

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ocrevus 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 300 mg ocrelizumab i 10 ml med en koncentration på 30 mg/ml. Den slutliga läkemedelskoncentrationen efter spädning är cirka 1,2 mg/ml.

Ocrelizumab är en rekombinant humaniserad anti-CD20 monoklonal antikropp som produceras i ovarieceller från kinesisk hamster genom rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar till lätt opalescent och färglös till svagt brunaktig vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ocrevus är indicerat för behandling av vuxna patienter med skovvis multipel skleros (RMS) med aktiv sjukdom som definieras av kliniska eller bilddiagnostiska fynd (se avsnitt 5.1).

Ocrevus är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidig primärprogressiv multipel skleros (PPMS) med avseende på sjukdomsduration och nivå av funktionsnedsättning samt bilddiagnostiska fynd karakteristiska för inflammatorisk aktivitet (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Ocrevus bör initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av neurologiska sjukdomar och som har tillgång till lämpliga medicinska resurser för att hantera svåra reaktioner såsom allvarliga infusionsrelaterade reaktioner (IRR).

Premedicinering mot infusionsrelaterade reaktioner

Följande två premedicineringar ska administreras före varje infusion med Ocrevus för att reducera frekvensen och svårighetsgraden av IRR (se Infusionsrelaterade reaktioner i avsnitt 4.4 för ytterligare åtgärder för att minska IRR):

- 100 mg intravenöst metylprednisolon (eller likvärdig behandling) cirka 30 minuter före varje infusion med Ocrevus;
- antihistamin cirka 30-60 minuter före varje infusion med Ocrevus.

Dessutom kan premedicinering med ett antipyretikum (t.ex. paracetamol) övervägas cirka 30-60 minuter före varje infusion med Ocrevus.

Dosering

Startdos

Startdosen om 600 mg administreras som två separata intravenösa infusioner; först som en 300 mg infusion, följt två veckor senare av en andra 300 mg infusion (tabell 1).

Efterföljande doser

Efterföljande doser av Ocrevus administreras därefter som en 600 mg intravenös infusion var 6:e månad (tabell 1). Den första efterföljande dosen om 600 mg ska administreras 6 månader efter den första infusionen av startdosen. Ett minsta intervall om 5 månader bör upprätthållas mellan varje dos av Ocrevus.

Justeringar av infusionen i händelse av IRR

Vid händelse av IRR under en infusion, se följande justeringar. Ytterligare information om IRR finns i avsnitt 4.4.

Livshotande IRR

Vid tecken på livshotande eller invalidiserande IRR under pågående infusion såsom akut överkänslighetsreaktion eller akut andnödssyndrom ska infusionen omedelbart stoppas och patienten bör ges lämplig behandling. Behandling med Ocrevus ska sättas ut permanent hos dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Svår IRR

Om en patient upplever en svår IRR (såsom dyspné) eller ett symtomkomplex bestående av rodnad, feber och halsont bör infusionen omedelbart avbrytas och patienten få symtomatisk behandling. Infusionen ska startas igen först efter att alla symtom har försvunnit. Den initiala infusionshastigheten vid omstart bör vara hälften av den infusionshastighet som användes vid tidpunkten för uppkomsten av reaktionen. Justering av infusionshastigheten är inte nödvändig vid efterföljande nya infusioner, såvida inte patienten får en IRR.

Mild till måttlig IRR

Om en patient får en mild till måttlig IRR (t.ex. huvudvärk) bör infusionshastigheten reduceras till hälften av hastigheten som användes vid uppkomsten av reaktionen. Den reducerade hastigheten bör bibehållas i minst 30 minuter. Om detta tolereras kan infusionshastigheten sedan ökas till patientens initiala infusionshastighet. Justering av infusionshastigheten är inte nödvändig vid efterföljande nya infusioner, såvida inte patienten upplever en IRR.

Dosjusteringar under behandling

Exemplen ovan angående avbrytande av dosen och sänkt infusionshastighet (för mild/måttlig och svår IRR) kommer att leda till en ändring av infusionshastigheten och öka den totala infusionstiden, men inte den totala dosen. Dosreduktion av Ocrevus rekommenderas inte.

Försenade eller missade doser

Om en infusion av Ocrevus missas bör den ges så snart som möjligt; vänta inte till nästa planerade dos. Behandlingsintervallet om 6 månader (med ett minimum om 5 månader) bör bibehållas mellan varje dos av Ocrevus (se tabell 1).

Särskilda patientgrupper

Vuxna över 55 år och äldre

Baserat på begränsade tillgängliga uppgifter (se avsnitt 5.1 och avsnitt 5.2) krävs ingen justering av dosen hos patienter över 55 år. Patienter inkluderade i pågående kliniska prövningar fortsätter att doseras med 600 mg ocrelizumab var sjätte månad efter att de blivit 55 år och äldre.

Nedsatt njurfunktion

Säkerhet och effekt för Ocrevus hos patienter med nedsatt njurfunktion har inte formellt studerats. Patienter med mild nedsatt njurfunktion inkluderades i kliniska studier. Det finns ingen erfarenhet hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion. Ocrevus är en monoklonal antikropp och elimineras genom katabolism (dvs. nedbrytning till peptider och aminosyror) och dosjustering förväntas inte vara nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt för Ocrevus hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte formellt studerats. Patienter med mild nedsatt leverfunktion inkluderades i kliniska studier. Det finns ingen erfarenhet hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion. Ocrevus är en monoklonal antikropp och elimineras genom katabolism (snarare än via hepatisk metabolism) och dosjustering förväntas inte vara nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Ocrevus för barn och ungdomar i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Efter spädning administreras Ocrevus som en intravenös infusion genom en därför avsedd infusionskanal. Infusioner av Ocrevus ska inte administreras som intravenös injektion eller bolusinfusion.

Tabell 1 Doseringschema för Ocrevus

		Mängd Ocrevus som ska administreras	Infusionsinstruktioner
Startdos (600 mg) uppdelad på 2 infusioner	Infusion 1	300 mg i 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Starta infusionen med en hastighet på 30 ml/timme i 30 minuter. • Hastigheten kan ökas i intervall om 30 ml/timme var 30:e minut till maximalt 180 ml/timme. • Varje infusion ska ges under cirka 2,5 timmar.
	Infusion 2 (2 veckor senare)	300 mg i 250 ml	
Efterföljande doser (600 mg) en gång var 6:e månad	Engångsinfusion	600 mg i 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Starta infusionen med en hastighet på 40 ml/timme i 30 minuter. • Hastigheten kan ökas i intervall om 40 ml/timme var 30:e minut till maximalt 200 ml/timme. • Varje infusion ska ges under cirka 3,5 timmar.

Lösningar av Ocrevus för intravenös infusion bereds genom spädning av läkemedlet i en infusionspåse innehållande 0,9% natriumklorid till en slutlig koncentration på cirka 1,2 mg/ml. För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering se avsnitt 6.6.

Patienterna bör övervakas under infusionen och under minst en timme efter avslutad infusion (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Pågående aktiv infektion (se avsnitt 4.4)
- Patienter med svår immunsuppression (se avsnitt 4.4)
- Kända aktiva maligniteter (se avsnitt 4.4)

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamnet och tillverknings-satsnumret på det administrerade läkemedlet tydligt noteras i patientens journal.

Infusionsrelaterade reaktioner (IRR)

Ocrevus förknippas med IRR vilket kan vara relaterat till frisättning av cytokiner och/eller andra kemiska mediatorer.

Symtom på IRR kan uppkomma under vilken infusion som helst men har rapporterats mer frekvent under den första infusionen. IRR kan uppkomma inom 24 timmar efter infusionen. Reaktionerna kan yttra sig som klåda, utslag, urtikaria, erytem, halsirritation, orofaryngeal smärta, dyspné, faryngealt ödem, larynxödem, rodnad, hypotoni, pyrexia, trötthet, huvudvärk, yrsel, illamående och takykardi (se avsnitt 4.8).

Före infusionen:

- Hantering av svåra reaktioner: Lämpliga resurser för hantering av svåra reaktioner som t.ex. allvarlig IRR, överkänslighetsreaktioner och/eller anafylaktiska reaktioner bör finnas tillgängliga.
- Hypotoni: Som ett symtom på IRR, kan hypotoni inträffa under infusion med Ocrevus. Uppehåll i blodtryckssänkande behandling bör därför övervägas 12 timmar före och under varje infusion med Ocrevus. Patienter som tidigare har haft hjärtsvikt (New York Heart Association III & IV) har inte studerats.
- Premedicinering: Patienter ska ges premedicinering för att reducera frekvensen och svårighetsgraden av IRR (se avsnitt 4.2).

Under infusionen:

- Följande åtgärder måste vidtas hos patienter som upplever svåra lungsymtom såsom bronkospasm eller astmaexacerbation:
 - infusionen ska omedelbart och permanent avbrytas
 - symptomatisk behandling ska ges
 - patienten ska övervakas tills lungsymtomen har upphört eftersom initial förbättring av de kliniska symtomen kan följas av en försämring
- Överkänslighet kan vara svår att skilja från en IRR med hänsyn till symtomen. Vid misstanke om en överkänslighetsreaktion under infusion måste infusionen omedelbart och permanent stoppas (se "Överkänslighetsreaktioner" nedan).

Efter infusionen:

- Patienter som behandlas med Ocrevus bör övervakas under minst en timme efter avslutad infusion för eventuella symtom på IRR.
- Läkare bör informera patienter om att en IRR kan inträffa inom 24 timmar efter infusion.

För riktlinjer gällande dosering för patienter som upplever symtom på IRR, se avsnitt 4.2.

Överkänslighetsreaktioner

En överkänslighetsreaktion kan också inträffa (akut allergisk reaktion på läkemedel). Typ 1 akuta överkänslighetsreaktioner (IgE-medierade) kan kliniskt vara mycket svåra att skilja från IRR-symtom.

