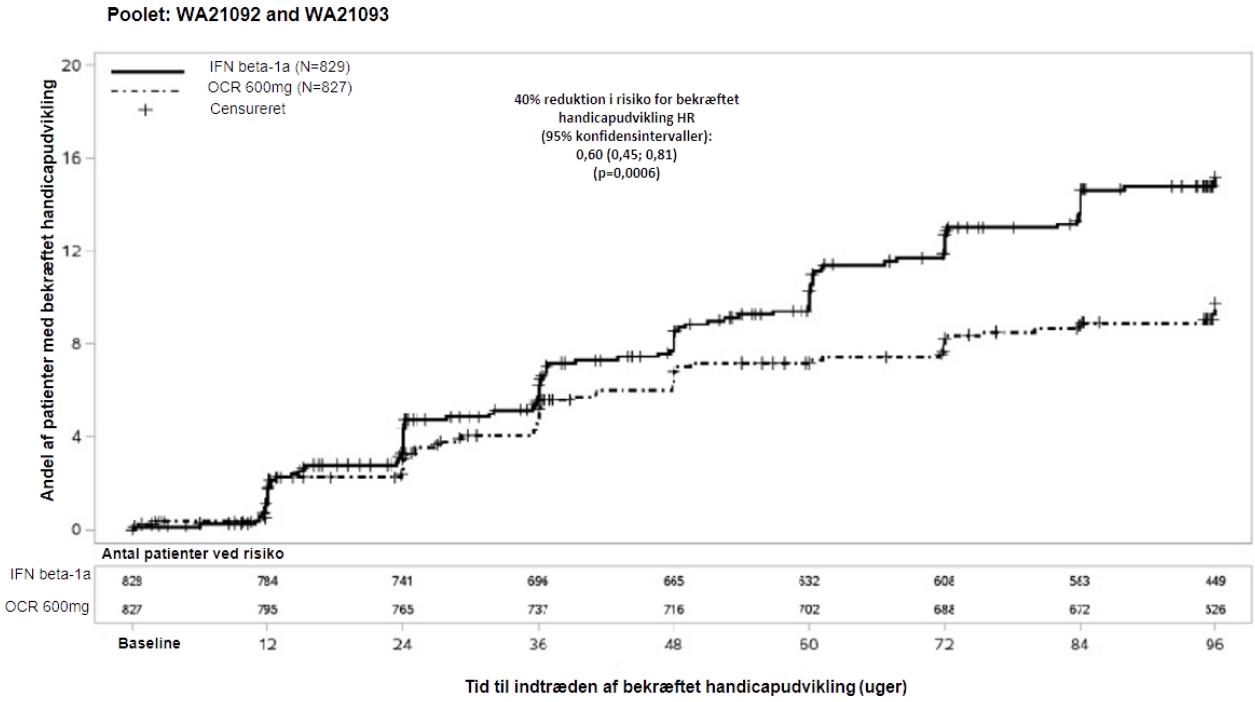
Resultaterne af disse studier viser, at ocrelizumab i betydelig grad reducerer antallet af attakker, sub-klinisk sygdomsaktivitet målt ved MRI samt sygdomsprogression sammenlignet med interferon-beta-1a 44 mikrogram S.C.

Tabel 4 Vigtigste kliniske og MRI-endepunkter fra studie WA21092 og WA21093 (attakvis multipel sclerose)

Endepunkt	Studie 1: WA21092 (OPERA I)		Studie 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrelizumab 600 mg (n=410)	Interferon-beta-1a 44 mikrog (n=411)	Ocrelizumab 600 mg (n=417)	Interferon-beta-1a 44 mikrog (n=418)
Kliniske endepunkter				
Årligt antal attakker (primært endepunkt)[8]	0,156	0,292	0,155	0,290
Relativ reduktion	46% (p<0,0001)		47% (p<0,0001)	
Andel af patienter med 12-ugers bekræftet handicapudvikling (CDP) [3]	9,8% Ocrelizumab vs. 15,2% Interferon-beta-1a			
Risikoreduktion (poolet analyse[1])	40% (p=0,0006)[7]			
Risikoreduktion (individuelle studier[2])	43% (p=0,0139)[7]		37% (p=0,0169)[7]	
Andel af patienter med 24-ugers bekræftet handicapudvikling (CDP) [3]	7,6% Ocrelizumab vs. 12,0% Interferon-beta-1a			
Risikoreduktion (poolet analyse[1])	40% (p=0,0025)[7]			
Risikoreduktion (individuelle studier[2])	43% (p=0,0278)[7]		37% (p=0,0370)[7]	
Andel af patienter med mindst 12-ugers bekræftet forbedret handicapudvikling [4]	20,7% Ocrelizumab vs. 15,6% Interferon-beta-1a			
Relativ stigning (poolet analyse[1])	33% (p=0,0194)			
Relativ stigning (individuelle studier[2])	61% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
Andel af patienter uden attakker ved 96 uger[2]	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
	(p<0,0001)		(p<0,0001)	
Andel af patienter uden tegn på sygdomsaktivitet (NEDA)[5]	48%	29%	48%	25%
Relativ stigning[2]	64% (p<0,0001)		89% (p<0,0001)	
MRI-endepunkter				
Gennemsnitligt antal T1 Gd-opladende læsioner per MRI	0,016	0,286	0,021	0,416
Relativt fald	94% (p<0,0001)		95% (p<0,0001)	
Gennemsnitligt antal nye og/eller forstørrende T2 hyperintense læsioner per MRI	0,323	1,413	0,325	1,904
Relativt fald	77% (p<0,0001)		83% (p<0,0001)	
Procentdel ændring i hjernevolumen fra Uge 24 til uge 96	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Relativt fald i tab af hjernevolumen	22,8% (p=0,0042)[6]		14,9% (p=0,0900)	

[1] Data prospektivt poolede fra Studie 1 og 2.
[2] Ikke-bekræftende p-værdi-analyse; ikke en del af det præspecificerede test-hierarki.
[3] CDP defineret som stigning på ≥1,0 point fra *baseline* EDSS-score for patienter med en *baseline*-score på 5,5 eller derunder eller ≥0,5 hvis *baseline*-scoren er >5,5; Kaplan-Meier-estimater ved uge 96.
[4] Defineret som et fald på ≥1,0 point fra *baseline* EDSS-score for patienter med *baseline* EDSS-score ≥2 og ≤5,5 eller ≥0,5 hvis *baseline*-scoren er >5,5. Patienter med en *baseline*-score <2 blev ikke inkluderet i analysen.
[5] NEDA defineres som ingen protokoldefinerede attakker, 12-ugers CDP og MRI-aktivitet (enten Gd-opladende T1-læsioner eller nye eller forstørrende T2-læsioner) i løbet af hele 96-ugers behandlingsperioden. Eksplorative resultater baseret på hele *Intension To Treat* (ITT)-populationen.
[6] Ikke-bekræftende p-værdi; hierakisk testprocedure fastlagt inden endepunkt nås.
[7] Log-rank-test.
[8] Bekræftet tilbagefald (ledsaget af klinisk relevant ændring i EDSS).

