

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Ocrevus 300 mg innrennsliþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 300 mg af ocrelizumabi í 10 ml, þ.e. styrkleikinn er 30 mg/ml. Endanlegur styrkleiki eftir þynningu er u.þ.b. 1,2 mg/ml.

Ocrelizumab er mannaðlagað einstofna mótefni gegn CD20, framleitt með raðbrigðaerfðatækni í frumum úr eggjastokkum kínverskra hamstra (Chinese Hamster Ovary cells).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennsliþykkni, lausn.

Tær eða lítilla ópalgljáandi, litlaus eða fólbrún lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ocrevus er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með heila- og mænusigg með hléum (relapsing multiple sclerosis, RMS), þar sem virkur sjúkdómur er skilgreindur samkvæmt klínískum þáttum eða myndgreiningu (sjá kafla 5.1).

Ocrevus er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með frumkomið síversnandi heila- og mænusigg (primary progressive multiple sclerosis, PPMS), skilgreint samkvæmt sjúkdómslengd og fötlunarstigi og með myndgreiningu sem sýna dæmigerða bólguvirkni (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðilæknar með reynslu af greiningu og meðferð taugasjúkdóma og aðgang að viðeigandi stuðningsmeðferð til að bregðast við alvarlegum aukaverkunum, svo sem alvarlegum innrennslistengdum viðbrögðum, eiga að hefja meðferð með Ocrevus og hafa eftirlit með henni.

Lyfjaforgjöf gegn innrennslistengdum viðbrögðum

Gefa á eftirtalda lyfjaforgjöf fyrir hvert innrennsli Ocrevus til að draga úr tíðni og alvarleika innrennslistengdra viðbragða (sjá upplýsingar um frekari aðgerðir til að draga úr innrennslistengdum viðbrögðum undir „Innrennslistengd viðbrögð“ í kafla 4.4):

- 100 mg af metýlprednisólóni (eða jafngildu lyfi) í æð u.þ.b. 30 mínútum fyrir hvert innrennsli Ocrevus;
- andhistamín u.þ.b. 30-60 mínútum fyrir hvert innrennsli Ocrevus;

Auk þess má íhuga að gefa hitalækkandi lyfjaforgjöf (t.d. parasetamól) u.þ.b. 30-60 mínútum fyrir hvert innrennsli Ocrevus.

Skammtar

Upphafsskammtur

Upphaflegur 600 mg skammtur er gefinn með innrennsli í bláæð í tvennu lagi; fyrst 300 mg innrennsli og annað 300 mg innrennsli 2 vikum síðar (tafla 1).

Síðari skammtar

Síðari skammtar af Ocrevus eru gefnir með innrennsli í bláæð, sem stakir 600 mg skammtar á 6 mánaða fresti (tafla 1). Gefa á næsta 600 mg skammt sex mánuðum eftir fyrra innrennsli fyrsta skammtsins. Að lágmarki eiga að líða 5 mánuðir milli skammta af Ocrevus.

Breytingar á innrennsli ef innrennslistengd viðbrögð koma fram

Ef innrennslistengd viðbrögð koma fram meðan á innrennsli stendur á að gera eftirtaldar breytingar. Frekari upplýsingar um innrennslistengd viðbrögð er að finna í kafla 4.4.

Lífshættuleg innrennslistengd viðbrögð

Ef fram koma merki um lífshættuleg eða hamlandi innrennslistengd viðbrögð meðan á innrennsli stendur, svo sem bráðaofnæmi eða brátt andnauðarheilkenni, á að stöðva innrennslið tafarlaust og veita sjúklingnum viðeigandi meðferð. Hætta á gjöf Ocrevus fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem þetta á við um (sjá kafla 4.3).

Alvarleg innrennslistengd viðbrögð

Ef fram koma alvarleg innrennslistengd viðbrögð (svo sem mæði), eða samtímis andlitsroði, sótthiti og verkur í koki, á að stöðva innrennslið tafarlaust og veita sjúklingnum meðferð samkvæmt einkennum. Aðeins má hefja á innrennslið á ný þegar öll einkennin hafa gengið til baka. Þegar innrennslið er hafið á ný á innrennslishraðinn að vera helmingur þess sem hann var þegar einkennin komu fram. Ekki þarf að gera breytingar á síðari innrennslum nema sjúklingurinn finni aftur fyrir innrennslistengdum viðbrögðum.

Væg eða miðlungi alvarleg innrennslistengd viðbrögð

Ef fram koma væg eða miðlungi alvarleg innrennslistengd viðbrögð (t.d. höfuðverkur), á að minnka innrennslishraðann í helming þess sem hann var þegar einkennin komu fram. Halda á þessum minnkaða hraða í a.m.k. 30 mínútur. Ef sjúklingurinn þolir það má auka innrennslishraðann aftur til samræmis við upphaflegan innrennslishraða fyrir sjúklinginn. Ekki þarf að gera breytingar á síðari innrennslum nema sjúklingurinn finni aftur fyrir innrennslistengdum viðbrögðum.

Skammtabreytingar meðan á meðferð stendur

Ofangreind dæmi um hlé á skömmtun eða hægari lyfjagjöf (við vægum/miðlungi alvarlegum eða alvarlegum innrennslistengdum viðbrögðum) munu leiða til breytts innrennslishraða og lengja heildartíma innrennslisins, en munu ekki breyta heildarskammtinum. Ekki er ráðlagt að breyta skömmtum af Ocrevus.

Skammtar sem frestast eða gleymast

Ef innrennsli Ocrevus gleymist á að gefa það eins fljótt og kostur er, ekki á að bíða eftir næsta áætlaða skammti. Halda á 6 mánaða millibili (að lágmarki 5 mánuðum) milli skammta af Ocrevus (sjá töflu 1).

Sérstakir sjúklingahópar

Fullorðnir eldri en 55 ára og aldraðir

Samkvæmt þeim takmörkuðu gögnum sem tiltæk eru (sjá kafla 5.1 og kafla 5.2) er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum eldri en 55 ára. Sjúklingar sem teknir hafa verið inn í þær klínísku rannsóknir sem enn standa yfir munu halda áfram að fá 600 mg af ocrelizumabi á sex mánaða fresti eftir að þeir ná 55 ára aldri.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki hefur verið gerð rannsókn á öryggi og verkun Ocrevus hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Sjúklingar með vægt skerta nýrnastarfsemi tóku þátt í klínískum rannsóknum. Engin reynsla er af notkun lyfsins handa sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Ocrevus er einstofna mótefni og brotthvarf þess verður með niðurbroti (í peptíð og aminosýrur) og ekki er búist við því að breyta þurfi skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki hefur verið gerð rannsókn á öryggi og verkun Ocrevus hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Sjúklingar með vægt skerta lifrarstarfsemi tóku þátt í klínískum rannsóknum. Engin reynsla er af notkun lyfsins handa sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Ocrevus er einstofna mótefni og brotthvarf þess verður með niðurbroti (en ekki umbroti í lifur) og ekki er búist við því að breyta þurfi skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Ocrevus hjá börnum og unglingum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Eftir þynningu er Ocrevus gefið með innrennsli í bláæð um slöngu sem ekki er notuð til annarrar lyfjagjafar. Ekki á að gefa Ocrevus með inndælingu í bláæð.

Tafla 1: Skammtar og skömmtunaráætlun fyrir Ocrevus

		Magn sem á að gefa af Ocrevus	Leiðbeiningar um innrennsli
Upphafsskammtur (600 mg) skipt í 2 innrennsli	Innrennsli 1	300 mg í 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Hefja á innrennslið með hraðanum 30 ml/klst. í 30 mínútur • Auka má hraðann í 30 ml/klst. þrepum á 30 mínútna fresti, að hámarki í 180 ml/klst. • Gefa á hvert innrennsli á u.þ.b. 2,5 klst.
	Innrennsli 2 (2 vikum síðar)	300 mg í 250 ml	
Síðari skammtar (600 mg) á 6 mánaða fresti	Stakt innrennsli	600 mg í 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Hefja á innrennslið með hraðanum 40 ml/klst. í 30 mínútur • Auka má hraðann í 40 ml/klst. þrepum á 30 mínútna fresti, að hámarki í 200 ml/klst. • Gefa á hvert innrennsli á u.þ.b. 3,5 klst.

Innrennslistenging með Ocrevus er útbúin með því að þynna lyfið í innrennslistenging sem inniheldur 0,9% natríumklóríðlausn, þannig að endanlegur styrkleiki lyfsins verði u.þ.b. 1,2 mg/ml. Leiðbeiningar um þynningu lyfsins fyrir gjöf er að finna í kafla 6.6.

Fylgjast á með sjúklingum meðan á innrennsli stendur og í a.m.k. eina klukkustund eftir að því lýkur (sjá kafla 4.4).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

- Yfirstandandi, virk sýking (sjá kafla 4.4)
- Alvarleg ónæmisbæling (sjá kafla 4.4).
- Þekktir og virkir illkynja sjúkdómar (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til að auka rekjanleika líftæknilyfja ætti að skrá heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er með greinilegum hætti.

Innrennslistengd viðbrögð

Ocrevus tengist innrennslistengdum viðbrögðum, sem geta stafað af losun frumuboðefna og/eða annarra boðefna.

Einkenni innrennslistengdra viðbragða geta komið fram við hvaða innrennsli sem er, en oftast er tilkynnt um þau við fyrsta innrennslið. Innrennslistengd viðbrögð geta komið fram allt að 24 klukkustundum eftir innrennslið. Meðal einkenna þeirra geta verið kláði, útbrot, ofsakláði, hörundsroði, erting í koki, verkur í munn og koki, mæði, bjúgur í koki eða barkakýli, andlitsroði, lágþrýstingur, hiti, þreyta, höfuðverkur, sundl, ógleði og hraðsláttur (sjá kafla 4.8).

Fyrir innrennsli:

- Viðbrögð við alvarlegum aukaverkunum: Viðeigandi búnaður til að bregðast við alvarlegum aukaverkunum, svo sem alvarlegum innrennslistengdum viðbrögðum, ofnæmisviðbrögðum og/eða bráðaofnæmisviðbrögðum á að vera tiltækur.
- Lágþrýstingur: Getur komið fram meðan á innrennsli Ocrevus stendur, sem hluti innrennslistengdra viðbragða. Því á að íhuga að gera hlé á blóðþrýstingslökkandi meðferð í 12 klukkustundir fyrir hvert innrennsli Ocrevus og meðan á því stendur. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á sjúklingum með blóðríkishjartabilun (New York Heart Association III & IV).
- Lyfjaforgjöf: Sjúklingar eiga að fá lyfjaforgjöf til að draga úr tíðni og alvarleika innrennslistengdra viðbragða (sjá kafla 4.2).

Meðan á innrennsli stendur:

- Gera á eftirtaldir ráðstafanir hjá sjúklingum sem finna fyrir alvarlegum einkennum frá öndunarfarum, svo sem berkjukrampa eða versnun astma:
 - stöðva á innrennslið tafarlaust og ekki hefja það á ný
 - veita á meðferð samkvæmt einkennum
 - fylgjast á með sjúklingnum þar til einkenni frá öndunarfarum hafa gengið til baka, þar sem hugsanlegt er að klínísk einkenni versni aftur eftir að hafa batnað fyrst í stað.
- Erfitt getur verið að greina á milli einkenna ofnæmis og innrennslistengdra viðbragða. Ef grunur leikur á ofnæmi meðan á innrennsli stendur á að stöðva innrennslið tafarlaust og ekki hefja það á ný (sjá „Ofnæmi“ hér fyrir neðan).

Eftir innrennsli:

- Fylgjast á með sjúklingum sem fá Ocrevus í a.m.k. eina klukkustund eftir lok innrennslis, með tilliti til einkenna um innrennslistengd viðbrögð.
- Læknar eiga að upplýsa sjúklinga um að innrennslistengd viðbrögð geta komið fram allt að 24 klukkustundum eftir innrennslið.

Leiðbeiningar um skömmtun hjá sjúklingum sem finna fyrir einkennum innrennslistengdra viðbragða eru í kafla 4.2.

Ofnæmi

Ofnæmi getur einnig komið fram (brátt ofnæmi fyrir lyfinu). Erfitt getur verið að greina klínískan mun á bráðu ofnæmi af tegund 1 (miðluðu af IgE) og innrennslistengdum viðbrögðum.

Ofnæmi getur komið fram við hvaða innrennsli sem er, þó það gerist yfirleitt ekki við fyrsta innrennsli. Ef alvarlegri einkenni en áður hafa sést koma fram, eða ný alvarleg einkenni, koma fram við síðari innrennsli á að íhuga hvort hugsanlega sé um ofnæmi að ræða. Ekki má nota lyfið handa sjúklingum með þekkt IgE-miðlað ofnæmi fyrir ocrelizumabi (sjá kafla 4.3).

Sýking

Fresta á gjöf Ocrevus hjá sjúklingum með virka sýkingu þar til hún hefur batnað.