En överkänslighetsreaktion kan uppkomma under vilken infusion som helst men uppkommer dock vanligen inte under den första infusionen. Om patienten under efterföljande infusioner upplever mer uttalade symtom än tidigare eller nya svåra symtom ska en eventuell överkänslighetsreaktion omedelbart övervägas. Patienter med känd IgE-medierad överkänslighet mot ocrelizumab ska inte behandlas (se avsnitt 4.3).

Infektion

Administrering av Ocrevus ska skjutas upp hos patienter med en pågående aktiv infektion tills infektionen har gått över.

Det rekommenderas att patientens immunstatus kontrolleras innan dosering eftersom svårt immunförsvagade patienter (t.ex. med lymfopeni, neutropeni, hypogammaglobulinemi) inte ska behandlas (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Den övergripande andelen patienter som fick en allvarlig infektion var likvärdig med jämförelseläkemedlen (se avsnitt 4.8). Frekvensen av grad 4 (livshotande) och grad 5 (dödliga)

infektioner var låg i alla behandlingsgrupper men i PPMS var den högre med Ocrevus jämfört med placebo för infektioner som var livshotande (1,6% jämfört med 0,4%) och dödliga (0,6% jämfört med 0%). Alla livshotande infektioner gick över utan att ocrelizumab avslutades.

Vid PPMS löper patienter med sväljsvårigheter en högre risk att få aspirationspneumoni. Ocrevusbehandling kan ytterligare öka risken för svår pneumoni hos dessa patienter. Läkare bör vidta snabba åtgärder för patienter som visar tecken på pneumoni.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Risk för PML kan inte uteslutas eftersom John Cunningham (JC) virusinfektioner som orsakar PML har observerats hos patienter som behandlats med anti-CD20-antikroppar och andra MS-behandlingar, och i samband med riskfaktorer (t.ex. patientpopulation, samtidig immunsuppressiv behandling). Läkare ska vara uppmärksamma på tidiga tecken och symtom på PML vilka kan inkludera nydebuterade eller försämrade neurologiska tecken eller symtom, eftersom dessa kan likna MS-sjukdom.

Om PML misstänks ska behandling med Ocrevus avbrytas. Utvärdering som inkluderar undersökning med magnetisk resonanstomografi (MRT), företrädesvis med kontrast (jämfört med MRT före behandling), analys av John Cunningham (JC) Virus Deoxiribonukleinsyra (DNA) från cerebrospinalvätskan samt upprepade neurologiska bedömningar bör övervägas. Om PML konstateras ska behandlingen sättas ut permanent.

Hepatit B-reakivering

Hepatit B-virus (HBV)-reakivering, som i vissa fall resulterat i fulminant hepatit, leversvikt och död, har rapporterats hos patienter behandlade med andra anti-CD20-antikroppar.

Screening för HBV enligt lokala riktlinjer bör utföras hos alla patienter innan behandling med Ocrevus inleds. Patienter med aktiv HBV-infektion (dvs. en aktiv infektion som bekräftats med positiva testresultat för HBsAg och anti-HB) bör inte behandlas med Ocrevus. Patienter med positiv serologi (dvs. negativ för HBsAg och positiv för HB kärnantikropp (HBcAb +); bärare av HBV (positiv för ytantigen, HBsAg +) bör remitteras till en specialist på leversjukdomar innan behandling inleds och bör följas upp samt behandlas enligt lokala medicinska riktlinjer för att förhindra hepatit B-reakivering.

Maligniteter

I kliniska studier har ett ökat antal maligniteter (inklusive bröstcancer) har observerats hos patienter som behandlats med ocrelizumab jämfört med kontrollgrupperna. Incidensen var emellertid jämförbar med den som förväntas hos en MS-population. Individuell nytta-risk utvärdering ska övervägas hos patienter med kända riskfaktorer för maligniteter och hos patienter som aktivt monitoreras för recidiv av malignitet. Patienter med en känd pågående malignitet ska inte behandlas med Ocrevus (se avsnitt 4.3). Patienter bör genomgå bröstcancerscreening enligt lokala riktlinjer. För populationer som inte studerats, se avsnitt 4.2.

Under den kontrollerade delen av de kliniska prövningarna var incidensen av icke-melanom hudcancer låg och det fanns ingen obalans mellan behandlingsgrupperna. En ökning av incidensen observerades mellan år 3 och 4 av behandlingen på grund av basalcellskarcinom, vilket inte observerades under de efterföljande åren. Incidensen ligger inom vad som förväntas hos en MS-population.

Behandling av patienter med svår immunsuppression

Patienter med svår immunsuppression ska inte behandlas förrän tillståndet inte längre kvarstår (se avsnitt 4.3).

Vid andra autoimmuna tillstånd resulterade samtidig användning av Ocrevus med andra immunsuppressiva läkemedel (t.ex. kronisk behandling med kortikosteroider, icke biologiska och biologiska sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel [DMARDS], mykofenolatmofetil, cyklofosfamid, azatioprin) i en ökning av allvarliga infektioner, inklusive opportunistiska infektioner. Dessa infektioner inkluderade, men var inte begränsade till, atypisk pneumoni och *pneumocystis jirovecii* pneumoni, varicella pneumoni, tuberkulos, histoplasmos. I sällsynta fall var vissa av dessa infektioner dödliga. En explorativ analys identifierade följande faktorer som förknippades med risk för allvarliga infektioner: högre doser av Ocrevus än rekommenderat för MS, annan komorbiditet och kronisk användning av immunsuppressiva läkemedel/kortikosteroider.

Användning av andra immunsuppressiva läkemedel samtidigt med Ocrevus rekommenderas inte, förutom kortikosteroider för symtomatisk behandling av skov. Kunskapen är begränsad huruvida samtidig användning av steroider för symtomatisk behandling av skov förknippas med en ökad risk för infektioner i klinisk praxis. I pivotala MS-studier med ocrelizumab förknippades inte administrering av kortikosteroider för behandling av skov med en ökad risk för allvarlig infektion.

När Ocrevus initieras efter immunsuppressiv behandling eller vid initiering av immunsuppressiv behandling efter Ocrevus bör möjligheten att de farmakodynamiska effekterna överlappar varandra tas i beaktande (se avsnitt 5.1 Farmakodynamiska effekter). Försiktighet bör iaktas när Ocrevus förskrivs med tanke på de farmakodynamiska effekterna av andra sjukdomsmodifierande läkemedel mot MS.

Vaccinationer

Säkerheten vid immunisering med levande eller levande försvagade vaccin efter behandling med Ocrevus har inte studerats. Vaccination med levande försvagade eller levande vaccin rekommenderas inte under behandling och fram tills dess att B-cellerna återhämtat sig (i kliniska studier var mediantiden för återhämtning av B-cellsnivåerna 72 veckor). Se avsnitt 5.1.

Det finns inga data på effekterna av vaccination hos patienter som behandlats med Ocrevus. Läkare bör se över vaccinationsstatus hos patienter som övervägs för behandling med Ocrevus. Patienter som behöver vaccination bör slutföra sin immunisering minst 6 veckor före initiering av behandling med Ocrevus.

Se avsnitt 4.5 för ytterligare information om vaccinationer.

Exponering in utero för ocrelizumab och vaccination av spädbarn med levande och levande försvagade vacciner

På grund av risken för depletion av B-celler hos spädbarn till mödrar som har exponerats för Ocrevus under graviditet, bör spädbarnen monitoreras för depletion av B-celler och vaccinationer med levande och levande försvagade vacciner bör skjutas upp tills dess att antalet B-celler hos spädbarnet har återhämtat sig. Säkerhet och tidpunkt för vaccination bör diskuteras med barnets läkare (se avsnitt 4.6).

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier har utförts eftersom inga läkemedelsinteraktioner förväntas via cytokrom P450 enzymer, andra metaboliserande enzymer eller transportörer.

Vaccinationer

Säkerheten vid immunisering med levande eller levande försvagade virala vaccin efter behandling med Ocrevus har inte studerats.

Det finns inga data på effekterna av vaccination hos patienter som behandlats med Ocrevus. Se avsnitt 4.4.

Efter två års behandling med Ocrevus var andelen patienter med positiv antikroppstiter mot *S. pneumoniae*, påssjuka, röda hund och varicella generellt jämförbar med andelen vid baseline.

Immunsuppressiva läkemedel

Det rekommenderas inte att använda andra immunsuppressiva läkemedel samtidigt med Ocrevus, förutom kortikosteroider för symtomatisk behandling av skov.

Se avsnitt 4.4 ”Behandling av patienter med svår immunsuppression” för information om användning av immunsuppressiva läkemedel före, under eller efter behandling med Ocrevus.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiva preventivmedel under behandling med Ocrevus och i 12 månader efter den sista infusionen med Ocrevus (se nedan och avsnitt 5.1 och 5.2).

Graviditet

Ocrevus är en humaniserad monoklonal antikropp av immunglobulin G1 subtyp och immunglobuliner har visats passera placenta.

Endast begränsad mängd data finns tillgänglig från användning av Ocrevus hos gravida kvinnor. Inga data avseende antalet B-celler hos spädbarn som exponerats för ocrelizumab har samlats in och det är inte känt hur länge depletion av B-celler hos spädbarn varar (se avsnitt 4.4).

Övergående depletion av perifera B-celler och lymfocytopeni har rapporterats hos spädbarn födda av mödrar som exponerats för andra anti-CD20-antikroppar under graviditeten.

Djurstudier (embryofetal toxicitet) tyder inte på några teratogena effekter. Depletion av B-celler i uterus påvisades. Reproduktionstoxicitet observerades i pre- och postnatale utvecklingsstudier (se avsnitt 5.3).

Ocrevus bör undvikas under graviditet om inte den potentiella nyttan för modern överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om ocrelizumab/metaboliter utsöndras i human bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data på djur har visat utsöndring av ocrelizumab i mjölk (för ytterligare information se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Kvinnor bör avrådas från att amma under behandling med Ocrevus.

Fertilitet

Data från prekliniska studier visar inga särskilda risker för människa, baserat på studier av manlig och kvinnlig fertilitet hos cynomolgusapor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ocrevus har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De viktigaste och vanligaste rapporterade biverkningarna var IRR och infektioner. Se avsnitt 4.4 och 4.8 (underrubrik ”Beskrivning av utvalda biverkningar”) för ytterligare information.