Figur 1 Kaplan-Meier-plot af tid til indtræden af bekræftet handicapudvikling opretholdt i mindst 12 uger, med initial hændelse i form af neurologisk forværring, opstået under den dobbeltblinde behandlingsperiode (poolet WA21092 og WA21093 ITT-population)*



*Præspecificeret poolet analyse af WA21092 og WA21093

Resultaterne af de præspecificerede, poolede analyser af tid til bekræftet invaliditetsprogression opretholdt i mindst 12 uger (40% risikoreduktion for ocrelizumab sammenlignet med interferon-beta-1a (p=0,0006) var i høj grad konsistente med 24-ugers resultaterne (40% risikoreduktion for ocrelizumab sammenlignet med interferon-beta-1a, p=0,0025).

Studierne inkluderede patienter med aktiv sygdom. Disse omfattede både aktive behandlingsnaive patienter og tidligere behandlede med utilstrækkelig respons, defineret ved kliniske eller radiologiske fund. Analyse af patientpopulationer med varierende *baseline*niveauer af sygdomsaktivitet, inklusive aktiv og højaktiv sygdom, viste, at ocrelizumabs effekt på *den årlige attakrate (ARR)* og bekræftet handicapudvikkling ved uge 12 svarede til den overordnede populations sygdomsaktivitet.

Primær progressiv multipel sclerose (PPMS)

Virkning og sikkerhed af ocrelizumab er også evalueret i et randomiseret, dobbeltblændet, placebo-kontrolleret, klinisk studie med patienter med primær progressiv multipel sclerose (Studie WA25046) som var tidligt i deres sygdomsforløb i henhold til de vigtigste inklusionskriterier, dvs. i alderen fra 18 til og med 55 år. EDSS ved screening fra 3,0 til 6,5; sygdomsvarighed på under 10 år fra starten af multipel sclerose-symptomer hos patienter med en EDSS ≤ 5,0 ved screening eller under 15 år hos patienter med en EDSS > 5,0 ved screening. Selv i progressiv multipel sclerose kan sygdomsaktivitet i form af inflammatorisk aktivitet være relateret til radiologiske fund (fx Gd-opladende T1-læsioner og/eller aktive (nye eller forstørrede) T2-læsioner). MRI skal anvendes til at bekræfte inflammatorisk aktivitet hos alle patienter. Patienter over 55 år blev ikke undersøgt. Studiets design og studiepopulationens *baseline*-karakteristika præsenteres i Tabel 5.

Demografi- og *baseline*-karakteristika var velbalancerede på tværs af de to behandlingsgrupper. MRI af kraniet viste radiologiske fund, der var karakteristiske for inflammatorisk aktivitet enten ved Gd-opladende T1-læsioner eller T2-læsioner.

I fase III-studiet med patienter med primær progressiv multipel sclerose fik patienterne 600 mg ocrelizumab hver 6. måned som to infusioner af 300 mg, givet med to ugers mellemrum, gennem hele behandlingsperioden. Infusion af 600 mg i studierne med attakvis multipel sclerose og infusion af 2 x 300 mg i studierne med primær progressiv multipel sclerose viste samme farmakokinetiske/farmakodynamiske profiler. Profilerne for infusionsrelaterede reaktion svarede også til hinanden, uafhængigt af, om 600 mg blev administreret som enkeltdosis infusion eller som 2 x 300 mg infusioner med 2 ugers mellemrum (se pkt. 4.8 og 5.2), men på grund af det øgede antal infusioner i 2 x 300 mg-regimet, var det totale antal infusionsrelaterede reaktioner højere. Det anbefales derfor, efter dosis 1, at administrere 600 mg ocrelizumab i én infusion (se pkt. 4.2) for at reducere det samlede antal infusioner (og tilsvarende eksponering for profylaktisk methylprednisolon og antihistamin) og de relaterede infusionsrelaterede reaktioner.

Tabel 5 Studiedesign, demografiske- og *baseline*-karakteristika for studie WA25046.

Studiets navn	**WA25046 ORATORIO (n=732)**	
Studiedesign		
Studiepopulation	Patienter med primær progressiv multipel sclerose	
Studiet varighed	Hændelsesdrevet (*mindst 120 uger og 253 bekræftede hændelser af handicapudvikling)* *(Median for opfølgning: Ocrelizumab 3,0 år; placebo 2,8 år*	
Sygdomshistorie ved screening	Alder 18-55 år, EDSS på 3,0 til 6,5	
Behandlingsgrupper	Gruppe A: Ocrelizumab 600 mg Gruppe B: Placebo, Randomiseret i forholdet 2:1	
***Baseline*-karakteristika**	Ocrelizumab 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Gennemsnitsalder (år)	44,7	44,4
Aldersfordeling (år) ved inklusion	20 - 56	18 - 56
Kønsfordeling (% mænd/% kvinder)	51,4/48,6	49,2/50,8
Gennemsnitlig/median varighed af sygdom siden siden diagnose af primær progressiv multipel sclerose (år)	2,9/1,6	2,8/1,3
Gennemsnitlig EDSS	4,7	4,7

De vigtigste effektresultater, kliniske og MRI, præsenteres i Tabel 6 og Figur 2.

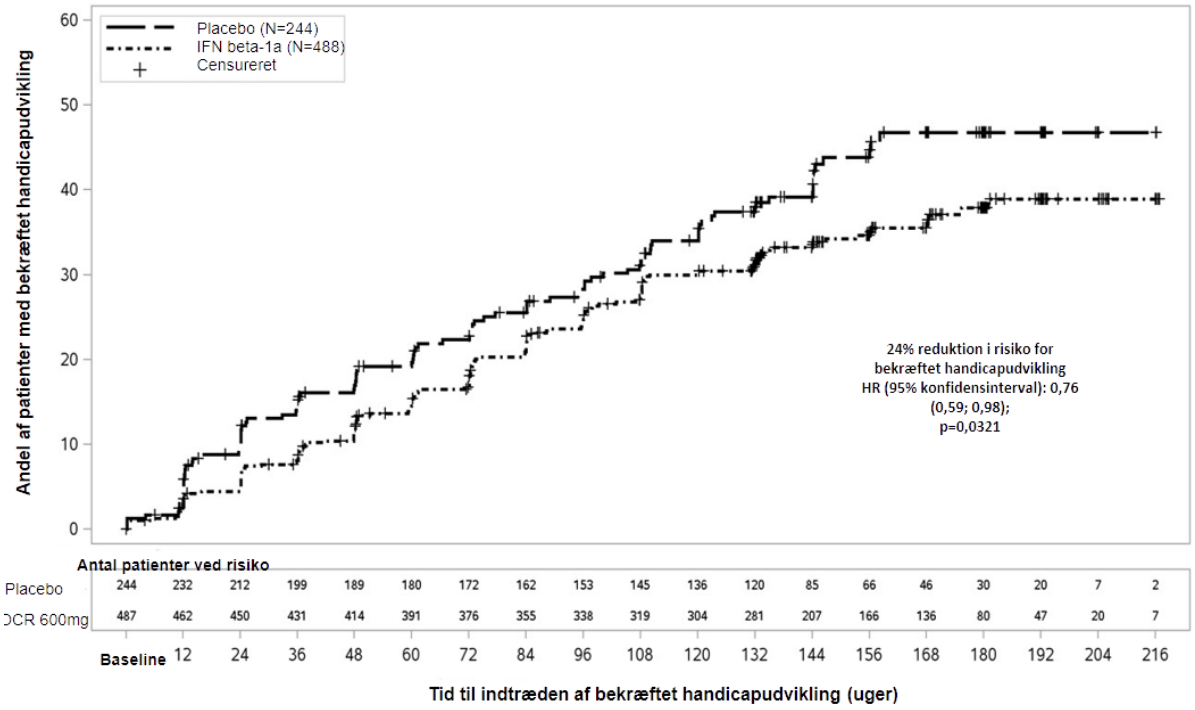
Resultaterne af dette studie viser, at ocrelizumab i betydelig grad forsinker sygdomsprogression og reducerer forringelse af ganghastighed sammenlignet med placebo.