Ráðlagt er að sannreyna ástand ónæmiskerfis sjúklingsins fyrir skömmtun, þar sem ekki á að meðhöndla alvarlega ónæmisbælda sjúklinga (t.d. með eitilfrumnafæð, daufkyrningafæð eða gammaglóbúlínskort) (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Heildarhlutfall sjúklinga sem fengu alvarlega sýkingu var svipað og hjá þeim sem fengu samanburðarlyf (sjá kafla 4.8). Tíðni sýkinga af stigi 4 (lífshættulegar) og stigi 5 (banvænar) var lág í öllum meðferðarhópum, en meðal sjúklinga með PPMS var hún hærrí hjá sjúklingum sem fengu Ocrevus en hjá þeim sem fengu lyfleysu hvað varðar lífshættulegar sýkingar (1,6% borið saman við 0,4%) og banvænar sýkingar (0,6% borið saman við 0%). Allar lífshættulegar sýkingar bötnuðu án þess að gjöf ocrelizumabs væri hætt.

Meðal sjúklinga með PPMS eru sjúklingar með kyngingarörðugleika í aukinni hættu á að fá ásvelgingarlungnabólgu. Meðferð með Ocrevus getur aukið hættu á alvarlegri lungnabólgu enn frekar hjá þessum sjúklingum. Læknar þurfa að bregðast fljótt við ef sjúklingar fá lungnabólgu.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (progressive multifocal leukoencephalopathy)

Ekki er hægt að útiloka hættu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu, þar sem vart hefur orðið við sýkingu af völdum John Cunningham (JC)-veiru, sem leitt hefur til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með mótefnum gegn CD20 og öðrum MS-lyfjum og í tengslum við aðra áhættuþætti (t.d. sjúklingaþýði, meðferð með mörgum ónæmisbælandi lyfjum).

Læknar þurfa að vera á varðbergi gagnvart snemmkomnum einkennum ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu, sem geta verið hvers kyns ný einkenni frá taugakerfi eða versnun þeirra sem fyrir eru, þar sem þau geta líkst MS-sjúkdómnum.

Ef grunur leikur á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu á að gera hlé á gjöf Ocrevus. Íhuga á rannsóknir, þ.m.t. segulómun, helst með skuggaefnum (til samanburðar við segulómun fyrir meðferð), staðfestingargreiningu á John Cunningham (JC)-veiru DNA í mænuvökva og endurtaka á taugafræðilegar rannsóknir. Ef ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga er staðfest á að hætta meðferð fyrir fullt og allt.

Endurvirkjun lifrabólgu B

Tilkynnt hefur verið um endurvirkjun lifrabólgu B veiru, sem stundum hefur leitt til svæsinnar lifrabólgu, lifrabilunar og dauða, hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með öðrum mótefnum gegn CD20.

Skima á alla sjúklinga fyrir lifrabólgu B samkvæmt gildandi leiðbeiningum áður en meðferð með Ocrevus hefst. Ekki má nota Ocrevus handa sjúklingum með virka lifrabólgu B (þ.e. virka sýkingu sem staðfest er með jákvæðum prófum fyrir yfirborðsmótefnavaka lifrabólgu B veirunnar (HBsAg) og and-HB mótefni). Sjúklingar með jákvæð sermispróf (þ.e. neikvæð próf fyrir HBsAg en jákvæð fyrir and-HB kjarna mótefni (HBcAb +) og sjúklingar sem bera lifrabólgu B veiruna (jákvæðir fyrir yfirborðsmótefnavaka, HBsAg+) ættu að ráðfæra sig við sérfræðinga í lifrarsjúkdómum áður en meðferð hefst og á að haga henni og fylgjast með henni samkvæmt gildandi stöðlum til að koma í veg fyrir endurvirkjun lifrabólgu B.

Illkynja sjúkdómar

Tilkynnt hefur verið um meiri tíðni illkynja sjúkdóma (þ.m.t. brjóstakrabbamein) hjá sjúklingum sem fengu ocrelizumab en hjá samanburðarhópum í klínískum rannsóknum. Tíðni þeirra var þó innan þeirra marka sem búast mátti við í MS-þýðinu. Meta á ávinning og áhættu fyrir hvern sjúkling sem er með þekkta áhættuþætti fyrir illkynja sjúkdóma og sjúklinga sem eru undir eftirliti vegna hugsanlegrar endurkomu illkynja sjúkdóms. Ekki má nota Ocrevus handa sjúklingum með þekktan virkan illkynja sjúkdóm (sjá kafla 4.3). Sjúklingar eiga að fylgja gildandi leiðbeiningum um skimun fyrir brjóstakrabbameini. Sjá upplýsingar um hópa sem ekki hafa verið rannsakaðir í kafla 4.2.

Tíðni húðkrabbameina annarra en sortuæxlis var lág í samanburðarhluta klínískra rannsókna og enginn munur var á henni milli meðferðarhópa. Aukning sást á þessari tíðni milli 3. og 4. árs meðferðarinnar, vegna grunnfrumkrabbameins, en slík aukning sást ekki á þeim árum sem á eftir fylgdu. Tíðnin var innan þeirra marka sem búast mátti við í MS-þýðinu.

Meðferð alvarlegra ónæmisbældra sjúklinga

Ekki má meðhöndla alvarlega ónæmisbælda sjúklinga fyrr en ástand þeirra batnar (sjá kafla 4.3).

Notkun Ocrevus samhliða ónæmisbælandi lyfjum (t.d. langvarandi notkun barkstera, sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum líftækniyfjum og öðrum, mýkófenólat mófetíli, cýklófosfamíði, azatíópríni) við öðrum sjálfsöfnæmissjúkdómum leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra sýkinga, þ.m.t. tækifærissýkinga. Meðal sýkinga voru ódæmigerð (atypical) lungnabólga og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*, hlaupabólulungnabólga, berklar og váfumygla (histoplasmosis) (ekki tæmandi upptalning). Í mjög sjaldgæfum tilvikum voru einhverjar þessara sýkinga banvænar. Könnunargreining leiddi í ljós eftirtalda áhættuþætti fyrir alvarlegar sýkingar: stærri skammtar af Ocrevus en ráðlagðir eru við MS, aðrir samhliða sjúkdómar og langvarandi notkun ónæmisbælandi lyfja/barkstera.

Ekki er ráðlagt að nota önnur ónæmisbælandi lyf samhliða Ocrevus að undanskildum barksterum til meðferðar við einkennum í köstum. Takmörkuð þekking er á því hvort samhliða notkun stera við einkennum kasta tengist aukinni hættu á sýkingum við klíniska notkun. Í lykilrannsóknnum á notkun ocrelizumabs við MS tengdist notkun stera við köstum ekki aukinni tíðni alvarlegra sýkinga.

Þegar meðferð með Ocrevus er hafin eftir ónæmisbælandi meðferð, eða ónæmisbælandi meðferð hafin eftir meðferð með Ocrevus á að hafa í huga hugsanlega skörun lyfhrifa (sjá kafla 5.1 Lyfhrif). Gæta skal varúðar þegar Ocrevus er ávísað og hafa í huga lyfhrif annarra sjúkdómstemprandi meðferða við MS.

Bólusetningar

Öryggi bólusetninga með lifandi eða veikluðum lifandi bóluefnum eftir meðferð með Ocrevus hefur ekki verið rannsakað og ekki er ráðlagt að bólusetja með lifandi eða veikluðum lifandi bóluefnum meðan á meðferð stendur og ekki fyrr en B-eitilfrumur hafa náð eðlilegum fjölda (í klínískum rannsóknnum var miðgildi tímalengdar þar til B-eitilfrumur höfðu náð eðlilegum fjölda 72 vikur). Sjá kafla 5.1.

Í slembiraðaðri, opinni rannsókn náðu sjúklingar með heila- og mænusigg með hléum að mynda mótefnasvar, að vísu skert, gegn afeitruðu stífkrampaeitri (tetanus toxoid), 23-gildum pneumokokkafjölsyktrum, með eða án endurbólusetningar (booster), KLH mótefnavökum (keyhole limpet hemocyanin neoantigen) og árstíðabundnum inflúensubóluefnum. Sjá kafla 4.5 og 5.1.

Ráðlagt er að bólusetja sjúklinga sem fá Ocrevus með árstíðabundnu inflúensubóluefni ef það er óvirkjað.

Læknar ættu að athuga ónæmisstöðu sjúklinga sem til greina kemur að fá meðferð með Ocrevus. Sjúklingar sem þurfa að fá bólusetningar ættu að ljúka þeim a.m.k. 6 vikum áður en meðferð með Ocrevus er hafin.

Sjá frekari upplýsingar um bólusetningar í köflum 4.5 og 5.1.

Útsetning fyrir ocrelizumabi í móðurkviði og bólusetning nýbura og ungbarna með lifandi eða lifandi veikluðum bóluefnum

Vegna hugsanlegrar fækkunar B-frumna hjá ungbörnum mæðra sem hafa verið útsettar fyrir Ocrevus á meðgöngu er ráðlagt að fresta bólusetningum með lifandi eða lifandi veikluðum bóluefnum þar til B-frumur hjá ungbarninu hafa náð eðlilegum fjölda; því er ráðlagt að fylgjast með fjölda CD19-jákvæðra B-frumna hjá nýburum og ungbörnum fyrir bólusetningu.

Ráðlagt er að fylgja gildandi bólusetningaáætlunum nema fyrir lifandi eða veikluð lifandi bóluefni og íhuga á að mæla mótefnasvörun við bólusetningum til að ganga úr skugga um hvort einstaklingar hafa myndað verndandi mótefnasvar, þar sem virkni bólusetninga getur verið skert.

Ræða á öryggi og tímasetningu bólusetninga við lækni ungbarnsins (sjá kafla 4.6).

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er nánast natríumsnautt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum, þar sem ekki er búist við milliverkunum miðluðum af cýtókróm P450 ensímum, öðrum ensímum sem taka þátt í umbroti eða flutningspróteinum.

Bólusetningar

Öryggi bólusetninga með lifandi eða veikluðum lifandi bóluefnum eftir meðferð með Ocrevus hefur ekki verið rannsakað.

Gögn liggja fyrir um áhrif bóluefna gegn afeitruðu stífkraampaeitri (tetanus toxoid), 23-gildum pneumokokkafjölsykrum eða KLH mótefnavökum (keyhole limpet hemocyanin neoantigen) og árstíðabundinna inflúensubóluefna á sjúklinga sem fá Ocrevus. Sjá kafla 4.4 og 5.1.

Eftir 2 ára meðferð með Ocrevus var hlutfall sjúklinga með mótefni gegn *S. pneumoniae*, hettusótt, rauðum hundum og hlaupabólu yfirleitt svipað og við upphaf meðferðar.

Ónæmisbælandi lyf

Ekki er ráðlagt að nota önnur ónæmisbælandi lyf samhliða Ocrevus að undanskildum barksterum til meðferðar við einkennum kasta.

Upplýsingar um notkun ónæmisbælandi lyfja fyrir meðferð með Ocrevus, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur er að finna undir „Meðferð alvarlegra ónæmisbældra sjúklinga“ í kafla 4.4.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri þurfa að nota getnaðarvarnir meðan þær fá Ocrevus og í 12 mánuði eftir að þær fá síðasta innrennsli Ocrevus (sjá hér fyrir neðan og í kafla 5.1 og 5.2).

Meðganga

Ocrevus er mannaðlagað einstofna mótefni af IgG1 undirgerð og vitað er að mótefni berast yfir fylgju.

Takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun Ocrevus á meðgöngu. Íhuga á að fresta bólusetningu með lifandi eða veikluðum lifandi bóluefnum hjá nýburum og ungbörnum sem hafa verið útsett fyrir Ocrevus í móðurkviði. Engum gögnum hefur verið safnað um fjölda B-frumna hjá nýburum eða ungbörnum sem hafa verið útsett fyrir ocrelizumabi og hugsanleg lengd fækkunar B-frumna hjá nýburum og ungbörnum er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Tilkynnt hefur verið um tímabundinn skort á B-eitilfrumum og eitilfrumnafæð hjá ungbörnum mæðra sem útsettar voru fyrir öðrum mótefnum gegn CD20 á meðgöngu.

Dýrarrannsóknir (á eituráhrifum á fóstur og fósturvísu) benda ekki til vanskapandi áhrifa. Eyðing B-frumna greindist hjá fósturum í móðurkviði. Í rannsóknnum á þroskun fyrir og eftir fæðingu sáust eituráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3).

Forðast á notkun Ocrevus á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur fyrir móðurina vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort ocrelizumab eða umbrotsefni þess eru skilin út í brjóstamjólk. Tiltæk gögn um lyfhrif/eituráhrif hjá dýrum hafa sýnt fram á að ocrelizumab er skilið út í mjólk (ítarlegri upplýsingar eru í kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura eða ungbörn. Ráðleggja á konum að hætta brjóstagjöf meðan á meðferð með Ocrevus stendur.

Frjósemi

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli rannsókna á frjósemi karlkyns og kvenkyns cynomologus apa.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ocrevus hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Mikilvægustu og algengustu aukaverkanir sem tilkynnt var um voru innrennslistengd viðbrögð og sýkingar. Frekari upplýsingar eru í kafla 4.4 og kafla 4.8 (undirkaflanum „Lýsing valinna aukaverkana“).