Tabell över biverkningar

Den övergripande säkerhetsprofilen för Ocrevus vid multipel skleros är baserad på data från patienter i pivotala kliniska studier på MS (RMS och PPMS).

Tabell 2 sammanfattar biverkningarna som rapporterats i samband med användning av Ocrevus hos 1311 patienter (3054 patientår) under de kontrollerade behandlingsperioderna i kliniska MS-studier.

Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Biverkningarna presenteras inom varje organklass efter fallande frekvens.

Tabell 2 Biverkningar rapporterade för Ocrevus (vid RMS och PPMS)

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, influensa	Sinuit, bronkit, oral herpes, gastroenterit, luftvägsinfektion, virusinfektion, herpes zoster, konjunktivit, cellulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta, katarr
Undersökningar	Minskade IgM-nivåer i blod	Minskade IgG-nivåer i blod
Blodet och lymfsystemet		Neutropeni
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterade reaktioner ¹	

¹Symtom som rapporterades som IRR inom 24 timmar efter infusionen beskrivs nedan under ”Infusionsrelaterade reaktioner”.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner

I RMS och PPMS studierna associerades IRR med följande symtom, men är inte begränsade till: klåda, utslag, urtikaria, erytem, rodnad, hypotoni, pyrexia, trötthet, huvudvärk, yrsel, halsirritation, orofaryngeal smärta, dyspné, faryngealt ödem, larynxödem, illamående, takykardi. Inga IRR med dödlig utgång har förekommit i kontrollerade studier.

I kliniska studier (RMS) med aktivt jämförelseläkemedel var IRR den vanligaste biverkningen hos patienter som behandlades med Ocrevus med en total incidens på 34,3% jämfört med en incidens på 9,9% i interferon beta-1a behandlingsgruppen (placeboinfusion). Incidensen av IRR var högst under dos 1, infusion 1 (27,5%) och minskade med tiden till $< 10\%$ vid dos 4. Majoriteten av IRR var milda till måttliga i båda behandlingsgrupperna. 21,7% av Ocrevusbehandlade patienter upplevde milda IRR och 10,1% upplevde måttliga IRR. 2,4% upplevde svåra IRR och 0,1% upplevde livshotande IRR. Se avsnitt 4.4.

I den placebokontrollerade (PPMS) kliniska studien var IRR den vanligaste biverkningen hos patienter som behandlades med Ocrevus med en total incidens på 40,1% jämfört med en incidens på 25,5% i placebogruppen. Incidensen av IRR var högst under dos 1, infusion 1 (27,4%) och minskade med efterföljande doser till < 10% vid dos 4. En större andel av patienterna i varje grupp upplevde IRR under den första infusionen av varje dos jämfört med under andra infusionen av samma dos. Majoriteten av IRR var milda till måttliga. 26,7% av Ocrevusbehandlade patienter upplevde milda IRR och 11,9% upplevde måttliga IRR. 1,4% upplevde svåra IRR. Det förekom inga livshotande IRR. Se avsnitt 4.4.

Infektion

I RMS-studierna med aktivt jämförelseläkemedel förekom infektioner hos 58,5% av patienterna som fick Ocrevus jämfört med hos 52,5% hos patienterna som fick interferon beta-1a. Allvarliga infektioner förekom hos 1,3% av patienterna som fick Ocrevus jämfört med hos 2,9% av patienterna som fick interferon beta-1a. I den placebokontrollerade PPMS studien förekom infektioner hos 72,2% av patienterna som fick Ocrevus jämfört med hos 69,9% av patienterna som fick placebo. Allvarliga infektioner förekom hos 6,2% av patienterna som fick Ocrevus jämfört med hos 6,7% av patienterna som fick placebo. En ökning av frekvensen av allvarliga infektioner observerades vid RMS mellan år 2 och 3, men inte under de efterföljande åren. Ingen ökning observerades vid PPMS.

Luftvägsinfektioner

Andelen luftvägsinfektioner var högre hos Ocrevusbehandlade patienter jämfört med hos patienter behandlade med interferon beta-1a och placebo.

I de kliniska RMS-studierna fick 39,9% av Ocrevusbehandlade patienter och 33,2% av interferon beta-1a-behandlade patienter en övre luftvägsinfektion och 7,5% av Ocrevusbehandlade patienter och 5,2% av interferon beta-1a-behandlade patienter fick en nedre luftvägsinfektion.

I den kliniska PPMS-studien fick 48,8% av Ocrevusbehandlade patienter och 42,7% av patienterna som fick placebo en övre luftvägsinfektion och 9,9% av Ocrevusbehandlade patienter och 9,2% av patienterna som behandlades med placebo fick en nedre luftvägsinfektion.

De luftvägsinfektioner som rapporterats hos patienter behandlade med Ocrevus var övervägande milda till måttliga (80-90%).

Herpes

I kliniska studier (RMS) med aktivt jämförelseläkemedel rapporterades herpesinfektioner oftare hos Ocrevusbehandlade patienter än hos interferon beta-1a-behandlade patienter. Dessa inkluderade herpes zoster (2,1% mot 1,0%), herpes simplex (0,7% mot 0,1%), oral herpes (3,0% mot 2,2%), genital herpes (0,1% mot 0%) och herpes-virusinfektion (0,1% mot 0%). Infektionerna var övervägande milda till måttliga i svårighetsgrad och patienterna återhämtade sig med hjälp av standardbehandling.

I den placebokontrollerade (PPMS) kliniska studien observerades en högre andel patienter med oral herpes (2,7% mot 0,8%) i armen med Ocrevusbehandling.

Laboratorieavvikelser

Immunoglobuliner

Behandling med Ocrevus resulterade i en minskning av total mängd immunoglobuliner under de kontrollerade studieperioderna, huvudsakligen orsakade av en minskning av IgM. Det kan finnas ett samband mellan ihållande minskning av IgG, IgM eller IgA och allvarliga infektioner, men på grund av begränsad exponering och antal patienter kan inga definitiva slutsatser dras.

I kliniska studier (RMS) med aktivt jämförelseläkemedel var andelen patienter med IgG, IgA och IgM < den undre normala gränsen (LLN) vid baseline 0,5%, 1,5% respektive 0,1% hos patienter i

behandlingsarmen med Ocrevus. Efter behandling var andelen patienter med IgG, IgA och IgM < LLN vid 96 veckor 1,5%, 2,4% respektive 16,5% hos patienter som behandlades med Ocrevus.

I den placebokontrollerade (PPMS) studien var andelen patienter med IgG, IgA och IgM < LLN vid baseline 0,0%, 0,2% respektive 0,2% hos patienter som behandlades med Ocrevus. Efter behandling var andelen patienter med IgG, IgA och IgM < LLN vid 120 veckor 1,1%, 0,5% respektive 15,5% hos patienter som behandlades med Ocrevus.

Lymfocyter

Vid RMS observerades en minskning av lymfocyter < LLN hos 20,7% av Ocrevuspatienterna jämfört med 32,6% av patienterna som behandlades med interferon beta-1a. Vid PPMS observerades en minskning av lymfocyter < LLN hos 26,3% av patienterna som behandlats med Ocrevus jämfört med 11,7% av placebobehandlade patienter.

Majoriteten av dessa minskningar som rapporterades hos Ocrevusbehandlade patienter var av grad 1 (< LLN - 800 celler/mm³) och grad 2 (mellan 500 till 800 celler/mm³) i allvarlighetsgrad. Cirka 1% av patienterna i Ocrevusgruppen hade en grad 3 lymfopeni (mellan 200 till 500 celler/mm³). Ingen av patienterna rapporterades med grad 4 lymfopeni (< 200 celler/mm³).

En ökad frekvens av allvarliga infektioner observerades under episoder av bekräftad minskning av totalt lymfocytantal hos patienter som behandlats med ocrelizumab. Antalet allvarliga infektioner var för lågt för att dra några definitiva slutsatser.

Neutrofiler

I den aktivt kontrollerade (RMS) behandlingsperioden observerades en minskning i antalet neutrofiler < LLN hos 14,7% av Ocrevusbehandlade patienter jämfört med hos 40,9% av patienterna som behandlades med interferon beta-1a. I den placebokontrollerade (PPMS) kliniska studien var andelen Ocrevusbehandlade patienter som fick minskat antal neutrofiler högre (12,9%) än för placebobehandlade patienter (10,0%); bland dessa hade en högre procentandel patienter (4,3%) i Ocrevusgruppen neutropeni av grad 2 eller högre jämfört med 1,3% i placebogruppen; cirka 1% av patienterna i Ocrevusgruppen hade neutropeni av grad 4 jämfört med 0% i placebogruppen.

Minskningen i antal neutrofiler var i majoriteten av fallen övergående (observerades endast en gång för en given patient som behandlats med Ocrevus) och av svårighetsgrad 1 (<1500 celler/mm³) och 2 (mellan 1000 till 1500 celler/mm³). En patient med neutropeni av grad 3 (mellan 500 till 1000 celler/mm³) och en patient med grad 4 (<500 celler/mm³) krävde särskild behandling med granulocytkolonistimulerande faktor och kvarstod på ocrelizumab efter händelsen.

Övrigt

En patient som fick 2000 mg Ocrevus dog av systemiskt inflammationsresponssyndrom (SIRS) av okänd etiologi efter en undersökning med magnetisk resonanstomografi (MRT) 12 veckor efter sista infusionen; en anafylaktisk reaktion mot MRT-kontrastmedlet med gadolinium kan ha bidragit till SIRS.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns begränsad erfarenhet från kliniska studier med doser högre än den godkända intravenösa dosen av Ocrevus. Den hittills högsta testade dosen i MS-patienter är 2000 mg givet som två 1000 mg

intravenösa infusioner med 2 veckors intervall (fas II dositeringsstudie i RRMS). Biverkningarna överensstämde med säkerhetsprofilen för Ocrevus i de pivotala kliniska studierna.

Se avsnitt 4.8 för information om systemiskt inflammationsresponsyndrom (SIRS) som förekom hos en patient som behandlades med 2000 mg Ocrevus.