Tabel 6 Kliniske og MRI vigtigste-endepunkter fra studie WA25046 (primær progressiv multipel sclerose)

	Studie 3	
	WA25046 (ORATORIO)	
Endepunkter	Ocrelizumab 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Kliniske endepunkter		
Vigtige effekt-endepunkt Andel af patienter med 12 ugers bekræftet handicapudvikling[1] (primært endepunkt)	30,2%	34,0%
Risikoreduktion	24% (p=0,0321)	
Andel af patienter med 24 ugers bekræftet invaliditetsprogression[1]	28,3%	32,7%
Risikoreduktion	25% (p=0,0365)	
Procentdel ændring i ganghastighed, 25 fod målt på tid, fra *baseline* til Uge 120	38,9	55,1
Relativ reduktion i progression af ganghastighed	29,4% (p=0,0404)	
MRI-endepunkter		
Procentdel ændring i T2 hyperintenst læsionsvolumen, fra *baseline* til Uge 120	-3,4	7,4
	(p<0,0001)	
Procentuel ændring i hjernevolumen fra Uge 24-120	-0,902	-1,093
Relativ reduktion i hastighed af tab af hjernevolumen	17,5% (p=0,0206)	

[1] Defineret som stigning på ≥1,0 point fra *baseline* EDSS-score for patienter med en *baseline*-score på 5,5 eller derunder eller ≥0,5 hvis *baseline*-scoren er >5,5; Kaplan-Meier-estimater ved uge 120**.**

Figur 2: Kaplan-Meier-plot over tid til indtræden af bekræftet handicapudvikling opretholdt i mindst 12 uger med initial hændelse i form af neurologisk forværring opstået, under den dobbeltblinde behandlingsperiode (WA25046 ITT-population)*



*Alle patienter i denne analyse havde mindst 120 ugers opfølgning. Den primære analyse er baseret på alle opsamlede hændelser.

Præspecificeret subgruppeanalyse, som ikke har nok styrke, af det primære endepunkt antyder, at patienter, der er yngre (≤ 45 år) eller med Gd-opladende T1-læsioner ved *baseline*, får en større fordel af behandlingen (*Hazard ratio* 0,64 [0,45, 0, 92]), end patienter, der er ældre (> 45 år) eller uden Gd-opladende T1-læsioner (*Hazard ratio* 0,88 [0,62, 1,26]). Med Gd-opladende T1-læsioner ved *baseline*: (*Hazard ratio* 0,65 [0,40-1,06]), uden Gd-opladendende T1-læsioner ved *baseline*: (*Hazard ratio* 0,84 [0,62-1,13]).

Desuden antyder *post-hoc*-analyser, at der er en bedre behandlingseffekt for yngre patienter med Gd-opladende T1-læsioner ved *baseline* ≤ 45 år: (*Hazard ratio* 0,52 [0,27-1,00]); ≤ 46 år (medianalder i WA25046 studiet); (*Hazard ratio* 0,48 [0,25-0,92]); <51 år: (*Hazard ratio* 0,53 [0,31-0,89]).

Post-hoc-analyser blev udført i den forlængede kontrollerede periode (ECP), som inkluderer dobbeltblindet behandling og ca. 9 måneders yderligere kontrolleret opfølgning, inden patienterne fortsatte i den åbne forlængelsesperiode (OLE) eller indtil tilbagetrækning fra studiebehandlingen. Andelen af patienter med 24-ugers bekræftet handicapudvikling med en EDSS ≥ 7,0 (24-ugers CDP med en EDSS ≥ 7,0, tiden til kørestol) var 9,1 % i placebogruppen sammenlignet med 4,8 % i ocrelizumab-gruppen i uge 144, hvilket resulterede i en 47 % risikoreduktion af tiden til kørestol (*Hazard ratio* 0,53 [0,31-0,92]) under ECP. Da disse resultater var eksplorative og inkluderede data efter afblinding, bør resultaterne fortolkes med forsigtighed.

Kortere infusion substudie

Sikkerheden ved den kortere (2 timers) ocrelizumab-infusion blev evalueret i et prospektivt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret, parallel-arm substudie til studie MA30143 (Ensemble) hos patienter med recidiverende-remitterende multipel sklerose, der ikke tidligere havde fået sygdomsmodificerende behandling. Den første dosis blev administreret som to 300 mg infusioner (600 mg i alt) adskilt med 14 dage. Patienter blev randomiseret fra deres anden dosis og fremover (dosis 2 til 6) i forholdet 1:1 til enten den konventionelle infusionsgruppe med ocrelizumab givet over cirka 3,5 timer hver 24. uge, eller den kortere infusionsgruppe med ocrelizumab givet over cirka 2 timer hver 24. uge. Randomiseringen blev stratificeret efter region og den dosis, hvorved patienter blev randomiseret.

Det primære endepunkt var andelen af patienter med infusionsrelaterede reaktioner der opstod under eller inden for 24 timer efter den første randomiserede infusion. Den primære analyse blev udført, efter 580 patienter var blevet randomiseret. Andelen af patienter med infusionsrelaterede reaktioner, der opstod under eller inden for 24 timer efter den første randomiserede infusion, var 24,6% i den kortere infusion sammenlignet med 23,1% i den konventionelle infusionsgruppe. Den stratificerede gruppeforskel var sammenlignelig. Generelt var størstedelen af infusionsrelaterede reaktioner, i alle randomiserede doser, milde eller moderate, og kun to infusionsrelaterede reaktioner var af svær grad i intensitet, med én svær infusionsrelateret reaktion i hver gruppe. Der var ingen livstruende, dødelige eller alvorlige infusionsrelaterede reaktioner.