Tafla yfir aukaverkanir

Heildaröryggissnið við notkun Ocrevus við heila- og mænusiggi er byggt á gögnum úr klínískum lykilrannsóknum á MS (RMS og PPMS).

Í töflu 2 eru teknar saman aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um við notkun Ocrevus hjá 1.311 sjúklingum (3.054 sjúklingaár) á meðferðartímabili í klínískum samanburðarrannsóknum á MS.

Tíðniflokkar eru: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Algengustu aukaverkanirnar eru taldar fyrst innan hvers líffæraflokks.

Tafla 2 Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um við notkun Ocrevus (við RMS eða PPMS)

MedDRA líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri hluta öndunarvegjar, nefkoksbólga, influensa	Skútabólga, berkjubólga, herpessýking í munni, maga- og garnabólga, öndunarfærasýking, veirusýking, ristill (herpes zoster), tárubólga, húðbeðsbólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti, slímmyndun í hálsi
Rannsóknaniðurstöður	Lækkað immúnóglóbúlín M í blóði	Lækkað immúnóglóbúlín G í blóði
Blóð og eitlar		Daufkyrningafæð
Averkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Innrennslistengd viðbrögð ¹	

¹ Lýsing á einkennum sem tilkynnt var um sem innrennslistengd viðbrögð innan 24 klukkustunda eftir að innrennslinu lauk er í kaflanum „Innrennslistengd viðbrögð“ hér fyrir neðan.

Lýsing valinna aukaverkana

Innrennslistengd viðbrögð

Meðal einkenna innrennslistengdra viðbragða í öllum rannsóknum á RMS og PPMS voru: kláði, útbrot, ofsakláði, hörundsroði, andlitsroði, lágþrýstingur, hiti, þreyta, höfuðverkur, sundl, erting í hálsi, verkur í munni og koki, mæði, bjúgur í koki eða barkakýli, ógleði og hraðsláttur (ekki tæmandi upptalning). Engin banvæn innrennslistengd viðbrögð komu fram í samanburðarrannsóknum.

Í klínískum rannsóknum með samanburði við virkt lyf (rannsóknir á RMS) voru innrennslistengd viðbrögð algengasta aukaverkunin hjá sjúklingum sem fengu Ocrevus, og var heildartíðni þeirra 34,3%, borið saman við 9,9% tíðni hjá sjúklingum sem fengu interferón beta-1a (þeir sjúklingar fengu innrennsli með lyfleysu). Tíðni innrennslistengdra viðbragða var mest við fyrra innrennsli á skammti 1 (27,5%) og minnkaði síðan við fleiri skammta í <10% við skammt 4. Meirihluti innrennslistengdra viðbragða í báðum meðferðarhópum var vægur eða miðlungi alvarlegur. Af sjúklingum sem fengu Ocrevus fengu 21,7% væg innrennslistengd viðbrögð, 10,1% miðlungi alvarleg, 2,4% alvarleg og 0,1% fékk lífshættuleg innrennslistengd viðbrögð. Sjá kafla 4.4.

Í klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu (rannsókn á PPMS) voru innrennslistengd viðbrögð algengasta aukaverkunin hjá sjúklingum sem fengu Ocrevus, og var heildartíðni þeirra 40,1%, borið saman við 25,5% tíðni hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tíðni innrennslistengdra viðbragða var mest við fyrra innrennsli á skammti 1 (27,4%) og minnkaði síðan með tímanum í <10% við skammt 4. Hærra hlutfall sjúklinga í hvorum hóp fann fyrir innrennslistengdum viðbrögðum við fyrra innrennsli hvers skammts en við síðara innrennsli sama skammts. Meirihluti innrennslistengdra viðbragða í báðum meðferðarhópum var vægur eða miðlungi alvarlegur. Af sjúklingum sem fengu Ocrevus fengu 26,7% væg innrennslistengd viðbrögð, 11,9% miðlungi alvarleg og 1,4% alvarleg innrennslistengd viðbrögð. Engin lífshættuleg innrennslistengd viðbrögð komu fram. Sjá kafla 4.4.

Sýking

Í rannsóknum á RMS með samanburði við virkt lyf komu upp sýkingar hjá 58,5% þeirra sjúklinga sem fengu Ocrevus en 52,5% þeirra sjúklinga sem fengu interferón beta 1a. Alvarlegar sýkingar komu upp hjá 1,3% þeirra sjúklinga sem fengu Ocrevus en 2,9% þeirra sjúklinga sem fengu interferón beta 1a. Í rannsókn á PPMS með samanburði við lyfleysu komu upp sýkingar hjá 72,2% þeirra sjúklinga sem fengu Ocrevus en 69,9% þeirra sjúklinga sem fengu lyfleysu. Alvarlegar sýkingar komu upp hjá 6,2% þeirra sjúklinga sem fengu Ocrevus en 6,7% þeirra sjúklinga sem fengu lyfleysu. Aukning á tíðni alvarlegra sýkinga sást milli ára 2 og 3 í rannsókn á RMS, en ekki á þeim árum sem á eftir fylgdu. Engin aukning sást í rannsókn á PPMS.

Sýkingar í öndunarferum

Tíðni sýkinga í öndunarferum var meiri hjá sjúklingum sem fengu Ocrevus en sjúklingum sem fengu interferón beta-1-a og lyfleysu.

Í klínískum rannsóknum á RMS fengu 39,9% sjúklinga sem fengu Ocrevus og 33,2% sjúklinga sem fengu interferón beta-1-a sýkingu í efri hluta öndunarvegar, en 7,5% sjúklinga sem fengu Ocrevus og 5,2% sjúklinga sem fengu interferón beta-1-a fengu sýkingu í neðri hluta öndunarvegar.

Í klínískri rannsókn á PPMS fengu 48,8% sjúklinga sem fengu Ocrevus og 42,7% sjúklinga sem fengu lyfleysu sýkingu í efri hluta öndunarvegar, en 9,9% sjúklinga sem fengu Ocrevus og 9,2% sjúklinga sem fengu lyfleysu fengu sýkingu í neðri hluta öndunarvegar.

Öndunarfærasýkingar sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu Ocrevus voru yfirleitt vægar eða miðlungi alvarlegar (80–90%).

Herpes-sýkingar

Í klínískum rannsóknum með samanburði við virkt lyf (rannsóknir á RMS) var tilkynnt oftast um herpes-sýkingar hjá sjúklingum sem fengu Ocrevus en sjúklingum sem fengu interferón beta-1-a, þ.m.t. ristill (2,1% borið saman við 1,0%), áblástur, (0,7% borið saman við 0,1%) herpes-sýkingu í

munni (3,0% borið saman við 2,2%), kynfæraáblástur (0,1% borið saman við 0%) og herpesveirusýkingu (0,1% borið saman við 0%). Sýkingar voru yfirleitt vægar eða miðlungi alvarlegar og sjúklingum batnaði af hefðbundinni meðferð.

Í klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu (rannsókn á PPMS) fékk hærra hlutfall sjúklinga herpes-sýkingu í munni í hópnum sem fékk Ocrevus (2,7% borið saman við 0,8%).

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Immúnóglóbúlín

Meðferð með Ocrevus leiddi til lækkunar á heildarimmúnóglóbúlínum meðan á samanburðarhluta rannsókna stóð, einkum vegna lækkunar á IgM. Tengsl gætu verið milli viðvarandi lækkunar á IgG, IgM eða IgA og alvarlegra sýkinga, en vegna takmarkaðrar útsetningar og fjölda sjúklinga er ekki hægt að draga óyggjandi ályktanir.

Í rannsóknum með samanburði við virkt lyf (rannsóknir á RMS) voru hlutföll sjúklinga í hópnum sem fékk Ocrevus með IgG, IgA og IgM undir neðri mörkum eðlilegra gilda við upphaf meðferðar 0,5%, 1,5% og 0,1%, í sömu röð. Eftir meðferð voru hlutföll sjúklinga í hópnum sem fékk Ocrevus með IgG, IgA og IgM undir neðri mörkum eðlilegra gilda eftir 96 vikur 1,5%, 2,4% og 16,5%, í sömu röð.

Í rannsókn með samanburði við lyfleysu (rannsókn á PPMS) voru hlutföll sjúklinga í hópnum sem fékk Ocrevus með IgG, IgA og IgM undir neðri mörkum eðlilegra gilda við upphaf meðferðar 0,0%, 0,2% og 0,2%, talið í sömu röð. Eftir meðferð voru hlutföll sjúklinga í hópnum sem fékk Ocrevus með IgG, IgA og IgM undir neðri mörkum eðlilegra gilda eftir 120 vikur 1,1%, 0,5% og 15,5%, talið í sömu röð.

Eitilfrumur

Hjá sjúklingum með RMS sást fækkun eitilfrumna niður fyrir lægri mörk eðlilegra gilda hjá 20,7% sjúklinga sem fengu Ocrevus en 32,6% sjúklinga sem fengu interferón beta-1a. Hjá sjúklingum með PPMS sást fækkun eitilfrumna niður fyrir lægri mörk eðlilegra gilda hjá 26,3% sjúklinga sem fengu Ocrevus en 11,7% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Í meirihluta tilvika var sú fækkun sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu Ocrevus af alvarleikastigi 1 (<lægri mörk eðlilegra gilda - 800 frumur/mm³) eða 2 (á bilinu 500 til 800 frumur/mm³). U.þ.b. 1% sjúklinga sem fengu Ocrevus var með eitilfrumna fæð af alvarleikastigi 3 (á bilinu 200 til 500 frumur/mm³). Enginn sjúklingur fékk eitilfrumna fæð af alvarleikastigi 4 (<200 frumur/mm³).

Aukin tíðni alvarlegra sýkinga sást samhliða tilvikum staðfestrar fækkunar eitilfrumna hjá sjúklingum sem fengu ocrelizumab. Fjöldi alvarlegra sýkinga var of lítill til að draga óyggjandi ályktanir.

Daufkyrningar

Í rannsóknum með samanburði við virkt lyf (rannsóknir á RMS) sást fækkun daufkyrninga niður fyrir neðri mörk eðlilegra gilda á meðferðartímabilinu hjá 14,7% sjúklinga sem fengu Ocrevus, borið saman við 40,9% sjúklinga sem fengu interferón beta-1a. Í klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu (rannsókn á PPMS) var hlutfall sjúklinga með daufkyrningafækkun hærra í hópnum sem fékk Ocrevus (12,9%) en í hópnum sem fékk lyfleysu (10,0%); meðal þeirra var hærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk Ocrevus sem fékk daufkyrningafæð af alvarleikastigi 2 eða hærra (4,3%), borið saman við 1,3% í hópnum sem fékk lyfleysu; u.þ.b. 1% sjúklinga í hópnum sem fékk Ocrevus fékk daufkyrningafæð af alvarleikastigi 4 en 0% í hópnum sem fékk lyfleysu.

Fækkun daufkyrninga var tímabundin í meirihluta tilvika (sást aðeins einu sinni hjá hverjum sjúklingi sem fékk Ocrevus) og af alvarleikastigi 1 (<1.500 frumur/mm³) eða 2 (á bilinu 1.000 til 1.500 frumur/mm³). Einn sjúklingur með daufkyrningafæð af alvarleikastigi 3 (á bilinu 500 til

1.000 frumur/mm³) og einn sjúklingur með daufkyrningafæð af alvarleikastigi 4 (<500 frumur/mm³) þarfnaðist sérstakrar meðferðar með kyrningavaxtarþætti (granulocyte-colony stimulating factor) og hélt áfram að fá ocrelizumab eftir tilvikid.

Annað

Einn sjúklingur, sem fékk 2.000 mg af Ocrevus, lést af völdum almenns bólgusvörunarheilkennis (systemic inflammatory response syndrome) af óþekktum orsökum, í kjölfar rannsóknar með segulómun 12 vikum eftir síðasta innrennsli; bráðafnæmislik viðbrögð við gadólíníum-skuggaefninu sem notað var við segulómunina gæti hafa átt þátt í því að almennt bólgusvörunarheilkenni kom fram.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Takmörkuð klínísk reynsla er af stærri skömmtn en samþykktum skammti af Ocrevus til gjafar í bláæð. Stærsti skammtur sem gefinn hefur verið sjúklingum með MS var 2.000 mg, gefinn með innrennsli í bláæð í tveimur 1.000 mg skömmtnum með 2 vikna millibili (II. stigs rannsókn á skammtastærðum við heila- og mænisiggi með hléum). Aukaverkanir voru svipaðar og sáust við notkun Ocrevus í klínískum lykilrannsóknum.

Í kafla 4.8 eru upplýsingar um almennt bólgusvörunarheilkenni (systemic inflammatory response syndrome) sem kom fram hjá einum sjúklingi sem fékk 2.000 mg af Ocrevus.

Ekkert sértækt móteitur er til sem nota mætti við ofskömmtn; stöðva á innrennslið tafarlaust og fylgjast með sjúklingnum með tilliti til innrennslistengdra viðbragða (sjá kafla 4.4).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sértæk ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: L04AA36.