Det finns ingen specifik antidot vid händelse av överdosering. Avbryt infusionen omedelbart och observera patienten för IRR (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA36.

Verkningsmekanism

Ocrelizumab är en rekombinant humaniserad monoklonal antikropp som specifikt binder till B-celler som uttrycker CD20.

CD20 är ett cellyteantigen lokaliserat på pre-B-celler, mogna B-celler och minnes-B-celler men det återfinns inte på lymfoida stamceller och plasmaceller.

Den exakta mekanismen genom vilken ocrelizumab utövar sin terapeutiska kliniska effekt på MS är inte helt klarlagd, men den antas involvera immunmodulering genom att minska antalet och funktionen av B-celler som uttrycker CD20. Efter att ocrelizumab har bundit till cellytan sker en selektiv deplektion av B-celler som uttrycker CD20 genom antikroppsberoende cellulär fagocytos (ADCP), antikroppsberoende cellulär cytotoxicitet (ADCC), komplement-beroende cytotoxicitet (CDC) och apoptos. Kapaciteten att återskapa B-celler och redan existerande humoral immunitet bibehålls. Medfödd immunitet och totala antalet T-celler påverkas inte heller.

Farmakodynamisk effekt

Behandling med Ocrevus leder till en snabb deplektion av CD19+ B-celler i blodet inom 14 dagar efter behandling (första tidpunkten för utvärdering) som en förväntad farmakologisk effekt. Denna kvarstod under hela behandlingsperioden. Vid bestämning av antalet B-celler används CD19 eftersom närvaron av Ocrevus interagerar med identifieringen av CD20 vid analysen.

I Fas III-studierna uppvisade upp till 5% av patienterna en återhämtning av B-cellsnivåerna (> den undre normala gränsen (LLN) eller baseline) mellan varje dos av Ocrevus, vid minst ett tillfälle. Omfattningen och varaktigheten av depletionen av B-celler var desamma i PPMS- och RMS-studierna.

Den längsta uppföljningstiden efter sista infusionen av Ocrevus (Fas II-studien WA21493, n=51) indikerar att mediantiden till återhämtning av B-cellsnivåerna (återgång till baseline/LLN, det som inträffade först) var 72 veckor (inom intervallet 27 – 175 veckor). 90% av alla patienter uppvisade en återhämtning av B-cellsnivåerna till LLN eller baseline inom cirka två och ett halvt år efter sista infusionen.

Klinisk effekt och säkerhet

Skovvisa former av MS

Effekt och säkerhet av Ocrevus utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, ”double-dummy” kliniska studier med aktivt jämförande preparat som kontroll (WA21092 och WA21093) med identisk studiedesign, hos patienter med skovvis förlöpande former av MS (i enlighet med McDonalds kriterier 2010) och bevis på sjukdomsaktivitet (som definierats med kliniska eller bilddiagnostiska fynd) inom

de föregående två åren. Studiedesign och studiepopulationens karakteristika vid baseline är summerade i tabell 3.

Demografiska- och baseline-karakteristika var välbalanserade mellan de två behandlingsgrupperna. Patienter som behandlades med Ocrevus (Grupp A) fick 600 mg var 6:e månad (dos 1 administrerades som 2 x 300 mg intravenös infusion med 2 veckors mellanrum och efterföljande doser administrerades som singeldoser om 600 mg intravenös infusion). Patienterna i Grupp B fick interferon beta-1a (Rebif) 44 mikrogram genom subkutan injektion 3 gånger per vecka.

Tabell 3 Studiedesign, demografiska- och baseline-karakteristika

	Studie 1		Studie 2	
Studienamn	WA21092 (OPERA I) (n=821)		WA21093 (OPERA II) (n=835)	
Studiedesign				
Studiepopulation	Patienter med skovvis förlöpande former av MS			
Anamnes vid screening	Minst två skov under de två föregående åren eller ett skov inom det senaste året; EDSS* från 0 t.o.m. 5,5			
Studiens längd	2 år			
Behandlingsgrupper	Grupp A: Ocrevus 600 mg Grupp B: Interferon beta-1a 44 mikrogram subkutant (IFN)			
Karakteristika vid baseline	Ocrevus 600 mg (n=410)	IFN 44 mikrogram (n=411)	Ocrevus 600 mg (n=417)	IFN 44 mikrogram (n=418)
Genomsnittlig ålder (år)	37,1	36,9	37,2	37,4
Åldersintervall (år) vid inklusion	18 - 56	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Könsfördelning (% män / % kvinnor)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Medel/mediantid för sjukdomen sedan diagnos (år)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Andel patienter naiva för tidigare sjukdomsmodifierande behandling (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Genomsnittligt antal skov under det senaste året	1,31	1,33	1,32	1,34
Andel patienter med kontrastladdade T1 lesioner	42,5	38,1	39,0	41,4
Genomsnittlig EDSS*	2,82	2,71	2,73	2,79

* Expanded Disability Status Scale

**Patienter som inte hade behandlats med något läkemedel mot MS inom 2 år före randomiseringen.

De viktigaste kliniska- och MRT-resultaten med avseende på effekt presenteras i tabell 4 och figur 1.

Resultaten från dessa studier visar att Ocrevus signifikant minskade skovfrekvensen, subklinisk sjukdomsaktivitet mätt med MRT samt progression av sjukdomen jämfört med interferon beta-1a 44 mikrogram subkutant.

Tabell 4 De viktigaste kliniska- och MRT-effektmåtten från studierna WA21092 och WA21093 (RMS)

Effektmått	Studie 1: WA21092 (OPERA I)		Studie 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrevus 600 mg (n=410)	IFN 44 mikrogram (n=411)	Ocrevus 600 mg (n=417)	IFN 44 mikrogram (n=418)
Kliniska effektmått				
Årlig skovfrekvens (primärt effektmått) Relativ reduktion	0,156	0,292	0,155	0,290
	46% (p<0,0001)		47% (p<0,0001)	
Andel patienter med 12 veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning ³ Riskreduktion (poolad analys ¹) Riskreduktion (individuella studier ²)	9,8% Ocrevus vs 15,2% IFN 40% (p=0,0006) ⁷			
	43% (p=0,0139) ⁷		37% (p=0,0169) ⁷	
Andel patienter med 24 veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning ³ Riskreduktion (poolad analys ¹) Riskreduktion (individuella studier ²)	7,6% Ocrevus vs 12,0% IFN 40% (p=0,0025) ⁷			
	43% (p=0,0278) ⁷		37% (p=0,0370) ⁷	
Andel patienter med minst 12 veckors bekräftad funktionsförbättring ⁴ Relativ ökning (poolad analys ¹) Relativ ökning (individuella studier ²)	20,7% Ocrevus vs 15,6% IFN 33% (p=0,0194)			
	6% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
Andel patienter fria från skov vid 96 veckor ²	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
	(p<0,0001)		(p<0,0001)	
Andel patienter med "No Evidence of Disease Activity" (NEDA) ⁵ Relativ ökning ²	48%	29%	48%	25%
	64% (p<0,0001)		89% (p<0,0001)	
MRT effektmått				
Medelvärde för antalet kontrastladdade T1 lesioner per MRT-undersökning Relativ reduktion	0,016	0,286	0,021	0,416
	94% (p<0,0001)		95% (p<0,0001)	
Medelvärde för antalet nya och/eller förstörade hyperintensiva T2 lesioner per MRT-undersökning Relativ reduktion	0,323	1,413	0,325	1,904
	77% (p<0,0001)		83% (p<0,0001)	
Procentuell ändring av hjärnvolymin från vecka 24 till vecka 96 Relativ minskning av förlust av hjärnvolymin	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
	22,8% (p=0,0042) ⁶		14,9% (p=0,0900)	

¹ Data prospektivt poolade från studie 1 och 2.

² Icke-bekräftande analys av p-värde; ej del av prespecificerad test-hierarki.

³ Definierad som en ökning med $\geq 1,0$ poäng från baseline Expanded Disability Status Scale (EDSS) värdet för patienter med värde vid baseline på 5,5 eller mindre, eller $\geq 0,5$ när värdet vid baseline är $> 5,5$, uppskattning enligt Kaplan-Meier vid vecka 96.

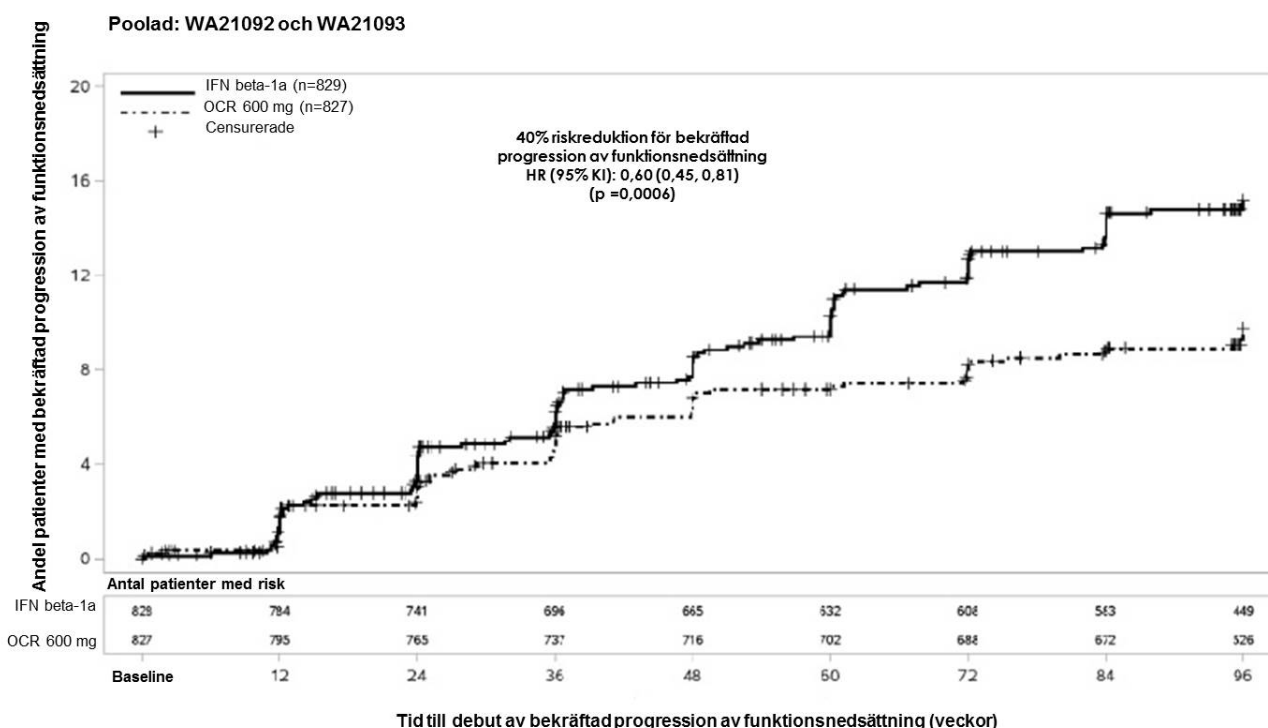
⁴ Definierad som en minskning med $\geq 1,0$ poäng från baseline EDSS-värdet för patienter med EDSS-värde vid baseline på ≥ 2 och $\leq 5,5$, eller $\geq 0,5$ när värdet vid baseline är $> 5,5$. Patienter med värde < 2 vid baseline ingick inte i analysen.