Immunogenicitet

Patienterne i multipel sclerose-studierne (WA21092, WA21093 og WA25046) blev på flere tidspunkter (ved *baseline* samt hver 6. måned efter behandling igennem hele studiet) testet for anti-lægemiddel antistoffer. 12 ud af 1311 (~1%) ocrelizumab-behandlede patienter blev testet positive for behandlingsudløst anti-lægemiddel antistoffer; ud af disse blev to patienter testet positive for neutraliserende antistoffer. Betydningen af behandlingsudløste anti-lægemiddel antistoffer for sikkerheden og virkningen kan, på grund af den lave incidens af anti-lægemiddel-antistoffer i forbindelse med ocrelizumab, ikke vurderes.

Immuniseringer

I et randomiseret åbent studie hos patienter med attakvis multipel sclerose (n = 102) var den procentvise andel af patienter med et positivt respons på stivkrampevaccine 8 uger efter vaccinationen på 23,9 % i gruppen behandlet med ocrelizumab sammenlignet med 54,5 % i kontrolgruppen (ingen sygdomsmodificerende behandling bortset fra interferon-beta). Det geometriske gennnemsnit af anti-tetanus toxoid-specifikke antistof-titer ved uge 8 var på henholdsvis 3,74 og 9,81 IE/ml. Positivt respons på ≥ 5 serotyper hos 23-valent pneumokok polysakkaridvaccine (23-PPV) ved 4 uger efter vaccination var på 71,6 % i gruppen behandlet med ocrelizumab og 100 % i kontrolgruppen. Hos patienter behandlet med ocrelizumab øgede en booster vaccine (13-valent pneumokok konjugeret vaccine, 13-PCV) givet 4 uger efter indgivelse af en 23-valent pneumokok polysakkaridvaccine (23-PPV) ikke mærkbart responset på 12 serotyper sammenlignet med 23-valent pneumokok polysakkaridvaccine (23-PPV) alene. Den procentvise andel af patienter med serum-beskyttende titer mod fem influenzastammer varierede henholdsvis fra 20,0 – 60,0 % og fra 16,7 – 43,8 % før vaccination. Ved 4 uger efter vaccination varierede det fra henholdsvis 55,6 – 80,0 % hos patienter behandlet med ocrelizumab og fra 75,0 – 97,0 % hos kontrolgruppen. Se pkt. 4.4 og 4.5.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtselsen til at fremlægge resultaterne af studier med Ocrevus med en eller fleresubgrupper af den pædiatriske population med multipel sclerose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ocrelizumabs farmakokinetik i multipel sclerose-studierne er beskrevet ved en 2-kompartmental model med tidsafhængig clearance og med farmakokinetiske parametre typiske for et IgG1 monoklonalt antistof.

Den overordnede eksponering (AUC over doseringsintervallet på 24 uger) var identisk for 2 x 300 mg i primær progressiv multipel sclerose-studiet og 1 x 600 mg i attakvis multipel sclerose-studierne, hvilket var forventeligt idet de administrerede doser var identiske. Arealet under kurven (AUCτ) efter 4. dosis af 600 mg ocrelizumab var 3510 µg/ml•dag, og den gennemsnitlige maksimale koncentration var 212 µg/ml i attakvis multipel sclerose-studierne (600 mg infusion) og 141 µg/ml i primær progressiv multipel sclerose-studiet (300 mg infusioner).

Absorption

Ocrelizumab administreres som intravenøs infusion. Der er ikke gennemført studier med andre administrationsveje.

Fordeling

Det populations farmakokinetiske estimat af det centrale fordelingsvolumen var 2,78 l. Perifert fordelingsvolumen og inter-kompartmental clearance vurderes at være 2,68 l og 0,294 l/dag.

Biotransformation

Metaboliseringen af ocrelizumab er ikke direkte undersøgt, da antistoffer principielt cleares ved katabolisme (dvs. nedbrydning til peptider og aminosyrer).

Elimination

Konstant clearance vurderes at være 0,17 l/dag, og initial tidsafhængig clearance at være 0,0489 l/dag, hvilket var faldende med en halveringstid på 33 uger. Den terminale elimination halveringstid for ocrelizumab var 26 dage.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Der er ikke gennemført studier med henblik på at undersøge farmakokinetikken af ocrelizumab hos børn og unge under 18 år.

Ældre

Der er ingen dedikerede farmakokinetiske studier af ocrelizumab hos patienter i aldersgruppen ≥55 år på grund af begrænset klinisk erfaring (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke gennemført formelle farmakokinetiske studier. Der har været inkluderet patienter med let nedsat nyrefunktion i de kliniske studier, og der blev ikke set ændringer i ocrelizumabs farmakokinetik hos disse patienter. Der foreligger ingen farmakokinetisk information vedrørende patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke gennemført formelle farmakokinetiske studier. Der har været inkluderet patienter med let nedsat leverfunktion i de kliniske studier, og der blev ikke set ændringer i Ocrevus' farmakokinetik hos disse patienter. Der foreligger ingen farmakokinetisk information vedrørende patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Der er ikke gennemført carcinogenicitets- eller mutagenicitetsstudier med ocrelizumab.

I to præ- og post-natale udviklingsstudier med cynomolgusaber var administration af ocrelizumab fra gestationsdag 20 til fødsel som minimum, forbundet med glomerulopati, lymfoid follikeldannelse i knoglemarven, lymfoplasmacytisk nyreinflammation og nedsat testikelvægt hos afkommet. De administrerede maternelle doser i disse studier medførte gennemsnitlige maksimale serumkoncentrationer der var 4,5 til 21 gange højere end de, der forventes i klinisk brug.

Der har været fem tilfælde af neonatale dødsfald, ét, der blev tilskrevet svaghed i forbindelse med præmatur fødsel ledsaget af opportunistisk bakteriel infektion og ét, der blev tilskrevet en infektiøs meningoenfalitis omfattende den neonatales cerebellum og et mødrende ophav med aktiv bakteriel infektion (mastitis) og tre med evidens for gulsot og leverskade, med en mistænkt viral ætiologi, muligvis polyomavirus. Forløbet af disse fem bekræftede eller formodede infektioner kunne potentielt være påvirket af lavt B-celle-niveau. Nyfødt afkom af hunner eksponeret for ocrelizumab er observeret at have lavt B-celle-niveau i den post-natale fase.

Der er påvist målbare niveauer af ocrelizumab i mælken (ca. 0,2% af steady-state niveauet igennem serum) i dieperioden.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumacetattrihydrat (E 262)
Iseddikesyre
Trehalosedihydrat
Polysorbat 20 (E 432)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Der er ikke observeret uforligelighed mellem dette lægemiddel og polyvinylchlorid (PVC)- eller polyolefin (PO)-poser og intravenøse administrationsæt.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

<u>Uåbnet hætteglas</u>

2 år

Fortyndet opløsning til intravenøs infusion

Der er påvist kemisk og fysisk holdbarhed i 24 timer ved 2-8°C og efterfølgende i 8 timer ved stuetemperatur.

Af mikrobiologiske hensyn skal den tilberedte infusion anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, påhviler ansvaret for opbevaringstid og –forhold brugeren og bør ikke overskride 24 timer ved 2-8°C eller efterfølgende i 8 timer ved stuetemperatur, med mindre fortyndingen foretages under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Hvis en intravenøs infusion ikke gennemføres samme dag, skal overskydende opløsning smides ud.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke fryses.