Verkunarháttur

Ocrelizumab er mannaðlagað einstofna mótefni, framleitt með raðbrigðærfdætni, sem binst sértækt við B-eitilfrumur sem tjá CD20.

CD20 er mótefnavaki á yfirborði forstigs B-eitilfrumna (pre-B-cells), fullþroska B-eitilfrumna og B-minnisfrumna, en ekki eitilfrumumæðra (lymphoid stem cells) eða plasmafrumna.

Ekki er vitað nákvæmlega hvernig ocrelizumab hefur klínísk áhrif til lækninga á MS, en talið er að það feli í sér temprun á starfsemi ónæmiskerfisins með því að draga úr fjölda og virkni B-eitilfrumna sem tjá CD20. Eftir að ocrelizumab hefur bundist yfirborði frumnanna fækkar það sértækt B-eitilfrumum sem tjá CD20 með mótefnamiðluðu frumuáti (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP), mótefnamiðluðu frumudrápi (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), komplementmiðluðu frumudrápi (complement-dependent cytotoxicity, CDC) og stýrðum frumudauða (apoptosis). Geta til að endurmynda B-eitilfrumur og vessabundið ónæmi sem þegar er til staðar, skerðist ekki. Engin áhrif sjást heldur á meðfætt ónæmi eða heildarfjölda T-eitilfrumna.

Lyfhrif

Eins og búast má við eru lyfjafræðileg áhrif meðferðar með Ocrevus hröð fækkun B-eitilfrumna sem tjá CD19+ í blóði innan 14 daga eftir meðferð (fyrsti tímapunktur talningar). Þessi áhrif héldust út meðferðartímann. CD19 er notað sem vísir fyrir frumutalninguna, þar sem návist Ocrevus truflar sameindakennsl CD20 í talningunni.

Í III. stigs rannsóknunum náðu allt að 5% sjúklinga að endurheimta eðlilegan fjölda B-eitilfrumna milli skammta af Ocrevus (> neðri mörk eðlilegra gilda eða upphafleg gildi) a.m.k. einu sinni. Umfang og lengd fækkunar B-eitilfrumna var með svipuðum hætti í rannsóknum á PPMS og RMS.

Lengsti eftirfylgnitími eftir síðasta innrennsli Ocrevus (II. stigs rannsóknin WA21493, N=51) benti til þess að miðgildi tímalengdar þar til eðlilegur fjöldi B-eitilfrumna hafði verið endurheimtur (upphaflegum gildum/neðri mörkum eðlilegra gilda náð, hvort sem gerðist fyrr) væri 72 vikur (á bilinu 27-175 vikur). 90% allra sjúklinga höfðu endurheimt eðlilegan fjölda B-eitilfrumna, þ.e. náð neðri mörkum eðlilegra gilda eða upphaflegum gildum, u.þ.b. tveimur og hálfu ári eftir síðasta innrennsli.

Verkun og öryggi

Heila- og mænusigg með hléum

Verkun og öryggi Ocrevus voru rannsökuð í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum rannsóknum með samanburði við virkt lyf og tvenns konar lyfleysu (double-dummy) (WA21092 and WA21093), sem voru hannaðar með sama hætti og tóku til sjúklinga með heila- og mænusigg með hléum (samkvæmt viðmiðum McDonald 2010) og vísbendingar um sjúkdómsvirkni (skilgreinda samkvæmt klínískum þáttum eða myndgreiningu) á undanförunum tveimur árum. Hönnun rannsókna og lýðfræðilegir eiginleikar þýðisins eru sýnd í töflu 3.

Lýðfræðilegir eiginleikar þýðisins og eiginleikar við upphaf rannsóknar voru með svipuðum hætti í báðum meðferðarhópunum. Sjúklingar sem fengu Ocrevus (hópur A) fengu 600 mg á 6 mánaða fresti (skammtur 1 var gefinn sem 2 x 300 mg innrennsli í bláæð með 2 vikna millibili, en síðari skammtar voru gefnir sem eitt 600 mg innrennsli í bláæð). Sjúklingar í hópi B fengu 44 míkróg af interferón beta-1a (Rebif) með inndælingu undir húð þrisvar í viku.

Tafla 3 Hönnun, lýðfræðilegir eiginleikar þýðisins og eiginleikar við upphaf rannsókna

	Rannsókn 1		Rannsókn 2	
Heiti rannsóknar	WA21092 (OPERA I) (n=821)		WA21093 (OPERA II) (n=835)	
Hönnun rannsókna				
Rannsóknarþýði	Sjúklingar með heila- og mænisigg með hléum			
Sjúkdómssaga við skimun	A.m.k. tvö köst á undanförunum tveimur árum eða eitt kast á undanförunu ári; Skor á EDSS-kvarðanum* á bilinu 0 til 5,5			
Lengd rannsóknar	2 ár			
Meðferðarhópar	Hópur A: Ocrevus 600 mg Hópur B: interferón beta-1a 44 míkrog undir húð (IFN)			
Eiginleikar við upphaf rannsókna	Ocrevus 600 mg (n=410)	IFN 44 míkrog (n=411)	Ocrevus 600 mg (n=417)	IFN 44 míkrog (n=418)
Meðalaldur (ár)	37,1	36,9	37,2	37,4
Aldursbil (ár) við þátttöku	18 - 56	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Kynjaskipting (% karlar/% konur)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Meðaltal/miðgildi lengdar sjúkdóms frá greiningu (ár)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Sjúklingar sem ekki hafa áður fengið sjúkdómstempriandi meðferð (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Meðalfjöldi kasta á síðasta ári	1,31	1,33	1,32	1,34
Hlutfall sjúklinga með T1 gadólínium skellur	42,5	38,1	39,0	41,4
Meðalskor á EDSS-kvarðanum*	2,82	2,71	2,73	2,79

* EDSS-fötlunarmælikvarðinn (Expanded Disability Status Scale)

** Sjúklingar sem ekki höfðu fengið nein lyf við MS á síðustu tveimur árum fyrir slembiröðun.

Klínískar lykilniðurstöður og niðurstöður úr segulómun sem vörðuðu verkun eru sýndar í töflu 4 og mynd 1.

Niðurstöður rannsókna sýndu að Ocrevus hafði marktækt bælandi áhrif á köst, sjúkdómsvirkni sem greindist með segulómun en var undir klínískum mörkum og framvindu sjúkdómsins, borið saman við 44 míkrog af interferón beta-1a sem gefið var með inndælingu undir húð.

Tafla 4 Lykilendapunktur fyrir klíniska þætti og segulómun úr WA21092 og WA21093 rannsóknunum (RMS)

Endapunktur	Rannsókn 1: WA21092 (OPERA I)		Rannsókn 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrevus 600 mg (n=410)	IFN 44 mkróg (n=411)	Ocrevus 600 mg (n=417)	IFN 44 mkróg (n=418)
Klínískir endapunktur				
Arleg kastatiðni (aðalendapunktur) Hlutfallsleg minnkun	0,156	0,292	0,155	0,290
	46% (p<0,0001)		47% (p<0,0001)	
Hlutfall sjúklinga með staðfesta versnun fötlunar semhélst í 12 vikur (12 week Confirmed Disability Progression) ³ Minnkun áhættu (sameiginleg greining ¹) Minnkun áhættu (einstakar rannsóknir ²)	9,8% í Ocrevus hópnum, 15,2% í IFN hópnum			
	40% (p=0,0006) ⁷			
	43% (p=0,0139) ⁷		37% (p=0,0169) ⁷	
Hlutfall sjúklinga með staðfesta versnun fötlunar semhélst í a.m.k. 24 vikur (24 week Confirmed Disability Progression) ³ Minnkun áhættu (sameiginleg greining ¹) Minnkun áhættu (einstakar rannsóknir ²)	7,6% í Ocrevus hópnum, 12,0% í IFN hópnum			
	40% (p=0,0025) ⁷			
	43% (p=0,0278) ⁷		37% (p=0,0370) ⁷	
Hlutfall sjúklinga með staðfestan bata hvað varðar fötlun semhélst í a.m.k. 12 vikur (12 weeks Confirmed Disability Improvement) ⁴ Hlutfallsleg aukning (sameiginleg greining ¹) Hlutfallsleg aukning (einstakar rannsóknir ²)	20,7% í Ocrevus hópnum, 15,6% í IFN hópnum			
	33% (p=0,0194)			
	61% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
Hlutfall sjúklinga án kasta eftir 96 vikur ²	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
	(p<0,0001)		(p<0,0001)	
Hlutfall sjúklinga án vísbendinga um sjúkdómsvirgni (No Evidence of Disease Activity, NEDA) ⁵ Hlutfallsleg aukning ²	48%	29%	48%	25%
	64% (p<0,0001)		89% (p<0,0001)	
Endapunktur fyrir segulómun				
Meðalfjöldi T1 gadólíníumskellna í hverri segulómun Hlutfallsleg fækkun	0,016	0,286	0,021	0,416
	94% (p<0,0001)		95% (p<0,0001)	
Meðalfjöldi nýrra og/æða stækkandi T2 ofurmettaðra skellna í hverri segulómun Hlutfallsleg fækkun	0,323	1,413	0,325	1,904
	77% (p<0,0001)		83% (p<0,0001)	
Hlutfallsleg breyting á heilarúmmáli frá viku 24 til viku 96 Hlutfallsleg minnkun á tapi heilarúmmáls	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
	22,8% (p=0,0042) ⁶		14,9% (p=0,0900)	

¹ Gögnum úr rannsóknum 1 og 2 slegið saman framskyggt

² Greining á p-gildi sem ekki var staðfestandi (non-confirmatory p-value analysis); ekki hluti af fyrirfram ákveðnum stigvaxandi prófunum

³ Skilgreind sem hækkun um $\geq 1,0$ stig frá upphafi á EDSS-kvarðanum (Expanded Disability Status Scale) fyrir sjúklinga með gildi 5,5 eða lægra í upphafi, en hækkun um $\geq 0,5$ stig fyrir sjúklinga með gildi $> 5,5$ í upphafi, Kaplan-Meier mat í viku 96

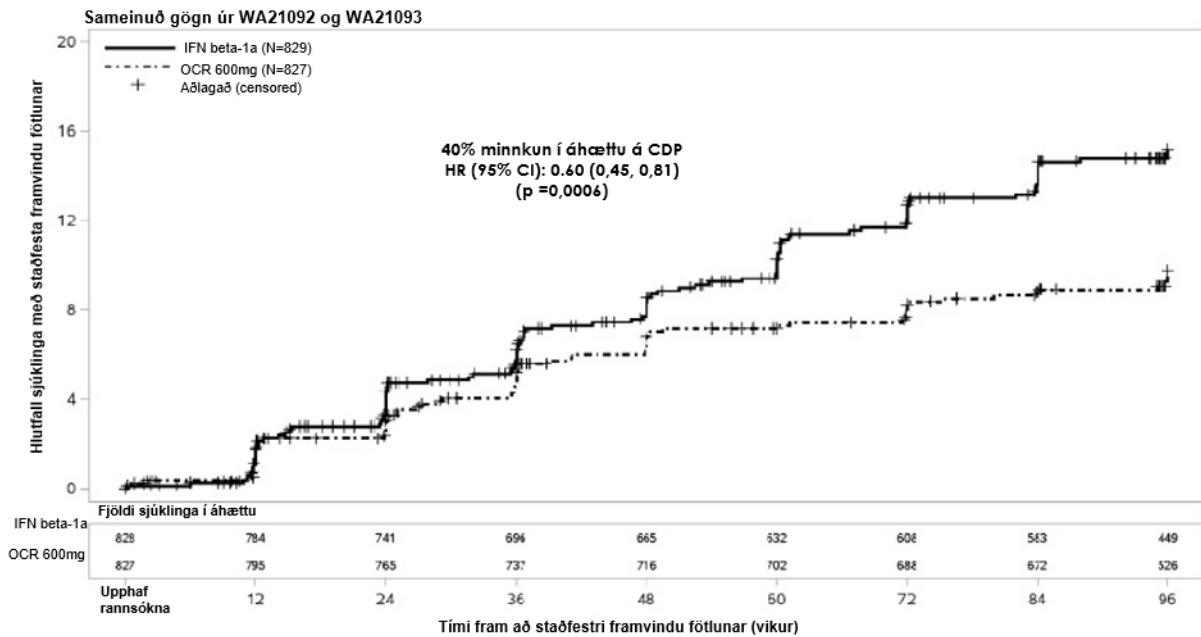
⁴ Skilgreind sem hækkun um $\geq 1,0$ stig frá upphafi á EDSS-kvarðanum (Expanded Disability Status Scale) fyrir sjúklinga með gildi ≥ 2 og $\leq 5,5$ í upphafi, en hækkun um $\geq 0,5$ stig fyrir sjúklinga með gildi $> 5,5$ í upphafi. Sjúklingar með gildi < 2 í upphafi voru ekki teknir með í greiningunni.