⁵ NEDA definierad som frånvaro av skov enligt definition i protokollet, 12 veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning (CDP), och någon MRT-aktivitet (antingen kontrastladdade T1 lesioner, eller nya eller förstörade T2-lesioner) under hela den 96 veckor långa behandlingsperioden. Exploratoriska resultat baserade på komplett ITT population.

⁶ Icke-bekräftande p-värde; hierarkisk testprocedur avbruten innan effektmåttet skulle ha analyserats.

⁷ Log-rank test.

Figur 1 Kaplan-Meier diagram* av tid till debut av bekräftad progression av funktionsnedsättning som kvarstod i minst 12 veckor då den initiala händelsen av neurologisk försämring inträffade under den dubbelblinda behandlingsperioden (Poolad WA21092 och WA21093 ITT Population)*



*Prespecificerad poolad analys av WA21092 och WA21093

Resultat från den prespecificerade poolade analysen av tid till bekräftad progression av funktionsnedsättning som kvarstod i minst 12 veckor (40% riskreduktion för Ocrevus jämfört med interferon beta-1a, $p=0,0006$) stämde mycket väl överens med resultaten som kvarstod i minst 24 veckor (40% riskreduktion för Ocrevus jämfört med interferon beta-1a, $p=0,0025$).

I studierna inkluderades patienter med aktiv sjukdom. Dessa inkluderade både tidigare obehandlade patienter med aktiv sjukdom och tidigare behandlade patienter med otillräcklig respons som definierats med kliniska eller bilddiagnostiska fynd. Analys av patientpopulationer med avvikande värden för sjukdomsaktivitet vid baseline, inklusive aktiv och högaktiv sjukdom, visade att effekten av Ocrevus på årlig skovfrekvens och 12 veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning var överensstämmande med populationen som helhet.

Primärprogressiv MS

Effekt och säkerhet av Ocrevus utvärderades även i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie hos patienter med primärprogressiv MS (studien WA25046) som enligt de huvudsakliga inklusionskriterierna var i tidigt stadium i sitt sjukdomsförlopp, dvs. ålder 18-55 år, inklusive; EDSS vid screening från 3,0 till 6,5 poäng; tid sedan debut av MS-symtom mindre än 10 år hos patienter med ett EDSS vid screening $\leq 5,0$ eller mindre än 15 år hos patienter med ett EDSS vid screening $> 5,0$. Avseende sjukdomsaktivitet kan fynd som är karakteristiska för inflammatorisk aktivitet, även vid progressiv MS, vara bilddiagnostiska (dvs. kontrastladdade T1 lesioner och/eller aktiva [nya eller förstörade] T2 lesioner). MRT-bevis bör användas för att bekräfta inflammatorisk aktivitet hos alla patienter. Patienter över 55 år studerades inte. Studiedesign och studiepopulationens karakteristika vid baseline presenteras i tabell 5.

Demografiska- och baseline-karakteristika var välbalanserade mellan de två behandlingsgrupperna. Kranial MRT visade bilddiagnostiska fynd som var karakteristiska för inflammatorisk aktivitet, antingen kontrastladdade T1 lesioner eller T2 lesioner.

Under Fas 3 PPMS-studien fick patienterna 600 mg Ocrevus var 6:e månad administrerad som två infusioner om 300 mg med två veckors mellanrum genom hela behandlingsperioden. Infusionerna om 600 mg i RMS och infusionerna om 2 x 300 mg i PPMS visade likvärdiga PK/PD profiler. IRR-profiler per infusion var också jämförbara, oberoende av om 600 mg-dosen administrerades som en engångsinfusion på 600 mg eller som två infusioner om 300 mg med två veckors mellanrum (se avsnitt 4.8 och 5.2), men p.g.a. totalt fler infusioner med doseringsregimen 2 x 300 mg var totala antalet IRR högre. Det rekommenderas därför att administrera Ocrevus som en 600 mg engångsinfusion efter dos 1 (se avsnitt 4.2) för att minska det totala antalet infusioner (med samtidig exponering för profylaktisk metylprednisolon och ett antihistamin) och relaterade reaktioner på infusionen.

Tabell 5 Studiedesign, demografiska- och baseline-karakteristika för studie WA25046

Studienamn	Studie WA25046 ORATORIO (n=732)	
Studiedesign		
Studiepopulation	Patienter med primärprogressiv form av MS	
Studiens längd	Händelsestyrd (<i>Minst 120 veckor och 253 bekräftade händelser med funktionsnedsättning</i>) (Medianvärde på uppföljningstid: Ocrevus 3,0 år, Placebo 2,8 år)	
Anamnes vid screening	Ålder 18-55 år, EDSS på 3,0 till 6,5	
Behandlingsgrupper	Grupp A: Ocrevus 600 mg Grupp B: Placebo, med randomisering 2:1	
Karakteristika vid baseline	Ocrevus 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Genomsnittlig ålder (år)	44,7	44,4
Åldersintervall (år) vid inklusion	20 – 56	18 - 56
Könsfördelning (% män / % kvinnor)	51,4/48,6	49,2/50,8
Medel/mediantid för sjukdomen sedan PPMS-diagnos (år)	2,9/1,6	2,8/1,3
Genomsnittlig EDSS	4,7	4,7

De viktigaste kliniska och MRT effektresultaten presenteras i tabell 6 och figur 2.

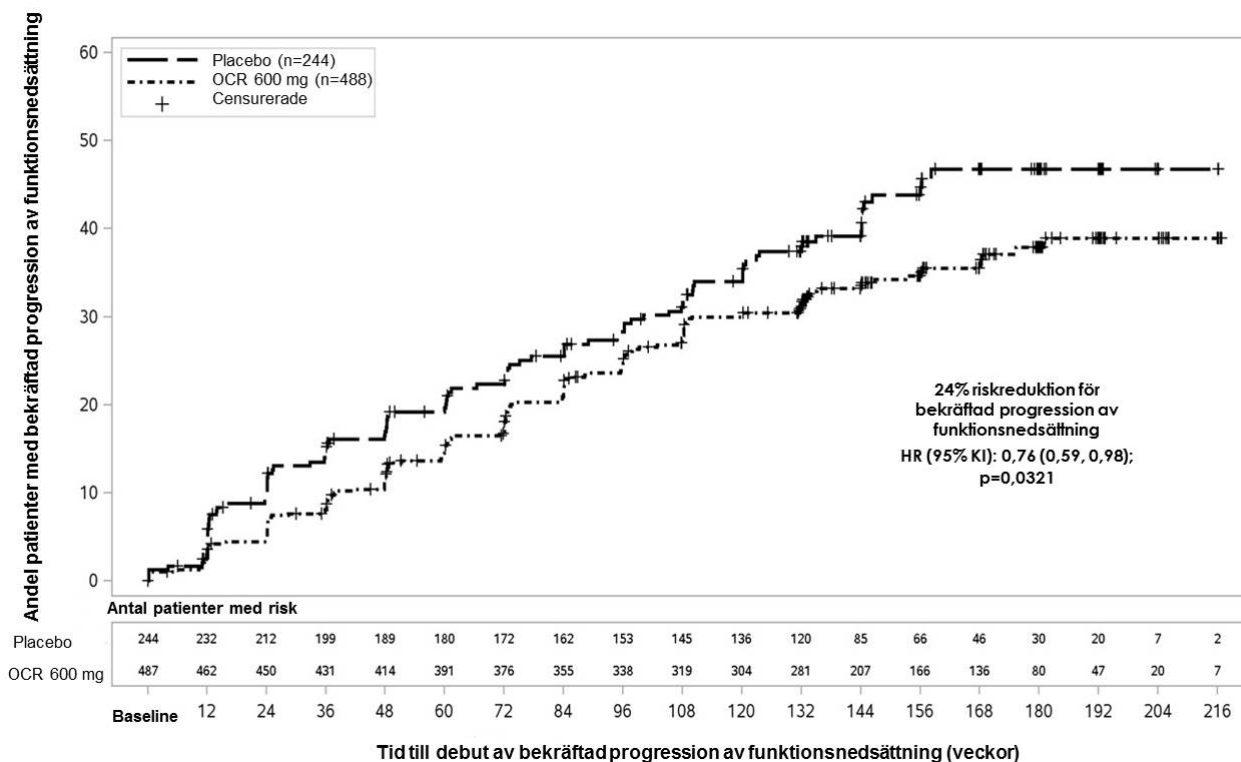
Resultaten från denna studie visar att Ocrevus signifikant försenar sjukdomsprogression och reducerar försämringen av gånghastigheten jämfört med placebo.