Opbevar hætteglas i kartonen for at beskytte mod lys.

For opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 ml koncentrat i hætteglas (farveløse Type I glas).
Pakninger med 1 eller 2 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Vejledning i fortynding

Lægemidlet skal forberedes af sundhedsfagligt personale ved brug af aseptisk teknik. Hætteglasset må ikke rystes. En steril nål og sprøjte skal bruges til at forberede den fortyndede infusionsopløsning.

Produktet er beregnet til éngangsbrug.

Brug ikke koncentratet, hvis den er misfarvet, eller hvis koncentratet indeholder fremmede partikler (se pkt. 3).

Lægemidlet skal fortyndes inden administration. Opløsninger til intravenøs administration forberedes ved at fortynde koncentratet i en infusionpose indeholdende isotonisk natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning til injektion (300 mg/250 ml eller 600 mg/500 ml) til en endelig koncentration af ocrelizumab på ca. 1,2 mg/ml.

Den fortyndede infusionsopløsning skal administreres med infusionssæt med 0,2 eller 0,22 mikrometer in-line-filter.

Inden den intravenøse infusion påbegyndes, bør indholdet af infusionsposen opnå stuetemperatur.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 8. januar 2018
Dato for seneste fornyelse: 21. september 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

BILAG II

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLER AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
USA

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ocrevus 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Ocrelizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 300 mg ocrelizumab i 10 ml (30 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumacetattrihydrat
Iseddikesyre
Trehalosedihydrat
Polysorbat 20
Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
300 mg/10 ml
1 hætteglas
2 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Til intravenøst brug efter fortynding
Hætteglasset må ikke rystes

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke fryses
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys
Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1231/001 pakning med 1 hætteglas
EU/1/17/1231/002 pakning med 2 hætteglas

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Begrundelse for ikke at inkludere brailleskrift er accepteret.

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Ocrevus 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
ocrelizumab
Intravenøst efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

300 mg/10 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Ocrevus 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

ocrelizumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Ocrevus
3. Sådan skal du bruge Ocrevus
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Ocrevus?

Ocrevus indeholder det aktive middel ocrelizumab. Det er en type protein, der kaldes monoklonalt antistof. Antistoffer virker ved at binde sig til bestemte celler inde i kroppen.

Hvad anvendes Ocrevus til?

Ocrevus anvendes til at behandle voksne med:
- Attakvis multipel sclerose (RMS)
- Tidlig primær progressiv multipel sclerose (PPMS)

Hvad er multipel sclerose

Multipel sclerose påvirker centralnervesystemet, særligt nerverne i hjernen og rygmarven. Når man har multipel sclerose, virker immunsystemet (kroppens forsvarssystem) forkert og angriber det beskyttende lag (myelinskede) rundt om nervecellerne og skaber inflammation. Nedbrydning af myelinskeden forhindrer nerverne i at virke normalt.

Symptomerne på multipel sclerose afhænger af hvilken del af centralnervesystemet, der er ramt, og det kan inkludere problemer med at gå og med balancen, svaghed, følelsesløshed, dobbeltsyn og sløret syn, dårlig koordinationsevne og blæreproblemer.

- **I attakvis multipel sclerose** har patienten tilbagevendende anfald af symptomer (attakker). Symptomerne kan komme pludseligt, inden for få timer eller langsommere over flere dage. Symptomerne forsvinder eller forbedres mellem attakkerne men skaderne kan ophobe sig og medføre blivende handicap.

- **I primær progressiv multipel sclerose** fortsætter symptomernegenerelt med at forværres fra starten af sygdommen.

Hvordan virker Ocrevus?

Ocrevus binder sig til specifikke B-celler, som er en type hvide blodlegemer, som er en del af immpunsystemet og som spiller en rolle i multipel sclerose. Ocrevus er målrettet mod og fjerner disse specifikke B-celler. Dette mindsker risikoen for inflammation og beskadigelse af myelinskeden og mindsker dermed risikoen for et attak og forsinker udviklingen af sygdommen.

- **Ved attakvis multipel sclerose (RMS)** hjælper Ocrevus med at reducere antallet af attakker betydeligt og bremser betydeligt udviklingen af sygdommen. Ocrevus øger også i betydelig grad chancen for, at patienterne ikke oplever tegn på sygdom (hjernelæsioner, attakker og forværring i handicapudviklingen).

- **Ved primær progressiv multipel sclerose (PPMS)** forsinker Ocrevus sygdommens udvikling og mindsker forværring af ganghastigheden.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Ocrevus

Du må ikke få Ocrevus:

- hvis du er allergisk over for ocrelizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i pkt. 6).
- hvis du i øjeblikket har en infektion.
- hvis du har fået at vide, at du har alvorlige problemer med dit immunsystem.
- hvis du har kræft.

Hvis du er usikker, skal du kontakte lægen inden du får Ocrevus.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får Ocrevus, hvis ét eller flere af følgende punkter gælder for dig. Lægen kan beslutte at udskyde din behandling med Ocrevus eller, ikke at behandle dig med Ocrevus, hvis:

- du har en **infektion**. Lægen vil da udskyde behandling med Ocrevus indtil infektionen er væk.
- du har haft **hepatitis B** eller er bærer af hepatitis B-virus. Det er fordi lægemidler som Ocrevus kan aktivere hepatitis B-virus og give alvorlige leverproblemer. Inden du behandles med Ocrevus, vil lægen derfor kontrollere, om du er i risiko for hepatitis B-infektion. Patienter, der har har haft hepatitis B, eller er bærere af hepatitis B-virus, vil få taget en blodprøve og vil blive overvåget af lægen for tegn på hepatitis B-infektion.
- du har en **kræftsygdom** eller tidligere har haft kræft. Lægen kan beslutte at udskyde behandlingen med Ocrevus.

Virkning på immunsystemet:

- **Sygedomme, som påvirker dit immunsystem:** hvis du har en anden sygdom, som påvirker immunsystemet. Du kan muligvis ikke få Ocrevus.
- **Lægemidler, som påvirker dit immunsystem:** hvis du tager, har tidligere taget eller planlægger at tage, medicin der påvirker immunsystemet, fx kemoterapi, immunsupprimerende midler eller anden medicin til behandling af multipel sclerose. Lægen kan beslutte at udskyde din behandling med Ocrevus eller vælge at bede dig om at holde op med at tage den anden medicin inden du starter behandling med Ocrevus. Se nedenunder i afsnittet "Brug af anden medicin sammen med Ocrevus" for mere information.

Infusionsrelaterede reaktioner

- De mest almindelige bivirkninger ved behandling med Ocrevus er infusionsrelaterede reaktioner.
- **Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du har en infusionsrelateret reaktion** (se pkt. 4 for liste over reaktioner i forbindelse med infusionen). Infusionsrelaterede reaktioner kan opstå under infusionen og i op til 24 timer efter infusionen.
- For at mindske risikoen for infusionsrelaterede reaktioner, vil lægen muligvis give dig anden medicin før hver infusion med Ocrevus (se pkt. 3), og du vil blive overvåget tæt under infusionen og i mindst én time efter infusionen er afsluttet.