⁵ NEDA er skilgreint sem engin köst samkvæmt skilgreiningu rannsóknaráætlunarinnar, engin staðfest versnun fötlunar semhélst í 12 vikur og engin sjúkdómsvirgni samkvæmt segulómun (hvorki T1 gadólíníumskellur né nýjar eða stækkandi T2 skellur) á 96 vikna meðferðartímabilinu. Könnunargreining á öllu þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT).

⁶ Greining á p-gildi sem ekki var staðfestandi; stigvaxandi prófunum hætt áður en endapunktur var náð.

⁷ Log-rank próf

Mynd 1: Kaplan-Meier graf yfir tíma fram að staðfestri framvindu fötlunar (Confirmed Disability Progression, CDP) sem hélst í a.m.k. 12 vikur og þar sem upphaflegt tilvik taugafræðilegrar versnunar kom fram meðan á tvíblindri meðferð stóð (sameinuð gögn um þýði sem ætlunin var að meðhöndla í WA21092- og WA21093-rannsóknunum, ITT)*



*Fyrirfram skilgreind greining sameinaðra gagna úr WA21092 og WA21093 rannsóknunum

Fyrirfram skilgreind greining á tíma fram að staðfestri framvindu fötlunar sem hélst í a.m.k. 12 vikur í sameinuðum gögnum (40% minnkun áhættu við notkun Ocrevus, borið saman við interferón beta-1a ($p=0,0006$) voru í mjög góðu samræmi við niðurstöður fyrir staðfestri framvindu fötlunar sem hélst í a.m.k. 24 vikur (40% minnkun áhættu við notkun Ocrevus, borið saman við interferón beta-1a, $p=0,0025$).

Sjúklingar með virkan sjúkdóm voru teknir inn í rannsóknirnar. Meðal þeirra voru bæði sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið virka meðferð og sjúklingar sem ekki höfðu svarað meðferð á fullnægjandi hátt, skilgreint samkvæmt klínískum þáttum eða myndgreiningu. Greining á undirhópum sjúklinga með mismunandi sjúkdómsvirkni í upphafi meðferðar, þ.m.t. með virkan eða mjög virkan sjúkdóm, sýndi að verkun Ocrevus á árlega kastatíðni og staðfesta framvindu fötlunar sem hélst í a.m.k. 12 vikur var svipuð og hjá heildarþýðinu.

Frumkomið síversnandi heila- og mænisigg

Verkun og öryggi Ocrevus voru einnig rannsökuð í slembiraðaðri, tvíblindri klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu, sem gerð var hjá sjúklingum með frumkomið síversnandi heila- og mænisigg (WA25046) sem voru stutt komnir á sjúkdómsferlinum samkvæmt helstu þátttökuskilyrðum, þ.e. á aldrinum 18-55 ára, að báðum meðtöldum; 3,0 til 6,5 stig á EDSS-kvarðanum við skimun; sjúkdómslengd frá upphafi MS-einkenna styttri en 10 ár hjá sjúklingum með $\leq 5,0$ stig á EDSS-kvarðanum við skimun eða styttri en 15 ár hjá sjúklingum með $> 5,0$ stig á EDSS-kvarðanum við skimun. Varðandi sjúkdómsvirkni geta sérkenni sem eru dæmigerð fyrir bólguvirkni, jafnvel í síversnandi heila- og mænisiggi, tengst myndgreiningunni, (þ.e. T1 skemmdir sem taka upp gadólínium og/eða virkar [nýjar eða stækkandi] T2 skemmdir). Nota á segulómun til að staðfesta bólguvirkni hjá öllum sjúklingum. Sjúklingar eldri en 55 ára voru ekki rannsakaðir. Hönnun rannsóknarinnar og lýðfræðilegir eiginleikar þýðisins eru sýnd í töflu 5.

Lýðfræðilegir eiginleikar þýðisins og eiginleikar við upphaf rannsóknar voru með svipuðum hætti í báðum meðferðarhópunum. Segulómun á höfuðkúpu sýndi sérkenni sem eru dæmigerð fyrir bólguvirkni, annaðhvort sem T1 skemmdir sem taka upp gadólínium eða sem T2 skemmdir.

Í 3. stigs rannsókninni á PPMS fengu sjúklingar 600 mg af Ocrevus á 6 mánaða fresti sem tvö 300 mg innrennsli, gefin með tveggja vikna millibili, allan meðferðartímann. Lyfjahvörf og lyfhrif voru svipuð við 600 mg innrennsli í rannsóknum á RMS og við 2 x 300 mg innrennsli í rannsóknum á PPMS. Tíðni innrennslistengdra viðbragða var einnig svipuð, óháð því hvort 600 mg skammturinn var gefinn sem eitt 600 mg innrennsli eða tvö 300 mg innrennsli með tveggja vikna millibili (sjá kafla 4.8 og 5.2), en vegna þess að innrennsli voru í heild fleiri með 2 x 300 mg skömmtuninni varð heildarfjöldi innrennslistengdra viðbragða meiri. Eftir fyrsta skammtinn er því ráðlagt að gefa Ocrevus í einu 600 mg innrennsli (sjá kafla 4.2) til að minnka heildarfjölda innrennsli (með samhliða útsetningu fyrir fyrirbyggjandi methýlprednisólóni og andhistamíni) og innrennslistengdra viðbragða).

Tafla 5 Hönnun, lýðfræðilegir eiginleikar þýðisins og eiginleikar við upphaf WA25046 rannsóknarinnar

Heiti rannsóknar	WA25046 ORATORIO (n=732)	
Hönnun rannsóknar		
Rannsóknarþýði	Sjúklingar með frumkomið síversnandi heila- og mænusigg	
Lengd rannsóknar	Réðist af fjölda tilvika (<i>að lágmarki 120 vikur og 253 staðfest tilvik versnandi fötlunar</i>) <i>Miðgildi eftirfylgni: Ocrevus 3,0 ár, lyfleysa 2,8 ár</i>	
Sjúkdómssaga við skimun	Aldur 18-55 ár, Skor á EDSS-kvarðanum á bilinu 3,0 til 6,5	
Meðferðarhópar	Hópur A: Ocrevus 600 mg Hópur B: Lyfleysa, slembiraðað í hlutföllunum 2:1	
Eiginleikar við upphaf rannsóknar	Ocrevus 600 mg (n=488)	Lyfleysa (n=244)
Meðalaldur (ár)	44,7	44,4
Aldursbil (ár) við þátttöku	20 - 56	18 - 56
Kynjaskipting (% karlar/% konur)	51,4/48,6	49,2/50,8
Meðaltal/miðgildi lengdar sjúkdóms frá greiningu PPMS (ár)	2,9/1,6	2,8/1,3
Meðalskor á EDSS-kvarðanum	4,7	4,7

Klínískar lykilniðurstöður og niðurstöður úr segulómun sem vörðuðu verkun eru sýndar í töflu 6 og mynd 2.

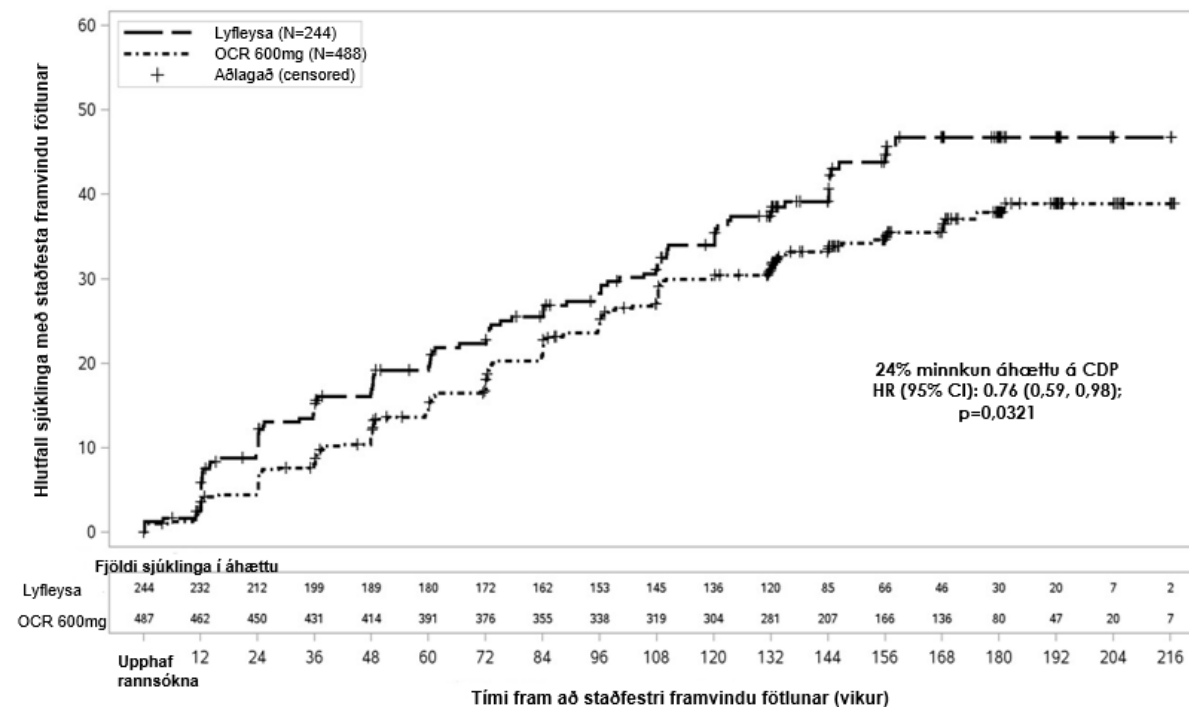
Niðurstöður rannsóknarinnar sýndu að Ocrevus seinkaði framvindu sjúkdómsins marktækt og dró úr hægingu gönguhraða, borið saman við lyfleysu.

Tafla 6 Lykilendapunktur fyrir klíníska þætti og segulómun úr WA25046 rannsókninni (PPMS)

Endapunktur	Rannsókn 3	
	WA25046 (Oratorio)	
	Ocrevus 600 mg (n=488)	Lyfleysa (n=244)
Klínískir endapunktur		
Aðalendapunktur fyrir verkun	30,2%	34,0%
Hlutfall sjúklinga með staðfesta versnun fötlunar sem hélst í 12 vikur (12 week Confirmed Disability Progression) ¹ (aðalendapunktur) Minnkun áhættu	24% (p=0,0321)	
Hlutfall sjúklinga með staðfesta versnun fötlunar sem hélst í a.m.k. 24 vikur (24 week Confirmed Disability Progression) ¹ Minnkun áhættu	28,3%	32,7%
		25% (p=0,0365)
Hlutfallsleg breyting á tímalengd 25 feta göngu frá upphafi til viku 120	38,9	55,1
Hlutfallsleg minnkun á hraða lengingar göngutíma	29,4% (p=0,0404)	
Endapunktur fyrir segulómun		
Hlutfallsleg breyting á rúmmáli T2 ofurmettaðra skellna frá upphafi til viku 120	-3,4	7,4
		(p<0,0001)
Hlutfallsleg breyting á heilarúmmáli frá viku 24 til viku 120	-0,902	-1,093
Hlutfallsleg minnkun á hraða minnkunar heilarúmmáls	17,5% (p=0,0206)	

¹ Skilgreind sem hækkun um $\geq 1,0$ stig frá upphafi á EDSS-kvarðanum (Expanded Disability Status Scale) fyrir sjúklinga með gildi 5,5 eða lægra í upphafi, en hækkun um $\geq 0,5$ stig fyrir sjúklinga með gildi $> 5,5$ í upphafi, Kaplan-Meier mat í viku 120.

Mynd 2: Kaplan-Meier graf yfir tíma fram að staðfestri framvindu fötlunar (Confirmed Disability Progression, CDP) sem hélst í a.m.k. 12 vikur og þar sem upphaflegt tilvik taugafræðilegrar versnunar kom fram meðan á tvíblindri meðferð stöð (þýði sem ætlunin var að meðhöndla í WA25046-rannsókninni, ITT)*



* Öllum sjúklingum í þessari greiningu var fylgt eftir í a.m.k. 120 vikur. Frumgreiningin byggir á öllum tilvikum sem komið höfðu upp.

Fyrirfram skilgreind greining á aðalendapunktunum hjá undirhópum, sem ekki var hönnuð með tilliti til tölfræðilegs styrks (non-powered), benti til þess að yngri sjúklingar og sjúklingar sem voru með T1 skemmdir sem tóku upp gadólíníum við upphaf rannsóknarinnar hefðu meiri ávinning af meðferðinni en eldri sjúklingar og sjúklingar sem ekki voru með T1 skemmdir sem tóku upp gadólíníum við upphaf rannsóknarinnar (≤ 45 ára: áhættuhlutfall 0,64 [0,45; 0,92], >45 ára: áhættuhlutfall 0,88 [0,62; 1,26], sjúklingar með T1 skemmdir sem tóku upp gadólíníum við upphaf rannsóknarinnar: áhættuhlutfall 0,65 [0,40-1,06]; sjúklingar ekki með T1 skemmdir sem tóku upp gadólíníum við upphaf rannsóknarinnar: áhættuhlutfall 0,84 [0,62-1,13]).