Tabell 6 De viktigaste kliniska- och MRT-effektmått från studie WA25046 (PPMS)

	Studie 3	
Effektmått	WA25046 (Oratorio)	
	Ocrevus 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Kliniska effektmått		
Primära effektmått		
Andel patienter med 12 veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning ¹ (primärt effektmått)	30,2%	34,0%
Riskreduktion	24% (p=0,0321)	
Andel patienter med 24 veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning ¹	28,3%	32,7%
Riskreduktion	25% (p=0,0365)	
Procentuell ändring av Timed 25-Foot Walk från baseline till vecka 120	38,9	55,1
Relativ minskning av försämringstakten av gångtid	29,4% (p=0,0404)	
MRT effektmått		
Procentuell förändring av volymen av hyperintensiva T2 lesioner från baseline till vecka 120	-3,4	7,4
	(p<0,0001)	
Procentuell förändring av hjärnvolumen från vecka 24 till vecka 120	-0,902	-1,093
Relativ minskning i grad av förlust av hjärnvolum	17,5% (p=0,0206)	

¹ Definierad som en ökning med $\geq 1,0$ poäng från baseline EDSS värdet för patienter med värde vid baseline på 5,5 eller mindre, eller $\geq 0,5$ när värdet vid baseline är $> 5,5$, uppskattning enligt Kaplan-Meier vid vecka 120.

Figur 2 Kaplan-Meier diagram av tid till debut av bekräftad progression av funktionsnedsättning som kvarstod i minst 12 veckor då den initiala händelsen av neurologisk försämring inträffade under den dubbelblinda behandlingsperioden (WA25046 ITT Population)*



*Alla patienter i denna analys följdes upp under minst 120 veckor. Den primära analysen är baserad på alla händelser.

En förspecificerad icke-powerstyrkt subgruppsanalys av det primära effektmåttet tyder på att patienter som är yngre eller de med kontrastladdade T1 lesioner vid baseline får en större behandlingsfördel än patienter som är äldre eller utan kontrastladdade T1 lesioner [≤ 45 år: HR 0,64 [0,45, 0,92], > 45 år: HR 0,88 [0,62, 1,26] med kontrastladdade T1 lesioner vid baseline: HR 0,65 [0,40-1,06], utan kontrastladdade T1 lesioner vid baseline: HR 0,84 [0,62-1,13].

Dessutom tyder post-hoc analyser på att yngre patienter med kontrastladdade T1 lesioner vid baseline har en bättre behandlingseffekt (≤ 45 år: HR 0,52 [0,27-1,00]; ≤ 46 år [medianåldern i studie WA25046]; HR 0,48 [0,25-0,92]; < 51 år: HR 0,53 [0,31-0,89].

Immunogenicitet

Patienter i MS-studier (WA21092, WA21093 och WA25046) testades vid flera tillfällen (baseline och var 6:e månad efter behandling under hela studietiden) med avseende på antikroppar mot läkemedel (ADAs). Av 1311 patienter som behandlades med Ocrevus visade 12 patienter (~1%) positivt svar på behandlingsrelaterade ADAs. Av dessa visade 2 patienter positivt svar på neutraliserande antikroppar. Påverkan av behandlingsrelaterade ADAs på effekt och säkerhet kan inte utvärderas med anledning av den låga incidensen av ADA associerad till Ocrevus.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Ocrevus för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av multipel skleros (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ocrelizumabs farmakokinetik i MS-studierna beskrevs med en två-kompartimentmodell med tidsberoende clearance och med PK-parametrar typiska för en IgG1 monoklonal antikropp. Den totala exponeringen (AUC över doseringsintervallet på 24 veckor) var identisk för 2 x 300 mg i PPMS-studien och 1 x 600 mg i RMS-studierna, vilket var förväntat då de administrerade doserna var identiska. Areal under kurvan (AUC τ) efter den fjärde dosen om 600 mg ocrelizumab var 3510 mikrogram/ml·dag och den genomsnittliga maxkoncentrationen (C_{max}) var 212 μ g/ml vid RMS (600 mg infusion) och 141 μ g/ml vid PPMS (300 mg infusioner).

Absorption

Ocrevus administreras som en intravenös infusion. Inga studier med andra administreringsvägar har utförts.

Distribution

Den populationsfarmakokinetiska uppskattningen av den centrala distributionsvolymen var 2,78 liter. Perifer volym och inter-kompartiment clearance uppskattades till 2,68 liter respektive 0,294 liter/dag.

Metabolism

Metabolismen av Ocrevus har inte studerats direkt eftersom antikroppar huvudsakligen elimineras genom katabolism (dvs. nedbrytning till peptider och aminosyror).

Eliminering

Konstant clearance uppskattades till 0,17 liter/dag och initialt tidsberoende clearance till 0,0489 liter/dag vilket minskade med en halveringstid på 33 veckor. Den terminala elimineringshalveringstiden för ocrelizumab var 26 dagar.

Farmakokinetik hos särskilda populationer

Pediatrisk population

Inga studier för att utvärdera farmakokinetiken för ocrelizumab hos barn och ungdomar < 18 år har utförts.

Äldre

Det finns inga särskilda farmakokinetiska studier med ocrelizumab hos patienter ≥ 55 år på grund av begränsad klinisk erfarenhet (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Inga formella farmakokinetikstudier har utförts. Patienter med mild nedsatt njurfunktion ingick i de kliniska studierna och ingen ändring av Ocrevus farmakokinetik observerades hos dessa patienter. Det finns ingen PK-information för patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga formella farmakokinetikstudier har utförts. Patienter med mild nedsatt leverfunktion ingick i de kliniska studierna och ingen ändring av farmakokinetiken observerades hos dessa patienter. Det finns ingen PK-information för patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och embryo-fetal utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Varken karcinogenicitets- eller mutagenicitetsstudier har utförts med ocrelizumab.

I en studie avseende pre- och postnatal utveckling hos cynomolgusapa var administrering av ocrelizumab från dag 20 under dräktigheten till cirka 5 veckor efter födseln förknippad med glomerulopati, lymfatisk follikelbildning i benmärg, lymfoplasmacytisk renal inflammation och minskad testikelvikt hos avkomman. Doserna som administrerades till honorna i denna studie resulterade i maximala genomsnittliga serumkoncentrationer (C_{max}) som var 4,5 till 21 gånger högre än de som förväntas vid klinisk användning.

Två moribunda fall rapporterades, ett tillskrevs svaghet p.g.a. prematur födsel tillsammans med en opportunistisk infektion, och det andra tillskrevs en infektiös meningoencefalit som involverade cerebellum hos den nyfödda med en maternell hona med en aktiv infektion (mastit). Förloppet av båda neonatala infektionerna kunde potentiellt ha påverkats av depletion av B-celler. En depletion av B-cellspopulation noterades hos nyfödda avkommor till honor som exponerats för ocrelizumab under den post-natala fasen. Mätbara nivåer av ocrelizumab detekterades i mjölk (cirka 0,2% av serumdalvärdet vid steady state) under laktationsperioden.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetattrihydrat
Koncentrerad ättiksyra
Trehalosdihydrat
Polysorbat 20
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Inga inkompatibiliteter mellan Ocrevus och påsar och infusionsset av polyvinylklorid (PVC) eller polyolefin (PO) har observerats.

Använd inte andra spädningvätskor för att späda Ocrevus än de som anges i avsnitt 6.6 eftersom det inte har testats.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

18 månader

Utspädd lösning för intravenös infusion

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 24 timmar vid 2 °C-8 °C och därefter i 8 timmar vid rumstemperatur.

Ur mikrobiologisk synvinkel skall utspädd infusionslösning användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och -förhållanden före användning och förvaring bör normalt inte överskrida 24 timmar vid 2°C-8°C och därefter 8 timmar vid rumstemperatur, om inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Om en intravenös infusion inte kan avslutas samma dag ska resterande lösning kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml koncentrat i en injektionsflaska av glas. Förpackningsstorlek om 1 eller 2 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för spädning

Ocrevus ska beredas av sjukvårdspersonal med aseptisk teknik. Skaka inte injektionsflaskan.

Produkten är avsedd endast för engångsbruk.

Använd inte lösningen om den är missfärgad eller om lösningen innehåller främmande partiklar (se avsnitt 3 för beskrivning av lösningen).

Ocrevus läkemedel måste spädas före administrering. Lösningar av Ocrevus för intravenös administrering bereds genom spädning av läkemedlet i en infusionspåse innehållande isoton 0,9% natriumklorid (300 mg / 250 ml eller 600 mg / 500 ml) till en slutkoncentration på cirka 1,2 mg/ml.

Den färdigspädda infusionslösningen måste administreras via ett infusionsset med ett 0,2 eller 0,22 mikrometers in-line-filter.

Innan den intravenösa infusionen påbörjas måste innehållet i infusionspåsen anta rumstemperatur för att undvika infusionsreaktioner p.g.a. att lösningen administreras vid låg temperatur.

Destruktion

Destruktion av oanvänt/utgången läkemedel

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1231/001

EU/1/17/1231/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 8 januari 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
USA

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

· **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

· **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ocrevus 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
ocrelizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 300 mg ocrelizumab i 10 ml (30 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumacetat trihydrat
Koncentrerad ättiksyra
Trehalosdihydrat
Polysorbat 20
Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
300 mg/10 ml
1 injektionsflaska
2 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
För intravenös användning efter spädning
Skaka inte injektionsflaskan

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt
Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1231/001 Förpackning med 1 injektionsflaska
EU/1/17/1231/002 Förpackning med 2 injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ocrevus 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
ocrelizumab

i.v. efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

300 mg/10 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Ocrevus 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning ocrelizumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ocrevus är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Ocrevus
3. Hur Ocrevus ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ocrevus ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ocrevus är och vad det används för

Vad Ocrevus är

Ocrevus innehåller den aktiva substansen ocrelizumab. Det är en typ av protein som kallas ”monoklonal antikropp”. Antikroppar verkar genom att fästa till specifika mål i din kropp.