Infektioner

- Tal med din læge, før du får Ocrevus, hvis du tror, du har en infektion. Din læge vil vente, indtil infektionen er afhjulpet, før han giver dig Ocrevus.
- Risikoen for at få en infektion øges, når du får Ocrevus. Det er fordi de immunceller, som Ocrevus er rettet mod også hjælper med at bekæmpe infektioner.
- Inden du begynder behandling med Ocrevus og inden de efterfølgende infusioner, kan din læge bede dig om at få taget en blodprøve til at kontrollere dit immunsystem, fordi infektioner kan forekomme oftere i tilfælde af alvorlige problemer med dit immunsystem.
- Hvis du bliver behandlet med Ocrevus til primær progressiv multipel sklerose, og du har synkebesvær, kan Ocrevus øge risikoen for alvorlig lungebetændelse.
- **Kontakt straks lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever ét eller flere af nedenstående tegn på infektion under eller efter behandling med Ocrevus:**
  - feber eller kulderystelser
  - hoste, der ikke forsvinder
  - herpes (forkølelsessår, helvedesild eller sår på kønsdelene).
- **Kontakt straks lægen eller sygeplejersken, hvis du føler, at din multipel sclerose forværres eller hvis du oplever nye symptomer**. Det er vigtigt på grund af den meget sjældne og livstruende hjerneinfektion, progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som kan give symptomer, der minder om multipel sclerose-symptomer. Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) kan forekomme hos patienter behandlet med Ocrevus.
  Fortæl din partner eller hjælper at du er i behandling med Ocrevus. Måske opdager de symptomer på progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), du ikke selv opdager, fx hukommelsestab, koncentrationsbesvær, gangbesvær, nedsat syn, at du taler på en anden måde, som din læge måske skal undersøge.

Vaccinationer

- Fortæl det til lægen, hvis du fornylig er blevet vaccineret eller hvis du snart skal vaccineres.
- Du må ikke blive vaccineret med levende eller svækkede levende vacciner (fx mod tuberkulose eller gul feber), mens du er i behandling med Ocrevus.
- Lægen vil måske anbefale dig at blive vaccineret for influenza.
- Lægen vil undersøge om du har brug for at blive vaccineret, inden du starter behandling med Ocrevus. Alle nødvendige vacciner skal være givet mindst 6 uger før behandling med Ocrevus starter.

Børn og unge

Ocrevus er ikke beregnet til brug hos børn og unge under 18 år, da effekt og sikkerhed ikke er undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Ocrevus

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det er særligt vigtigt, at du fortæller lægen hvis:

- du tidligere har taget, aktuelt tager eller planlægger at tage **medicin der påvirker immunsystemet** – fx kemoterapi, immunsupprimerende midler eller anden medicin mod multipel sclerose. Den samlede virkning af den anden medicin og Ocrevus kan være for skadelig for immunsystemet. Lægen kan beslutte at udskyde din behandling med Ocrevus eller bede dig om at holde op med at tage den anden medicin, inden du starter behandling med Ocrevus.
- du får **medicin mod forhøjet blodtryk**. Det er fordi Ocrevus kan sænke blodtrykket. Lægen kan bede dig om at holde pause med at tage din blodtrykssænkende medicin i 12 timer inden hver Ocrevus-infusion.

Hvis ét eller flere af ovenstående punkter gælder for dig (eller du ikke er sikker), skal du kontakte lægen, inden du får Ocrevus.

Graviditet

- Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du tager dettte lægemiddel. Det er vigtigt, fordi Ocrevus kan optages i moderkagen og måske påvirke barnet.
- Du må ikke få Ocrevus, hvis du er gravid, med mindre du har aftalt det med lægen. Lægen beslutter om den gavn du har af Ocrevus opvejer risikoen for barnet.
- Tal med lægen før vaccination af dit spædbarn.

Prævention for kvinder

Kvinder, der kan blive gravide, skal du bruge prævention:
- under behandling med Ocrevus og
- i 12 måneder efter sidste infusion med Ocrevus.

Amning

Du må ikke amme, mens du er i behandling med Ocrevus, fordi Ocrevus muligvis udskilles i modermælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det vides ikke med sikkerhed, om Ocrevus påvirker din evne til at føre motorkøretøj eller bruge maskiner.

Lægen vil vurdere om du er i stand til at føre motorkøretøj eller bruge maskiner sikkert.

Ocrevus indeholder natrium

Ocrevus indeholder mindre end 1 mmol **natrium** (23 mg) per dosis. Dette betyder, at det nærmest er ‘natriumfrit’.

3. Sådan skal du bruge Ocrevus

Ocrevus vil blive givet til dig af en læge eller sygeplejerske, der har erfaring med brugen af denne behandling. De vil følge dig tæt, mens du får denne medicin. Dette er i tilfælde af, at du får nogle bivirkninger. Du vil altid få Ocrevus som drop (intravenøs infusion).

Medicin du skal tage inden du får Ocrevus

Inden du får Ocrevus, vil du få anden medicin, der skal forebygge eller mindske risikoen for bivirkninger, bl.a. infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 2 og 4 for information om infustionsrelaterede reaktioner).

Inden hver infusion vil du derfor få kortikosteroid og antihistamin, og muligvis medicin til at reducere feber.

Størrelsen af dosis af Ocrevus og hvor ofte den skal gives

Du vil få i alt 600 mg Ocrevus hver 6. måned.

- Den første 600 mg dose Ocrevus gives som 2 separate infusioner (300 mg hver), med 2 ugers mellemrum. Hver infusion vil tage ca. 2 timer og 30 minutter.
- Efterfølgende doser af Ocrevus gives som en enkelt infusion af 600 mg. Afhængig af hastigheden af den efterfølgende infusion vil hver infusion enten tage ca. 3 timer og 30 minutter eller 2 timer.

Sådan gives Ocrevus

- Ocrevus gives af en læge eller sygeplejerske. Det gives som en infusion i en vene (intravenøs infusion eller IV infusion).
- Du vil blive fulgt tæt mens du får Ocrevus og i mindst 1 time efter infusionen er færdig. Det er for at holde øje med, om du får nogle bivirkninger, fx infusionsrelaterede reaktioner. Infusionen kan gives langsommere, midlertidigt afbrydes eller afbrydes helt, hvis du får en infusionsrelateret reaktion, afhængigt af hvor alvorlig den er (se pkt. 2 og 4 for information om infusionsrelaterede reaktioner).

Hvis du springer en Ocrevus-infusion over

- Hvis du springer en Ocrevus-infusion over, skal du så hurtigt som muligt aftale med lægen hvornår du kan få den. Du skal ikke vente til næste planlagte infusion.
- For at få fuldt udbytte af Ocrevus, er det vigtigt, at du får alle infusioner til tiden.