Ennfremur bentu eftirágreiningar (post-hoc analyses) til þess að meðferðaráhrif væru betri hjá yngri sjúklingum sem voru með T1 skemmdir sem tóku upp gadólíníum við upphaf rannsóknarinnar (≤ 45 ára: áhættuhlutfall 0,52 [0,27-1,00]; ≤ 46 ára [miðgildi aldurs í WA25046 rannsókninni]; áhættuhlutfall 0,48 [0,25-0,92]; <51 árs: áhættuhlutfall 0,53 [0,31-0,89]).

Myndun mótefna

Mótefni gegn lyfinu (anti-drug antibodies, ADA) voru mæld nokkrum sinnum hjá þátttakendum í klínískum rannsóknum á MS (WA21092, WA21093 og WA25046) (við upphaf meðferðar og á 6 mánaða fresti eftir meðferð, meðan á rannsóknunum stóð). Af 1.311 sjúklingum sem fengu meðferð með Ocrevus reyndust 12 (~1%) hafa myndað mótefni gegn lyfinu við meðferðina, þar af mældust 2 sjúklingar jákvæðir fyrir hlutleysandi mótefnum. Vegna lágrar tíðni mótefnamyndunar gegn Ocrevus er ekki hægt að meta áhrif slíkra mótefna á öryggi eða verkun lyfsins.

Ónæmisáðgerðir

Í slembiráðaðri, opinni rannsókn hjá sjúklingum með heila- og mænisigg með hléum (N=102) var hlutfall sjúklinga með jákvæða svörum við bóluefni gegn stífkrampa 8 vikum eftir bólusetningu 23,9% í hópnum sem fékk ocrelizumab en 54,5% í samanburðarhópnum (engin sjúkdómstemprandi meðferð)

eða interferón-beta). Margfeldis meðaltal (geometric mean) þéttni sértækra mótefna gegn afeitruðu stífkraampaeitri (tetanus toxoid) eftir 8 vikur var 3,74 ein/ml í hópnum sem fékk ocrelizumab en 9,81 ein/ml í samanburðarhópnum. Jákvæð svörun við ≥ 5 sermisgerðum í 23-gildu bóluefni gegn pneumokokkafjölsykrum 4 vikum eftir bólusetningu kom fram hjá 71,6% í hópnum sem fékk ocrelizumab en 100% í samanburðarhópnum. Endurbólusetning (booster) (13-PCV), sem gefin var 4 vikum á eftir 23-gilda bóluefninu, jók ekki umtalsvert svörun við þeim 12 sermisgerðum sem voru sameiginlegar með 23-gilda bóluefninu hjá sjúklingum sem fengu ocrelizumab. Hlutfall sjúklinga með verndandi magn mótefna gegn fimm inflúensustofnum var á bilinu 20,0–60,0% í hópnum sem fékk ocrelizumab og á bilinu 16,7–43,8% í samanburðarhópnum fyrir bólusetningu, en á bilinu 55,6–80,0% í hópnum sem fékk ocrelizumab og á bilinu 75,0–97,0% í samanburðarhópnum 4 vikum eftir bólusetningu. Sjá kafla 4.4 og 4.5.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Ocrevus hjá einum eða fleiri undirhópum barna við heila- og mænisiggi. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörfum ocrelizumabs í rannsóknum á MS var lýst með tveggja hólfa líkani og tímaháðri úthreinsun og voru lyfjahvarfabreytur dæmigerðar fyrir einstofna IgG-mótefni. Heildarútsetning (AUC á 24 vikna skömmtunartímabilinu) var sú sama í rannsóknum á notkun 2 x 300 mg við frumkomnu síversnandi heila- og mænisiggi (PPMS) og í rannsóknum á notkun 1 x 600 mg við heila- og mænisiggi með hléum (RMS), eins og búast mátti við þar sem jafnstórir skammtar voru gefnir. Flatarmál undir tíma-þéttiferlinum (AUC τ) eftir fjórða 600 mg skammt af ocrelizumabi var 3.510 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{dag}$ og meðaltal hámarksþéttni (C_{max}) var 212 $\mu\text{g/ml}$ í rannsóknum á RMS (600 mg innrennsli) og 141 $\mu\text{g/ml}$ í rannsóknum á PPMS (300 mg innrennsli).

Frásög

Ocrevus er gefið með innrennli í bláæð. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á öðrum íkomuleiðum.

Dreifing

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var miðlægt dreifingarrúmmál 2,78 l. Útlægt rúmmál (peripheral volume) var áætlað 2,68 l og úthreinsun milli hólfa (inter-compartment clearance) var áætluð 0,294 l/dag.

Umbrot

Umbrot Ocrevus hefur ekki verið rannsakað sérstaklega, þar sem mótefni eru yfirleitt fjarlægð með niðurbroti (í peptíð og aínósýrur).

Brotthvarf

Jöfn úthreinsun var áætluð 0,17 l/dag og upphafleg tímaháð úthreinsun, sem var áætluð 0,0489 l/dag, minnkaði með helmingunartíma sem nam 33 vikum. Endanlegur helmingunartími brotthvarfs ocrelizumabs var 26 dagar.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Börn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum ocrelizumabs hjá börnum eða unglíngum <18 ára.

Aldraðir

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum ocrelizumabs hjá sjúklingum ≥ 55 ára vegna takmarkaðrar klínískrar reynslu (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum. Sjúklingar með vægt skerta nýrnastarfsemi tóku þátt í klínískum rannsóknum og sást engin breyting á lyfjahvörfum Ocrevus hjá þeim sjúklingum. Ekki liggja fyrir upplýsingar um lyfjahvörf hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum. Sjúklingar með vægt skerta lifrarstarfsemi tóku þátt í klínískum rannsóknum og sást engin breyting á lyfjahvörfum hjá þeim sjúklingum. Ekki liggja fyrir upplýsingar um lyfjahvörf hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á fóstur og fósturvísa. Hvorki hafa verið gerðar rannsóknir á hugsanlegum krabbameinsvaldandi né hugsanlegum stökkbreytandi áhrifum ocrelizumabs.

Í rannsóknum á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá cynomolgus-öpum tengdist gjöf ocrelizumabs frá 20. degi meðgöngu og þar til u.þ.b. 5. vikum eftir fæðingu nýrnahnoðrakvilla (glomerulopathy), myndun eitilfrumubyrpinga (lymphoid follicles) í beinmerg, nýrnabólgu af völdum ífarandi eitilfrumna (lymphoplasmacytic renal inflammation), og minnkaðri þyngd eistna hjá afkvæmum. Skammtar sem mæður fengu í þessum rannsóknum gáfu hámarksþéttni (C_{max}) í sermi sem var að meðaltali 4,5-föld eða 21-föld sú þéttni sem búast má við í klínískri notkun.

Tvö dauðsföll urðu; annað vegna þess að veikburða fyrirburi fékk tækifærissýkingu og hitt vegna smitandi heilahimnubólgu í litlaheila hjá nýfæddu afkvæmi móður með virka sýkingu (júgurbólgu). Fækkun B-eitilfrumna gæti hafa haft áhrif á framvindu beggja þessara sýkinga hjá nýfæddum afkvæmum. Nýfædd afkvæmi mæðra sem höfðu verið útsettar fyrir ocrelizumabi voru með skertan fjölda B-eitilfrumna eftir fæðingu. Mælanlegt magn ocrelizumabs greindist í móðurmjólk (u.þ.b. 0,2% af laggildi í sermi við jafnvægi) meðan mæður mjólkuðu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríum asetat þríhýdrat
Ísediksýra
Trehalósa tvíhýdrat
Pólýsorbit 20
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki hefur orðið vart við ósamrýmanleika milli Ocrevus og poka eða innrennslisbúnaðar úr pólývínýl klóríði eða pólýólefíni.

Ekki á að nota aðrar þynningarlausnir en getið er um í kafla 6.6 til að þynna Ocrevus, þar sem notkun þeirra hefur ekki verið rannsökuð.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Óopnað hettuglas

18 mánuðir.

Þynnt innrennslislausn

Sýnt hefur verið fram á eðlisfræði- og efnafræðilegan stöðugleika í 24 klukkustundir við 2°C – 8°C og síðan í 8 klukkustundir við herbergishita.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota blandaða innrennslislausn strax. Ef lausnin er ekki notuð strax eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og ættu almennt ekki að fara yfir 24 klukkustundir við 2°C – 8°C og síðan í 8 klukkustundir við herbergishita, nema þynning hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát.

Ef ekki er hægt að ljúka innrennslinu daginn sem það er hafið á að farga því sem eftir er af lausninni.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglös í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

10 ml af þykkni í hettuglasi úr gleri. Pakkningar með 1 eða 2 hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Þynningarleiðbeiningar

Heilbrigðisstarfsfólk á að undirbúa Ocrevus fyrir notkun að viðhafðri smitgát. Ekki má hrista hettuglasið.

Lyfið er eingöngu einnota.

Ekki má nota lausnina ef hún er mislituð eða inniheldur agnir af óþekktum uppruna (sjá lýsingu á lausninni í kafla 3).

Þynna á Ocrevus fyrir gjöf. Lausn af Ocrevus til gjafar í bláæð er útbúin með því að þynna lyfið í innrennslispoka sem inniheldur jafnþrýstna 0,9% natriumklóríðlausn (300 mg/250 ml eða 600 mg/500 ml) þannig að endanlegur styrkleiki lyfsins verði u.þ.b. 1,2 mg/ml.

Gefa á þynnta innrennslislausn með innrennslisbúnaði þar sem hún fer gegnum 0,2 eða 0,22 míkróns síu.

Innihald innrennslispokans ætti að hafa náð stofuhita áður en innrennslí í bláæð er hafð.

Förgun

Förgun ónotaðra/útrunninna lyfja

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. janúar 2018.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
Bandaríkin

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLYSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBUÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Ocrevus 300 mg innrennslisþykkni, lausn
ocrelizumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 300 mg af ocrelizumabi í 10 ml (30 mg/ml).

3. HJÁLPAEFNI

Natríum asetat þríhýdrat
Ísediksýra
Trehalósa tvíhýdrat
Pólýsorbit 20
Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
300 mg/10 ml
1 hettuglas
2 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÓF OG IKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu
Hristið ekki hettuglasið

**6. SERSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SERSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SERSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli
Má ekki frjósa
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi
Geymið hettuglösinn í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi

10. SERSTAKAR VARUÐARRAÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

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

12. MARKADSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1231/001 pakkning með 1 hettuglasi
EU/1/17/1231/002 pakkning með 2 hettuglösum

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVITT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FOLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LAGMARKS UPPLYSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM A INNRI UMBUÐUM LITILLA ENINGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG IKOMULEIÐ(IR)

Ocrevus 300 mg innrennslisþykkni, lausn
ocrelizumab

Til notkunar í bláæð eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI ENINGA

300 mg/10 ml

6. ANNÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Ocrevus 300 mg innrennsliþykkni, lausn ocrelizumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ocrevus og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ocrevus
3. Hvernig nota á Ocrevus
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ocrevus
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ocrevus og við hverju það er notað

Hvað er Ocrevus?

Ocrevus inniheldur virka efnið ocrelizumab. Það er tiltekin gerð próteins sem nefnist einstofna mótefni. Mótefni hafa áhrif með því að bindast sértækt við tiltekin markefni í líkamanum.

Við hverju er Ocrevus notað?

Ocrevus er notað til meðferðar hjá fullorðnum með:

- Heila- og mænisigg (MS) með hléum (relapsing multiple sclerosis)
- Frumkomið síversnandi heila- og mænisigg (primary progressive multiple sclerosis)

Hvað er heila- og mænisigg

Heila- og mænisigg (MS) leggst á miðtaugakerfið, einkum taugar í heila og mænu. Hjá sjúklingum með MS starfar ónæmiskerfið (varnarkerfi líkamans) ekki rétt og ræðst á verndandi lag sem nefnist mýelínslíður og umlykur taugaþræði, sem veldur bólgu. Niðurbrot mýelínslíðursins kemur í veg fyrir að taugarnar starfi eðlilega.

Einkenni MS ráðast af því í hvaða hluta miðtaugakerfisins sjúkdómurinn kemur fram og meðal þeirra geta verið vandamál við gang og jafnvægi, máttleysi, dofi, tvísýni og þokusjón, skert samhæfing og vandamál við þvagblöðru.

- **Sjúklingar með MS með hléum** fá endurtekin sjúkdómsköst með einkennum. Einkennin geta komið skyndilega fram, á nokkrum klukkustundum eða smám saman á mörgum dögum. Einkenni geta horfið eða batnað milli kasta, en skemmdir geta hlaðist upp og valdið varanlegri fötlun.
- **Sjúklingar með frumkomið síversnandi MS** eru með einkenni sem yfirleitt versna samfelld frá því að sjúkdómurinn kemur fram.

Hvernig verkar Ocrevus?

Ocrevus binst við tiltekna B-eitilfrumur, sem er tegund af hvítum blóðfrumum og hluti ónæmiskerfisins og gegna hlutverki í MS. Ocrevus binst við og fjarlægir þessar tilteknu B-eitilfrumur. Þetta dregur úr bólgu og árásum á mýelínskíðrið, minnkar líkur á köstum og hægir á framvindu sjúkdómsins.