Vad Ocrevus används för

Ocrevus används för att behandla vuxna med:

- Skovvis multipel skleros (RMS)
- Tidig primärprogressiv multipel skleros (PPMS)

Vad är multipel skleros

Multipel skleros (MS) drabbar det centrala nervsystemet, särskilt nerverna i hjärnan och ryggmärgen. Vid MS fungerar immunsystemet (kroppens försvarssystem) felaktigt och angriper det skyddande lagret (som kallas myelinskida) runt nervcellerna och orsakar inflammation. Nedbrytning av myelinskidan hindrar nerverna från att fungera ordentligt.

Symtomen på MS beror på vilken del av det centrala nervsystemet som är påverkat och kan inkludera problem med att gå och balansen, svaghet, domningar, dubbelseende och dimsyn, koordinationssvårigheter och problem med urinblåsan.

- **Vid skovvis MS** har patienten upprepade attacker med symtom (skov). Symtomen kan uppkomma plötsligt, inom några timmar eller långsamt över flera dagar. Symtomen försvinner eller förbättras mellan skoven men skador kan byggas upp och leda till bestående funktionsnedsättning.
- **Vid primärprogressiv MS** förvärras symtomen vanligen fortlöpande efter sjukdomsdebuten.

Hur fungerar Ocrevus?

Ocrevus fäster till specifika B-celler, vilka är en typ av vita blodkroppar som är en del av immunsystemet och har betydelse vid MS. Ocrevus söker sig till och avlägsnar dessa specifika B-celler. Detta minskar inflammationen och angreppen på myelinskidan, minskar risken för att få ett skov och fördröjer utvecklingen av din sjukdom.

- **Vid skovvis MS (RMS)** hjälper Ocrevus till att markant minska antalet angrepp (skov) och markant fördröja sjukdomens utvecklingstakt. Ocrevus ökar också markant möjligheten att en patient inte har några tecken på sjukdomsaktivitet (förändringar i hjärnan, skov och förvärrad funktionsnedsättning).
- **Vid primärprogressiv MS (PPMS)** hjälper Ocrevus till att fördröja sjukdomens utvecklingstakt och minska försämringen av gånghastighet.

2. Vad du behöver veta innan du får Ocrevus

Du får inte ges Ocrevus:

- om du är allergisk mot ocrelizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en pågående infektion
- om du har fått veta att du har svåra problem med ditt immunsystem
- om du har cancer

Om du är osäker, tala med din läkare innan du får Ocrevus.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du får Ocrevus om något av följande gäller dig. Din läkare kan bestämma sig för att skjuta upp behandlingen med Ocrevus eller att du inte kan få Ocrevus om:

- du har en **infektion**. Din läkare kommer att vänta tills infektionen gått över innan du får Ocrevus.
- du någon gång har haft **hepatit B** eller är bärare av hepatit B-virus. Detta beror på att läkemedel som Ocrevus kan orsaka att hepatit B-viruset blir aktivt igen. Innan behandling med Ocrevus påbörjas kommer din läkare att kontrollera om du löper risk att få hepatit B-infektion. Patienter som har haft en hepatit B-infektion eller är bärare av hepatit B-virus kommer att få lämna ett blodprov och läkaren kommer att övervaka om tecken på en hepatit B-infektion uppstår.
- du har **cancer** eller har tidigare haft cancer. Din läkare kan bestämma sig för att skjuta upp behandlingen med Ocrevus.

Effekt på immunsystemet:

- **Sjukdomar som påverkar ditt immunsystem:** om du har en annan sjukdom som påverkar immunsystemet. Då kanske du inte kan få Ocrevus.
- **Läkemedel som påverkar ditt immunsystem:** om du någonsin har tagit, tar eller planerar att ta läkemedel som påverkar immunsystemet, såsom cellgifter, läkemedel som nedsätter immunsystemet eller andra läkemedel som används för att behandla MS. Din läkare kan bestämma sig för att skjuta upp behandlingen med Ocrevus eller att be dig sluta ta sådana läkemedel innan behandling med Ocrevus påbörjas. För ytterligare information se nedan under rubriken ”Andra läkemedel och Ocrevus”.

Reaktioner i samband med infusionen

- Reaktioner i samband med infusionen är den vanligaste biverkningen vid behandling med Ocrevus.
- **Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska om du får någon reaktion i samband med infusionen** (se avsnitt 4 för en lista på reaktioner i samband med infusion). Reaktioner i samband med infusionen kan inträffa under infusionen eller upp till 24 timmar efter infusionen.
- För att minska risken för reaktioner i samband med infusionen kommer din läkare att ge dig andra läkemedel före varje infusion med Ocrevus (se avsnitt 3) och du kommer att övervakas noga under infusionen och i minst en timme efter avslutad infusion.

Infektioner

- Tala om för din läkare innan du får Ocrevus om du tror att du har en infektion. Din läkare kommer att avvakta tills infektionen gått tillbaka innan du får Ocrevus.
- Du kan lättare få infektioner när du behandlas med Ocrevus. Detta beror på att immuncellerna som Ocrevus angriper också hjälper till att bekämpa infektioner.
- Innan du startar behandlingen med Ocrevus och innan efterföljande infusioner ges kan din läkare be dig att lämna ett blodprov för att kontrollera ditt immunsystem eftersom infektioner förekommer oftare vid allvarliga problem med ditt immunsystem.
- Om du behandlas med Ocrevus för primärprogressiv multipel skleros och du har sväljsvårigheter kan Ocrevus öka risken för svår lunginflammation.
- **Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska om du upplever några av dessa tecken på infektion under eller efter behandling med Ocrevus:**
 - feber eller frossa
 - hosta som inte går över
 - herpes (som t.ex. munsår, bältros eller könsherpes).
- **Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska om du tycker att din MS förvärras eller om du upplever nya symtom.** Anledningen till detta är en mycket sällsynt och livshotande infektion i hjärnan, s.k. progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) som kan orsaka symtom liknande dem vid MS. PML kan uppkomma hos patienter som tar läkemedel som liknar Ocrevus och andra läkemedel som används för att behandla MS.
- **Berätta för din partner eller vårdare** om din behandling med Ocrevus. De kan lägga märke till symtom på PML som inte du gör, t.ex. minnesluckor, problem att tänka, svårigheter att gå, synförlust, förändringar i sättet du pratar, som din läkare kan behöva undersöka.

Vaccinationer

- Tala om för din läkare om du nyligen har fått något vaccin eller kan tänkas få ett vaccin inom den närmsta tiden.
- Under tiden du behandlas med Ocrevus ska du inte få levande eller levande försvagade vacciner (t.ex. BCG-vaccin mot tuberkulos eller vaccin mot gula febern). Det är inte känt hur Ocrevus kan påverka hur du reagerar på andra typer av vacciner.
- Din läkare kommer att kontrollera om du behöver några vaccinationer innan behandling med Ocrevus påbörjas. Alla vaccinationer ska ges minst 6 veckor innan behandling med Ocrevus påbörjas.

Barn och ungdomar

Ocrevus är inte avsett att användas hos barn och ungdomar under 18 år. Detta beror på att läkemedlet inte har studerats hos denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Ocrevus

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt att du berättar för din läkare om:

- du någonsin har tagit, tar eller planerar att ta **läkemedel som påverkar immunsystemet** såsom cellgifter, läkemedel som nedsätter immunsystemet eller andra läkemedel som används för att behandla MS. Effekten på immunsystemet av dessa läkemedel tillsammans med Ocrevus kan bli för stark. Din läkare kan bestämma sig för att skjuta upp behandlingen med Ocrevus eller att be dig sluta ta sådana läkemedel innan behandling med Ocrevus påbörjas.
- du tar **läkemedel mot högt blodtryck**. Detta på grund av att Ocrevus kan sänka blodtrycket. Din läkare kan be dig att sluta ta ditt blodtrycksläkemedel 12 timmar före varje infusion med Ocrevus.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med din läkare innan du får Ocrevus.

Graviditet

- Tala om för din läkare om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, innan du får Ocrevus. Detta på grund av att Ocrevus kan passera moderkakan och påverka ditt barn.
- Använd inte Ocrevus om du är gravid såvida du inte har diskuterat detta med din läkare. Läkaren kommer att väga nyttan av behandlingen mot riskerna för ditt barn.

Preventivmedel för kvinnor

Om du är fertil (kan bli gravid) måste du använda preventivmedel:

- under behandlingen med Ocrevus och
- i 12 månader efter den sista infusionen med Ocrevus.

Amning

Amma inte under tiden du behandlas med Ocrevus. Anledningen är att Ocrevus kan passera över i bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte känt om Ocrevus påverkar förmågan att framföra fordon och använda verktyg och maskiner. Din läkare kommer att berätta för dig om din MS påverkar din förmåga att framföra fordon och använda verktyg och maskiner på ett säkert sätt.

Ocrevus innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol **natrium** (23 mg) per dos, dvs. det är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur Ocrevus ges

Ocrevus kommer att ges till dig av en läkare eller sjuksköterska som har erfarenhet av att använda denna behandling. De kommer att övervaka dig noggrant under tiden du får detta läkemedel. Detta görs ifall du skulle få några biverkningar. Du kommer alltid att få Ocrevus som dropp (intravenös infusion).

Läkemedel som du kommer att få innan du får Ocrevus

Innan du får Ocrevus kommer du att få andra läkemedel för att förhindra eller minska möjliga biverkningar som t.ex. reaktioner i samband med infusionen (se avsnitt 2 och 4 för information om reaktioner i samband med infusionen).

Du kommer att få en kortikosteroid och en antihistamin före varje infusion och du kan också få febernedsättande läkemedel.

Hur Ocrevus ges

- Ocrevus kommer att ges till dig av en läkare eller sjuksköterska. Det ges som en infusion i en ven (intravenös infusion eller i.v. infusion).
- Du kommer att övervakas noga medan du får Ocrevus och i minst 1 timme efter att infusionen är avslutad. Detta ifall du får några biverkningar såsom reaktioner i samband med infusionen. Infusionen kan ges långsammare, tillfälligt avbrytas eller avbrytas helt om du får en reaktion i samband med infusionen, beroende på hur allvarlig den är (se avsnitt 2 och 4 för information om reaktioner i samband med infusion).

Hur mycket och hur ofta kommer du att få Ocrevus

Du kommer att få en total dos om 600 mg Ocrevus var 6:e månad.