Hvis du holder op med at bruge Ocrevus

- Det er vigtigt, at du fortsætter behandlingen så længe du og lægen har besluttet, at du har gavn af den.
- Nogle bivirkninger kan være relateret til at have lavt antal B-celler. Når du holder op med at få Ocrevus, kan du stadig opleve bivirkninger, indtil dine B-celler vender tilbage til det normale niveau. B-cellerne i blodet vil gradvist stige til det normale niveau. Det kan tage fra 6 måneder til 2½ år, og i sjældne tilfælde op til flere år.
- Inden du får anden medicin, skal du fortælle lægen hvornår du sidst fik en Ocrevus-infusion.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger er indberettet efter brug af Ocrevus:

<u>Alvorlige bivirkninger:</u>

Infusionsrelaterede reaktioner

- De mest almindelige bivirkninger ved behandling med Ocrevus er infusionsrelatede reaktioner (meget almindelig: opleves af mere end 1 ud af 10 patienter). I de fleste tilfælde er reaktionerne milde, men der kan forekomme alvorlige reaktioner.
- **Kontakt straks lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever symptomer på en infusionrelateret reaktion, under infusionen eller op til 24 timer efter infusionen.**
  Symptomer kan blandt andet være:
  - kløende hud
  - udslæt
  - nældefeber
  - rødme af huden
  - irritation eller smerter i halsen
  - åndenød
  - hævelse af halsen
  - rødmen af ansigtet
  - lavt blodtryk
  - feber
  - træthedsfornemmelse
  - hovedpine
  - svimmelhed
  - føle sig syg (kvalme)
  - hjertebanken
- Hvis du får en infusionsrelateret reaktion, vil du få medicin for at behandle den; måske vil lægen skrue ned for hastigheden eller stoppe infusionen helt. Når reaktionen er stoppet, kan infusionen måske startes igen. Hvis reaktionen på infusionen er livstruende, vil lægen stoppe behandlingen med Ocrevus permanent.

Infektioner

- Din risiko for at få infektioner stiger, når du får Ocrevus.
- Følgende infektioner er set hos patienter behandlet med Ocrevus for multipel sclerose.
  - **Meget almindelig** (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter)
    - øm hals og løbende næse (infektion i øvre luftveje)
    - influenza
  - **Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)
    - bihulebetændelse
    - bronkitis
    - herpes (forkølelsessår eller helvedesild)
    - infektion i mave og tarm (gastroenteritis)
    - luftvejsinfektion
    - virusinfektion
    - hudinfektion (cellulitis)

Nogle af dem kan være alvorlige.

- **Kontakt straks lægen eller sygeplejersken, hvis du opdager ét eller flere af følgende tegn på infektion:**

  - feber eller kulderystelser
  - hoste som ikke går over
  - herpes (forkølelssår, helvedsild eller sår på kønsdelene)

Andre bivirkninger:

Meget almindelig (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter)
- fald i bestemte proteiner i blodet (immunglobuliner), som beskytter mod infektion

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)
- flåd fra øjet samt kløe, rødme og hævelse (øjenbetændelse)
- hoste
- ophobning af tykt slim i næsen, halsen eller brystet
- lave antal af en bestemt type hvide blodlegemer (neutropeni)

Ikke kendt (det vides ikke hvor ofte disse bivirkniger forekommer)
- en reduktion i antallet af hvide blodlegemer, denne reduktion kan være forsinket

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Ocrevus opbevares af sundhedspersonalet på hospitalet under følgende forhold:
- Dette lægemiddel skal opbevares utilgængeligt for børn.
- Dette lægemiddel skal ikke bruges efter den udløbsdato, der står på pakningen og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel skal opbevares i køleskab (2ºC-8ºC). Det må ikke fryses. Hætteglassene skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ocrevus skal fortyndes inden du får det. Fortyndingen vil blive foretaget af sundhedspersonalet. Det anbefales, at produktet anvendes straks efter fortynding. Hvis det ikke anvendes straks, er sundhedspersonalet ansvarlig for, at opbevaringstid og -forhold overholdes. Det bør normalt ikke overskride 24 timer ved 2°C-8°C og efterfølgende op til 8 timer ved stuetemperatur.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller toilettet. Disse foranstaltninger vil bidrage til at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ocrevus indeholder:

- Aktivt stof: ocrelizumab. Hvert hætteglas indeholder 300 mg ocrelizumab i 10 ml ved en koncentration på 30 mg/ml.

- Øvrige indholdsstoffer: natriumacetat trihydrat (se pkt. 2 'Ocrevus indeholder natrium'), iseddikesyre, trehalose dihydrat, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

- Ocrevus er en klar til let opaliserende og farveløs til lysebrun opløsning.
- leveres som koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
- fås i pakker med 1 eller 2 hætteglas (hætteglas med 10 ml koncentrat). Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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 47 22 333

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner:

Læs produktresumé for yderligere information.

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Dosering

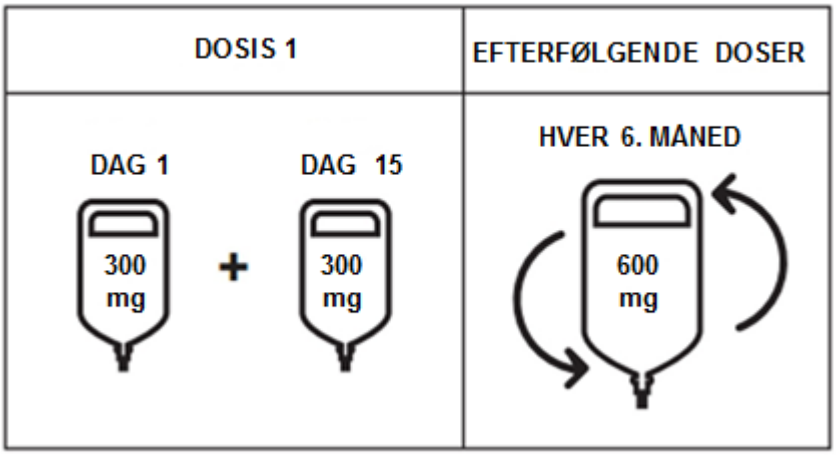
- Første dosis

Den første dosis på 600 mg administreres som to, separate intravenøse infusioner; først som en infusion á 300 mg efterfulgt, 2 uger senere, af endnu en infusion á 300 mg.

- Efterfølgende doser

Efterfølgende doser af ocrelizumab administreres derefter som én intravenøs infusion á 600 mg hver 6. måned (se Tabel 1). Den første efterfølgende dosis på 600 mg skal administreres seks måneder efter første infusion af første dosis. Der skal gå mindst 5 måneder mellem hver dosis ocrelizumab.

Figur 1: Dosis og doseringsskema for Ocrevus



Håndtering af infusionsrelaterede reaktioner inden infusion

- Behandlingen bør påbegyndes og superviseres af erfarent sundhedspersonale med adgang til relevant medicinsk understøttende behandling af svære reaktioner, fx alvorlige infusionsrelaterede reaktioner, overfølsomhedsreaktioner og/eller anafylaktiske reaktioner.