- **Hjá sjúklingum með MS með hléum** tekur Ocrevus þátt í að bæla verulega niður fjölda kasta og hægja marktækt á framvindu sjúkdómsins. Ocrevus eykur einnig marktækt líkur á því að sjúklingur sýni engin merki um sjúkdómsvirkni (heilaskellur, köst eða versnun fötlunar).
- **Hjá sjúklingum með frumkomið síversnandi MS** tekur Ocrevus þátt í að hægja á framvindu sjúkdómsins og draga úr afturför í gönguhraða.

2. Áður en byrjað er að nota Ocrevus

Ekki má gefa þér Ocrevus:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ocrelizumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með sýkingu
- ef þér hefur verið sagt að þú sért með alvarlega kvilla í ónæmiskerfinu
- ef þú ert með krabbamein

Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn áður en þér er gefið Ocrevus.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá lækninum áður en þér er gefið Ocrevus ef eitthvað af eftirtöldu á við um þig. Læknirinn gæti ákveðið að fresta meðferð þinni með Ocrevus eða ákveðið að þú megir ekki fá Ocrevus ef:

- þú ert með **sýkingu**. Læknirinn mun bíða með að gefa þér Ocrevus þar til sýkingin er bötnuð.
- þú hefur einhvern tímann fengið **lifrabólgu B** eða berð í þér veiruna sem veldur lifrabólgu B. Þetta er vegna þess að lyf eins og Ocrevus geta valdið því að veiran sem veldur lifrabólgu B verði virk á ný. Áður en meðferð með Ocrevus er hafin mun læknirinn rannsaka hvort þú átt á hættu að sýkjast af lifrabólgu B. Sjúklingar sem hafa einhvern tímann fengið lifrabólgu B eða bera í sér veiruna sem veldur lifrabólgu B þurfa að gangast undir blóðpróf og læknir mun fylgjast með þeim með tilliti til einkenna lifrabólgu B.
- þú ert með eða hefur einhvern tímann fengið **krabbamein**. Læknirinn gæti ákveðið að fresta meðferð þinni með Ocrevus.

Áhrif á ónæmiskerfið:

- **Sjúkdómar sem hafa áhrif á ónæmiskerfið:** ef þú ert með annan sjúkdóm sem hefur áhrif á ónæmiskerfið. Hugsanlega mátt þú þá ekki fá Ocrevus.
- **Lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið:** ef þú hefur tekið, tekur nú eða hyggst taka lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið – svo sem krabbameinslyf, ónæmisbælandi lyf eða önnur lyf sem notuð eru við MS. Læknirinn gæti ákveðið að fresta meðferð þinni með Ocrevus eða beðið þig að hætta notkun slíkra lyfja áður en meðferð með Ocrevus hefst. Sjá frekari upplýsingar í kaflanum „Notkun annarra lyfja samhliða Ocrevus“ hér fyrir neðan.

Innrennslistengd viðbrögð

- Innrennslistengd viðbrögð eru algengustu aukaverkanir af meðferð með Ocrevus.
- **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust ef þú færð innrennslistengd viðbrögð** (upptalning á innrennslistengdum viðbrögðum er í kafla 4). Innrennslistengd viðbrögð geta komið fram meðan á innrennsli stendur eða allt að 24 klukkustundum eftir að því lýkur.
- Læknirinn mun gefa þér önnur lyf fyrir innrennsli Ocrevus til að draga úr hættu á innrennslistengdum viðbrögðum (sjá kafla 3) og fylgst verður vandlega með þér meðan á innrennslinu stendur og í a.m.k. eina klukkustund eftir að því lýkur.

Sýkingar

- Ræddu við lækinn áður en þér er gefið Ocrevus ef þú heldur að þú sért með sýkingu. Læknirinn mun bíða þar til sýkingin er um garð gengin áður en hann gefur þér Ocrevus.
- Þú gætir verið viðkvæmari fyrir sýkingum meðan þú notar Ocrevus. Það er vegna þess að Ocrevus hefur áhrif á frumur ónæmiskerfisins, sem taka þátt í vörnum gegn sýkingum.
- Áður en meðferð þín með Ocrevus er hafin og fyrir hvert síðara innrennsli gæti læknirinn beðið þig að gefa blóðsýni til að sannreyna starfsemi ónæmiskerfisins, þar sem sýkingar geta verið tíðari ef alvarlegir kvillar eru til staðar í ónæmiskerfinu.
- Ef þú færð Ocrevus við frumkomnu síversnandi MS og ert með kyngingarerfiðleika getur Ocrevus aukið hættu á alvarlegri lungnabólgu.
- **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust ef þú færð einhver eftirtalinna einkenna sýkingar meðan á meðferð með Ocrevus stendur eða eftir að henni lýkur:**
 - hita eða kuldahroll
 - þrálátan hósta
 - herpes-sýkingu (svo sem áblástur, ristil eða sár á kynfærum).
- **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust ef þú heldur að MS-sjúkdómur þinn fari versnandi eða ef þú tekur eftir nýjum einkennum.** Þetta er vegna mjög sjaldgæfrar og lífshættulegrar sýkingar í heila, sem nefnist ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML) og getur valdið einkennum sem svipar til einkenna MS. PML getur komið fram hjá sjúklingum sem taka lyf sem svipar til Ocrevus og við notkun annarra MS-lyfja.
Segðu maka þínum eða umönnunaraðila frá meðferð þinni með Ocrevus. Aðrir geta tekið eftir einkennum PML sem þú tekur ekki eftir, svo sem minnisvandamálum, erfiðleikum við hugsun, erfiðleikum við gang, sjóntapi eða breytingum á tali, sem læknir þinn gæti þurft að rannsaka.

Bólusetningar

- Láttu lækni þinn vita ef þú hefur nýlega fengið eða gætir fljótlega þurft að fá einhvers konar bólusetningu.
- Meðan þú færð meðferð með Ocrevus má ekki gefa þér lifandi eða lifandi veikluð bóluefni (t.d. BCG-bóluefni gegn berklum eða bóluefni gegn mýgulúsótt).
- Læknirinn gæti ráðlagt þér að fá árstíðabundið bóluefni gegn influensu.
- Læknirinn mun athuga hvort þú þarft á einhverjum bólusetningum að halda áður en meðferð þín með Ocrevus hefst. Gefa á allar bólusetningar a.m.k. 6 vikum áður en meðferð með Ocrevus hefst.

Börn og unglingar

Ocrevus er ekki ætlað börnum eða unglíngum yngri en 18 ára. Það er vegna þess að notkun lyfsins hjá þeim aldurshópi hefur ekki verið rannsökuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Ocrevus

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum er mikilvægt að láta lækinn vita ef:

- þú hefur einhvern tímann notað, notar eða hyggst nota **lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið** – svo sem krabbameinslyf, ónæmisbælandi lyf eða önnur lyf við MS-sjúkdómnum. Áhrif þessara lyfja samhliða Ocrevus á ónæmiskerfið gætu verið of öflug. Læknirinn gæti ákveðið að fresta meðferð þinni með Ocrevus eða beðið þig að hætta notkun slíkra lyfja áður en meðferð þín með Ocrevus hefst.
- þú tekur **lyf við háum blóðþrýstingi**. Þetta er vegna þess að Ocrevus getur lækkað blóðþrýsting. Læknirinn gæti beðið þig að hætta notkun blóðþrýstingslyfja í 12 klukkustundir fyrir hvert innrennsli Ocrevus.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækni þinn áður en þér er gefið Ocrevus.

Meðganga

- Við þungun, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal láta lækinn vita áður en þér er gefið Ocrevus. Það er vegna þess að Ocrevus getur borist yfir fylgju og haft áhrif á barnið.
- Ekki má nota Ocrevus á meðgöngu nema ræða það fyrst við lækinn. Læknirinn mun vega og meta ávinning þinn af því að fá Ocrevus gegn áhættunni fyrir barnið.
- Ræðið við lækni áður en börn eru bólusett.

Getnaðarvarnir fyrir konur

Ef þú ert á barneignaraldri (getur orðið þunguð) verður þú að nota getnaðarvarnir:

- meðan á meðferð með Ocrevus stendur og
- í 12 mánuði eftir að þú færð síðasta innrennsli af Ocrevus.

Brjóstagjöf

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Ocrevus stendur. Það er vegna þess að Ocrevus getur borist í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Ekki er vitað hvort Ocrevus geti haft áhrif á hæfni þína til að aka eða stjórna tækjum og vélum.

Læknirinn mun segja þér hvort MS-sjúkdómurinn gæti haft áhrif á hæfni þína til að aka eða stjórna vélum.

Ocrevus inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af **natríum** (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er nánast natríumsnautt.

3. Hvernig nota á Ocrevus

Læknir eða hjúkrunarfræðingur sem hafa reynslu af þessari meðferð munu gefa þér Ocrevus. Fylgst verður vandlega með þér meðan þér er gefið lyfið, með tilliti til aukaverkana sem gætu komið fram. Þú munt alltaf fá Ocrevus með innrennsli í bláæð.

Lyf sem þér eru gefin áður en þú færð Ocrevus

Áður en þú færð Ocrevus munt þú fá önnur lyf til að koma í veg fyrir hugsanlegar aukaverkanir eða draga úr þeim, svo sem innrennslistengdum viðbrögðum (sjá upplýsingar um innrennslistengd viðbrögð í köflum 2 og 4).

Þú munt fá barkstera og andhistamín fyrir hvert innrennsli og gætir einnig fengið hitalækkandi lyf.

Hvernig er Ocrevus gefið?

- Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér Ocrevus. Lyfið er gefið með innrennsli í æð.
- Fylgst verður vandlega með þér meðan þú færð Ocrevus og í a.m.k. 1 klukkustund eftir innrennslið. Þetta er gert til að fylgjast með því hvort þú fáið einhverjar aukaverkanir, svo sem innrennslistengd viðbrögð. Ef þú færð innrennslistengd viðbrögð er hægt að hægja á innrennslinu, gera hlé á því eða hætta því fyrir fullt og allt, eftir því hve alvarleg viðbrögðin eru (sjá upplýsingar um innrennslistengd viðbrögð í köflum 2 og 4).

Hversu mikið þarft þú að fá af Ocrevus og hversu oft

Þú munt fá alls 600 mg af Ocrevus á 6 mánaða fresti.

- Fyrsti 600 mg skammturinn af Ocrevus verður gefinn í 2 aðskildum hlutum (300 mg í hvort skipti) með 2 vikna millibili. Hvert innrennsli stendur í u.þ.b. 2 klukkustundir og 30 mínútur.
- Síðari 600 mg skammtar af Ocrevus verða gefnir í einu innrennsli. Hvert innrennsli stendur í u.þ.b. 3 klukkustundir og 30 mínútur.

Ef þú missir af innrennsli Ocrevus

- Ef þú missir af innrennsli Ocrevus skaltu ræða við lækinn um að fá það við fyrsta tækifæri. Ekki bíða fram að næsta áætlaða innrennsli.
- Til að hafa fullt gagn af Ocrevus er mikilvægt að þú fáið hvert innrennsli á réttum tíma.

Ef meðferð með Ocrevus er hætt

- Það er mikilvægt að halda meðferðinni áfram eins lengi og þú og læknirinn teljið að þú hafir gagn af henni.
- Sumar aukaverkanir geta tengst litlum fjölda B-eitilfrumna. Eftir að meðferð með Ocrevus er hætt getur þú enn fengið aukaverkanir þar til fjöldi B-eitilfrumna er orðinn eðlilegur. B-eitilfrumur í blóði þínu munu smám saman ná eðlilegum fjölda. Það getur tekið allt frá sex mánuðum að tveimur og hálfu ári og í mjög sjaldgæfum tilvikum nokkur ár.
- Áður en þú byrjar að nota önnur lyf skaltu láta lækinn vita hvenær þú fékkst síðasta innrennsli þitt af Ocrevus.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir við notkun Ocrevus:

Innrennslistengd viðbrögð

- Innrennslistengd viðbrögð eru algengustu aukaverkanir af meðferð með Ocrevus (mjög algeng: geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10). Þau eru yfirleitt væg, en geta verið alvarleg.
- **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einkennum innrennslistengdra viðbragða meðan á innrennslinu stendur eða í allt að 24 klukkustundir eftir að því lýkur.** Meðal einkenna geta verið (ekki tæmandi upptalning):
 - kláði í húð
 - útbrot
 - ofsakláði
 - húðroði
 - erting eða verkur í koki

- mæði
- þroti í koki
- andlitsroði
- lágur blóðþrýstingur
- hiti
- þreytutilfinning
- höfuðverkur
- sundltilfinning
- ógleði
- hraður hjartsláttur.
- Ef þú færð innrennslistengd viðbrögð munt þú fá lyf við þeim og hugsanlega verður nauðsynlegt að hægja á innrennslinu eða gera hlé á því. Hægt er að halda innrennslinu áfram þegar viðbrögðin ganga til baka. Ef innrennslistengd viðbrögð eru lífshættuleg mun læknirinn hætta meðferð þinni með Ocrevus fyrir fullt og allt.

Sýkingar

- Þú gætir verið næmari fyrir sýkingum meðan þú færð Ocrevus. Eftirtaldar sýkingar hafa sést hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Ocrevus við MS:
 - **Mjög algengar:** geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10
 - sýking í efri hluta öndunarfæra
 - influensa.
 - **Algengar:** geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10
 - sýking í ennis- og kinnholum
 - berkjubólga (bólga í berkjum)
 - herpessýking (áblástur eða ristill)
 - sýking í maga og görnum (maga- og garnabólga)
 - sýking í öndunarfærum
 - veirusýking
 - húðsýking (húðbeðsbólga)

Sumar þeirra geta verið alvarlegar.

- **Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust ef þú færð einhver eftirtalinna einkenna sýkingar:**
 - hita eða kuldahroll
 - þrálátan hósta
 - herpessýkingu (svo sem áblástur, ristil eða sár á kynfærum).

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar: geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10

- minnkað magn tiltekinna próteina í blóðinu (immúnóglóbúlína), sem taka þátt í að verja líkamann gegn sýkingum

Algengar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10

- hósti
- söfnun þykks slims í nefi, koki og brjósti.
- lítill fjöldi einnar tegundar hvítra blóðfrumna (daufkyrningafæð)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ocrevus

Heilbrigðisstarfsfólk geymir Ocrevus á sjúkrahúsinu eða læknastofunni, við eftirtaldar aðstæður:

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglösina í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Þynna verður Ocrevus áður en þér er gefið það. Heilbrigðisstarfsmaður annast þynningu lyfsins. Ráðlagt er að nota lyfið strax að lokinni þynningu. Ef það er ekki gert er geymslutími og geymsluskilyrði þess fyrir notkun á ábyrgð viðkomandi heilbrigðisstarfsmanns. Yfirleitt ætti ekki að geyma þynnt lyf lengur en í 24 klukkustundir við 2°C - 8°C og síðan í 8 klukkustundir við herbergishita.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ocrevus inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ocrelizumab. Hvert hettuglas inniheldur 300 mg af ocrelizumabi í 10 ml, þ.e. styrkleikinn er 30 mg/ml.
- Önnur innihaldsefni eru natríum asetat þríhýdrat, ísediksýra, trehalósa tvíhýdrat, pólýsorbat 20 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Ocrevus og pakkningastærðir

- Ocrevus er tær eða lítilega ópálgljáandi, litlaus eða fölbrún lausn.
- Lyfið er innrennislíþykkni, lausn.
- Lyfið er fánlegt í pakkningum með 1 eða 2 hettuglösum (hvert hettuglas inniheldur 10 ml af þykkni). Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: +372 - 6 177 380

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

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

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta
(See Ireland)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Frekari upplýsingar eru í Samantekt á eiginleikum lyfs.

Skammtar

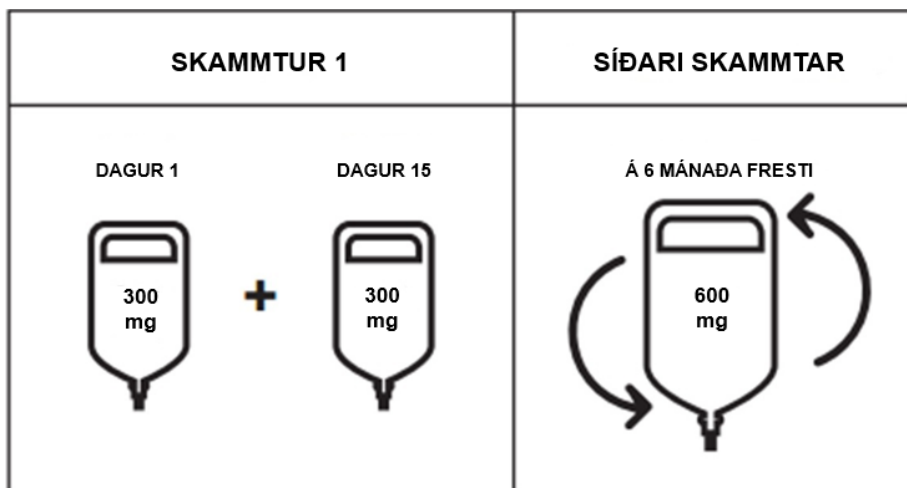
- Upphafsskammtur

Upphaflegur 600 mg skammtur er gefinn með innrennsli í bláæð í tvennu lagi; fyrst 300 mg innrennsli og annað 300 mg innrennsli 2 vikum síðar.

- Síðari skammtar

Síðari skammtar af Ocrevus eru síðan gefnir með innrennsli í bláæð, 600 mg skammtur á 6 mánaða fresti (tafla 1). Gefa á þann fyrsta af síðari 600 mg skömmtum sex mánuðum eftir fyrra innrennsli fyrsta skammtisins. Að lágmarki eiga að líða 5 mánuðir milli skammta af Ocrevus.

Mynd 1: Skammtar og skömmtunaráætlun fyrir Ocrevus



Meðferð við innrennslistengdum viðbrögðum fyrir innrennsli

- Eingöngu reyndir lækningar með aðgang að viðeigandi stuðningsmeðferð til að bregðast við alvarlegum aukaverkunum, svo sem alvarlegum innrennslistengdum viðbrögðum, ofnæmisviðbrögðum eða bráðaofnæmisviðbrögðum eiga að hefja meðferð með Ocrevus og hafa eftirlit með henni.
- Lyfjaforgjöf gegn innrennslistengdum viðbrögðum
Gefa á eftirtalda lyfjaforgjöf fyrir hvert innrennsli Ocrevus til að draga úr tíðni og alvarleika innrennslistengdra viðbragða:
 - 100 mg af metýlprednisólóni (eða jafngildu lyfi) í æð u.þ.b. 30 mínútum fyrir hvert innrennsli Ocrevus;
 - andhistamín u.þ.b. 30-60 mínútum fyrir hvert innrennsli Ocrevus;Auk þess má íhuga að gefa hitalækkandi lyfjaforgjöf (t.d. parasetamól) u.þ.b. 30-60 mínútum fyrir hvert innrennsli Ocrevus.
- Lágþrýstingur getur komið fram meðan á innrennsli Ocrevus stendur, sem hluti innrennslistengdra viðbragða. Því á að íhuga að gera hlé á blóðþrýstingslækkandi meðferð í 12 klukkustundir fyrir hvert innrennsli Ocrevus og meðan á því stendur. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á sjúklingum með blóðríkishjartabilun (New York Heart Association III & IV).

Þynningarleiðbeiningar

- Heilbrigðisstarfsmaður á að útbúa Ocrevus að viðhafðri smitgát. Ekki má hrista hettuglasíð.
- Hvert hettuglas er eingöngu einnota.
- Ocrevus getur innihaldið örsmáar gegnsæjar og/eða endurvarpandi agnir sem tengjast auknum ópalgljáa. Ekki má nota lausnina ef hún er mislituð eða ef hún inniheldur utanaðkomandi agnir.
- Þynna verður Ocrevus áður en lyfið er gefið. Innrennslislausn með Ocrevus er útbúin með því að þynna lyfið í innrennslispoka sem inniheldur jafnþrýstna 0,9% natríumklóríðlausn (300 mg/250 ml eða 600 mg/500 ml), þannig að endanlegur styrkleiki lyfsins verði u.þ.b. 1,2 mg/ml.
- Gefa á þynnta innrennslislausn með innrennslisbúnaði með 0,2 eða 0,22 míkróns gegnumrennslissíu.
- Innihald innrennslispokans verður að vera við herbergishita áður en innrennslíð er hafið til að forðast innrennslisviðbrögð vegna innrennslis of kaldrar lausnar.

Lyfjagjöf

- Eftir þynningu er Ocrevus gefið með innrennsli í bláæð um slöngu sem ekki er notuð til annarrar lyfjagjafar.
- Ekki á að gefa Ocrevus með inndælingu í bláæð.

Tafla 1: Skammtar og skömmtunaráætlun fyrir Ocrevus

		Magn sem á að gefa af Ocrevus	Leiðbeiningar um innrennsli
Upphafsskammtur (600 mg) skipt í 2 innrennsli	Innrennsli 1	300 mg í 250 ml	<ul style="list-style-type: none">• Hefja á innrennslíð með hraðanum 30 ml/klst. í 30 mínútur• Auka má hraðann í 30 ml/klst. þrepum á 30 mínútna fresti, að hámarki í 180 ml/klst.• Gefa á hvert innrennsli á u.þ.b. 2,5 klst.
	Innrennsli 2 (2 vikum síðar)	300 mg í 250 ml	
Síðari skammtar (600 mg) á 6 mánaða fresti	Stakt innrennsli	600 mg í 500 ml	<ul style="list-style-type: none">• Hefja á innrennslíð með hraðanum 40 ml/klst. í 30 mínútur• Auka má hraðann í 40 ml/klst. þrepum á 30 mínútna fresti, að hámarki í 200 ml/klst.• Gefa á hvert innrennsli á u.þ.b. 3,5 klst.

Meðferð við innrennslitengdum viðbrögðum meðan á innrennsli stendur og eftir það

Fylgjast á með sjúklingum meðan á innrennsli stendur og í a.m.k. eina klukkustund eftir að því lýkur.

Meðan á innrennsli stendur

- Breytingar á innrennsli ef innrennslitengd viðbrögð koma fram
Ef innrennslitengd viðbrögð koma fram meðan á innrennsli stendur á að gera eftirtaldir breytingar.

Lífshættuleg innrennslistengd viðbrögð

Ef fram koma merki um lífshættuleg eða hamlandi innrennslistengd viðbrögð meðan á innrennsli stendur, svo sem bráðaofnæmi eða brátt andnaðarheilkenni, á að stöðva innrennslið tafarlaust og veita sjúklingnum viðeigandi meðferð. Hætta á gjöf Ocrevus fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem þetta á við um (sjá kafla 4.3).

Alvarleg innrennslistengd viðbrögð

Ef fram koma merki um alvarleg innrennslistengd viðbrögð (svo sem mæði), eða samtímis andlitsroði, sóttthiti og verkur í hálsi, á að stöðva innrennslið tafarlaust og veita sjúklingnum meðferð samkvæmt einkennum. Hefja á innrennslið á ný þegar öll einkenni hafa gengið til baka. Þegar innrennslið er hafið á ný á hraði þess að vera helmingur þess sem hann var þegar einkennin komu fram. Ekki þarf að gera breytingar á síðari innrennslum nema sjúklingurinn finni aftur fyrir innrennslistengdum viðbrögðum.

Væg eða miðlungi alvarleg innrennslistengd viðbrögð

Ef fram koma merki um væg eða miðlungi alvarleg innrennslistengd viðbrögð (t.d. höfuðverk), á að minnka innrennslishraðann í helming þess sem hann var þegar einkennin komu fram. Halda á þessum minnkaða hraða í a.m.k. 30 mínútur. Ef sjúklingurinn þolir það má auka innrennslishraðann aftur til samræmis við upphaflegan innrennslishraða fyrir sjúklinginn. Ekki þarf að gera breytingar á síðari innrennslum nema sjúklingurinn finni aftur fyrir innrennslistengdum viðbrögðum.

- Hjá sjúklingum sem finna fyrir alvarlegum einkennum frá öndunarfærum, svo sem berkjukrampa eða versnun astma, á að stöðva innrennslið tafarlaust og ekki hefja það á ný. Eftir að meðferð hefur verið veitt samkvæmt einkennum á að fylgjast með sjúklingnum þar til einkenni frá öndunarfærum hafa gengið til baka, þar sem hugsanlegt er að klínísk einkenni versni aftur eftir að hafa batnað fyrst í stað.
- Erfitt getur verið að greina á milli einkenna ofnæmis og innrennslistengdra viðbragða. Ef grunur leikur á um ofnæmisviðbrögð meðan á innrennsli stendur á að stöðva innrennslið tafarlaust og ekki hefja það á ný.

Eftir innrennsli

- Fylgjast á með sjúklingum sem fá Ocrevus í a.m.k. eina klukkustund eftir lok innrennslis, með tilliti til merkja um innrennslistengd viðbrögð.
- Læknar eiga að upplýsa sjúklinga um að innrennslistengd viðbrögð geta komið fram allt að 24 klukkustundum eftir innrennslið.

Geymsluþol

Óopnað hettuglas

18 mánuðir

Þynnt innrennslislausn

- Sýnt hefur verið fram á eðlisfræði- og efnafræðilegan stöðugleika í 24 klukkustundir við 2°C – 8°C og síðan í 8 klukkustundir við herbergishita.
- Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota blandaða innrennslislausn strax. Ef lausnin er ekki notuð strax eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og ættu almennt ekki að fara yfir 24 klukkustundir við 2°C – 8°C og síðan í 8 klukkustundir við herbergishita, nema þynning hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát.
- Ef ekki er hægt að ljúka innrennslinu daginn sem það er hafið á að farga því sem eftir er af lausninni.