- Præmedicinering for infusionsrelaterede reaktioner

  Følgende to slags præmedicinering skal gives inden hver ocrelizumab-infusion med henblik på at reducere hyppighed og sværhedsgrad af infusionsrelaterede reaktioner:
  - 100 mg intravenøs methylprednisolon (eller tilsvarende) ca. 30 minutter inden hver ocrelizumab-infusion
  - antihistamin ca. 30-60 minutter inden hver ocrelizumab-infusion

  Derudover kan præmedicinering med antipyretisk middel (fx paracetamol) overvejes ca. 30-60 minutter inden hver infusion.

- Der kan, som symptom på infusionsrelaterede reaktioner, opstå hypotension under ocrelizumab-infusioner. Det bør derfor overvejes at stoppe antihypertensiv behandling i 12 timer inden samt under hver Ocrevus-infusion. Patienter med kongestivt hjertesvigt i anamnesen (New York Heart Association III & IV) er ikke undersøgt.

Vejledning til fortynding

- Produktet skal forberedes af sundhedsfagligt personale ved brug af aseptisk teknik. Hætteglasset må ikke rystes. En steril nål og sprøjte skal bruges til at forberede den fortyndede infusionsopløsning.
- Produktet er kun beregnet til éngangsbrug.
- Koncentratet kan indeholde små, transparente og/eller reflekterende partikler, der kan øge farvespillet. Brug ikke koncentratet, hvis den er misfarvet eller indeholder fremmede partikler.
- Lægemidlet skal fortyndes inden administration. Opløsninger til intravenøs administration forberedes ved at fortynde koncentratet i en infusionpose indeholdende isotonisk natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning til injektion (300 mg/250 ml eller 600 mg/500 ml) til en endelig koncentration af ocrelizumab på ca. 1,2 mg/ml.
- Den fortyndede infusionsopløsning skal administreres med infusionssæt med 0,2 eller 0,22 mikrometer in-line-filter.
- Inden den intravenøse infusion påbegyndes, skal indholdet af infusionsposen opnå stuetemperatur for at undgå en infusionsreaktion, der kan forekomme hvis opløsningen administreres ved lave temperaturer.

Administration

- Efter fortynding administreres behandlingen som intravenøs infusion gennem separat anlagt intravenøs adgang.
- Infusioner må ikke administreres som hurtig intravenøs injektion eller bolus.

Tabel 1: Dosis- og doseringsskema

		Mængde ocrelizumab, der skal administreres	Infusionsvejledning
Første dosis (600 mg) fordelt på 2 infusioner	Infusion 1	300 mg i 250 ml	• Påbegynd infusionen med en hastighed på 30 ml/time i 30 minutter • Hastigheden kan øges i trin af 30 ml/time hver 30. minut til maksimalt 180 ml/time. • Hver infusion skal gives over ca. 2,5 time
	Infusion 2 (2 uger senere)	300 mg i 250 ml	
Efterfølgende doser (600 mg) enkeltinfusion 1 gang hver 6. måned	Mulighed 1 Infusion af ca. 3,5 times varighed	600 mg i 500 ml	• Påbegynd infusionen med en hastighed på 40 ml/time i 30 minutter • Hastigheden kan øges i trin af 40 ml/time hver 30. minut til maksimalt 200 ml/time • Hver infusion skal gives over ca. 3,5 time
	ELLER		
	Mulighed 2 Infusion af ca. 2 timers varighed	600 mg i 500 ml	• Påbegynd infusionen med en hastighed på 100 ml/time i de første 15 minutter • Hastigheden øges til 200 ml/time i de næste 15 minutter • Hastigheden øges til 250 ml/time i de næste 30 minutter • Hastigheden øges til 300 ml/time i de sidste 60 minutter • Hver infusion skal gives over ca. 2 timer

<u>Håndtering af infusionsrelaterede bivirkninger under og efter infusionen</u>

Patienter skal overvåges under infusionen og i mindst en time efter infusionen.

Under infusionen

- Infusionsjusteringer i tilfælde af infusionsrelaterede bivirkninger
  Hvis der under en infusion opstår infusionsrelaterede reaktioner, skal følgende justeringer foretages:

Livstruende infusionsrelaterede reaktioner

Hvis der under en infusion er tegn på livstruende eller invaliderende reaktion, fx akut allergisk reaktion eller akut vejrtrækningsbesvær, skal infusionen straks afbrydes, og patienten gives relevant behandling. Infusionen seponeres permanent hos disse patienter (se pkt. 4.3).

Svære infusionsrelaterede reaktioner

Hvis en patient oplever en svær infusionsrelateret reaktion (såsom dyspnø) eller et kompleks af rødme, feber og smerter i halsen, skal infusionen straks afbrydes, og patienten gives symptomatisk behandling. Infusionen må først genoptages, når alle symptomer er svundne. Infusionshastigheden skal initialt være den halve af infusionshastigheden ved reaktionens indtræden. Justering af infusion er ikke nødvendig ved efterfølgende infusioner, med mindre patienten oplever en infusionsrelateret reaktion.

Milde til moderate infusionsrelaterede reaktioner

Hvis patienten oplever en mild til moderate infusionsrelateret reaktion (fx hovedpine), infusionshastigheden reduceres til det halve af infusionshastigheden ved hændelsens indtræden. Den nedsatte hastighed opretholdes i mindst 30 minutter. Hvis dette tåles, kan infusionshastigheden øges til den oprindelige. Justering af infusion er ikke nødvendig ved efterfølgende infusioner, med mindre patienten oplever en infusionsrelateret reaktion.

- Hos patienter, der oplever svære pulmonære symptomer, fx bronkospasme eller astmaexacerbation, skal infusionen straks afbrydes og behandlingen seponeres. Efter administration af symptomatisk behandling, skal patienten monitoreres indtil de pulmonære symptomer er forsvundet, da initiel forbedring af kliniske symptomer kan afløses af forværring.

- Det kan være svært at skelne en overfølsomhedsreaktion fra en infusionsrelateret reaktion med hensyn til symptomer. Hvis der er mistanke om overfølsomhedsreaktion under infusion, skal infusionen straks afbrydes og behandlingen seponeres permanent.).

Efter infusionen

- Patienter skal observeres for eventuelle symptomer på infusionsrelaterede reaktioner i mindst en time efter infusionen er afsluttet.
- Lægen skal informere patienterne om, at infusionsrelaterede reaktioner kan opstå inden for 24 timer efter infusion.

Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

2 år.

Fortyndet opløsning til intravenøs infusion

- Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet i 24 timer ved 2-8°C og efterfølgende i 8 timer ved stuetemperatur.
- Af mikrobiologiske hensyn skal den tilberedte infusion anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, påhviler ansvaret for opbevaringstid og –forhold brugeren og bør ikke overskride 24 timer ved 2-8°C og efterfølgende i 8 timer ved stuetemperatur, med mindre fortyndingen foretages under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.
- Hvis en intravenøs infusion ikke kan gennemføres samme dag, skal overskydende opløsning smides ud.