- Den första dosen om 600 mg Ocrevus kommer att ges som 2 separata infusioner (om vardera 300 mg) med 2 veckors mellanrum. Varje infusion kommer att ta ungefär 2 timmar och 30 minuter.
- De nästföljande doserna om 600 mg Ocrevus kommer att ges som en engångsinfusion. Varje infusion kommer att ta ungefär 3 timmar och 30 minuter.

Om du missar en infusion med Ocrevus

- Om du missar en infusion med Ocrevus, tala med din läkare för att ordna så att du får den så snart som möjligt. Vänta inte tills nästa planerade infusion.
- För att få störst nytta av Ocrevus är det viktigt att du får varje infusion när det är planerat.

Om du slutar att få Ocrevus

- Det är viktigt att du fortsätter din behandling så länge som du och din läkare bestämmer att det är till nytta för dig.
- Vissa biverkningar kan relateras till för låga B-celler. Efter att du avslutat behandlingen med Ocrevus kan du fortfarande få biverkningar tills dina B-celler återgått till det normala. Dina B-celler i blodet kommer gradvis att öka till normala nivåer. Detta kan ta från 6 månader till två och ett halvt år, eller upp till flera år i sällsynta fall.
- Innan du börjar ta andra läkemedel, tala om för din läkare när du fick din sista infusion med Ocrevus.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar har rapporterats med Ocrevus:

Reaktioner i samband med infusionen

- Reaktioner i samband med infusionen är den vanligaste biverkningen vid behandling med Ocrevus (mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare). I de flesta fall är reaktionerna lindriga men allvarliga reaktioner kan inträffa.
- **Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska om du upplever några tecken eller symtom på en infusionsreaktion under infusionen eller upp till 24 timmar efter infusionen.** Symtom kan omfatta, men är inte begränsade till:
 - kliande hud
 - utslag
 - nässelfeber
 - hudrodnad
 - irritation eller ont i halsen
 - andnöd
 - svullnad i halsen
 - rodnad
 - lågt blodtryck
 - feber
 - trötthet
 - huvudvärk
 - yrsel
 - illamående
 - snabb hjärtrytm
- Om du får en reaktion i samband med infusionen kommer du att få läkemedel för att behandla den och infusionen kan behöva ges långsammare eller avbrytas. När reaktionen har försvunnit kan infusionen eventuellt fortsätta. Om infusionsreaktionen är livshotande kommer din läkare att avbryta din behandling med Ocrevus för all framtid.

Infektioner

- Du kan lättare få infektioner när du behandlas med Ocrevus. Följande infektioner har observerats hos patienter som behandlats med Ocrevus mot MS:
 - **Mycket vanliga:** kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare
 - övre luftvägsinfektion
 - influensa
 - **Vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare
 - bihåleinflammation
 - bronkit (inflammation i luftrören)
 - herpesinfektion (munsår eller bältros)
 - infektion i mage och tarmar (gastroenterit)
 - luftvägsinfektion
 - virusinfektion
 - hudinfektion (cellulit)

Vissa av dem kan vara allvarliga.

- **Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska om du upplever några av dessa tecken på infektion:**
 - feber eller frossa
 - hosta som inte går över
 - herpes (som t.ex. munsår, bältros och könsherpes).

Övriga biverkningar

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- minskning av specifika proteiner i blodet (immunoglobuliner) som hjälper till att skydda mot infektioner

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- hosta
- ansamling av tjockt slem i näsan, halsen eller bröstet
- låga nivåer av en typ av vita blodkroppar (neutropeni)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller, sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ocrevus ska förvaras

Ocrevus kommer att förvaras av sjukvårdspersonalen på sjukhuset eller kliniken under dessa förhållanden:

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på den yttre kartongen efter utg. dat och etiketten på injektionsflaskan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Ocrevus måste spädas innan det ges till dig. Spädningen görs av sjukvårdspersonal. Det rekommenderas att produkten används omedelbart efter spädning. Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar sjukvårdspersonalen för förvaringstid och -förhållanden före användning och förvaring bör normalt inte överskrida 24 timmar vid 2°C-8°C och därefter 8 timmar vid rumstemperatur.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ocrelizumab. Varje injektionsflaska innehåller 300 mg ocrelizumab i 10 ml med en koncentration på 30 mg/ml.
- Övriga innehållsämnen är natriumacetat trihydrat, koncentrerad ättiksyra, trehalosdihydrat, polysorbit 20 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Ocrevus är en klar till lätt opaliserande, färglös till svagt brun lösning.
- Det tillhandahålls som ett koncentrat till infusionsvätska, lösning.
- Detta läkemedel finns i förpackningsstorlekar med 1 eller 2 injektionsflaskor (injektionsflaskor med 10 ml koncentrat). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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 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

Frankrike

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Irland

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Läs produktresumén för ytterligare information.

Dosering

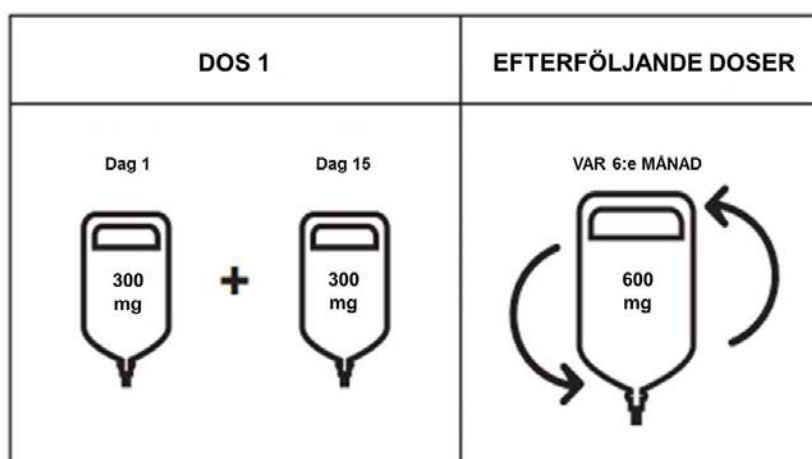
· Startdos

Startdosen om 600 mg administreras som två separata intravenösa infusioner; först som en 300 mg infusion, följt två veckor senare av en andra 300 mg infusion.

· Efterföljande doser

Efterföljande doser av Ocrevus administreras därefter som en 600 mg intravenös infusion var 6:e månad (tabell 1). Den första efterföljande dosen om 600 mg bör administreras 6 månader efter den första infusionen av startdosen. Ett minsta intervall om 5 månader bör bibehållas mellan varje dos av Ocrevus.

Figur 1: Doseringsschema för Ocrevus



Hantering av IRR (infusionsrelaterade reaktioner) före infusionen

- Behandling med Ocrevus ska initieras och övervakas av erfaren sjukvårdspersonal med tillgång till lämpliga medicinska resurser för att hantera svåra reaktioner som t.ex. allvarliga infusionsrelaterade reaktioner (IRR), överkänslighetsreaktioner och/eller anafylaktiska reaktioner.
- Premedicinering mot IRR
Följande två premedicineringar ska administreras före varje infusion med Ocrevus för att reducera frekvensen och svårighetsgraden av IRR:
 - 100 mg intravenöst metylprednisolon (eller likvärdig behandling) cirka 30 minuter före varje infusion med Ocrevus;
 - antihistamin cirka 30-60 minuter före varje infusion med Ocrevus.Dessutom kan premedicinering med ett antipyretikum (t.ex. paracetamol) cirka 30-60 minuter före varje infusion med Ocrevus övervägas.
- Hypotoni, som ett symptom på IRR, kan inträffa under infusion med Ocrevus. Uppehåll i blodtryckssänkande behandling bör därför övervägas 12 timmar före och under varje infusion med Ocrevus. Patienter som tidigare har haft hjärtsvikt (New York Heart Association III & IV) har inte studerats.

Instruktioner för spädning

- Ocrevus ska beredas av sjukvårdspersonal med aseptisk teknik. Skaka inte injektionsflaskan.

- Produkten är avsedd endast för engångsbruk.
- Ocrevus kan innehålla små genomskinliga och/eller reflekterande partiklar som är förknippade med ökad opalescens. Använd inte lösningen om den är missfärgad eller om lösningen innehåller främmande partiklar.
- Ocrevus läkemedel måste spädas före administrering. Lösningar av Ocrevus för intravenös administrering bereds genom spädning av läkemedlet i en infusionspåse innehållande isoton 0,9% natriumklorid (300 mg/250 ml eller 600 mg/500 ml), till en slutkoncentration på cirka 1,2 mg/ml.
- Den färdigspädda infusionslösningen måste administreras via ett infusionsset med ett 0,2 eller 0,22 mikrometers in-line filter.
- Innan den intravenösa infusionen påbörjas måste innehållet i infusionspåsen anta rumstemperatur för att undvika infusionsreaktioner p.g.a. att lösningen administreras vid låga temperaturer.

Administreringssätt

- Efter spädning administreras Ocrevus som en intravenös infusion genom en därför avsedd infusionskanal.
- Infusioner av Ocrevus ska inte administreras som intravenös injektion eller bolusinfusion.

Tabell 1: Doseringsschema för Ocrevus

		Mängd Ocrevus som ska administreras	Infusionsinstruktioner
Startdos (600 mg) uppdelad på 2 infusioner	Infusion 1	300 mg i 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Starta infusionen med en hastighet på 30 ml/timme i 30 minuter • Hastigheten kan ökas i intervall om 30 ml/timme var 30:e minut till maximalt 180 ml/timme. • Varje infusion ska ges under cirka 2,5 timmar.
	Infusion 2 (2 veckor senare)	300 mg i 250 ml	
Efterföljande doser (600 mg) en gång var 6:e månad	Engångsinfusion	600 mg i 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Starta infusionen med en hastighet på 40 ml/timme i 30 minuter • Hastigheten kan ökas i intervall om 40 ml/timme var 30:e minut till maximalt 200 ml/timme. • Varje infusion ska ges under cirka 3,5 timmar.

Hantering av IRR under och efter infusionen

Patienterna bör övervakas under infusionen och under minst en timme efter avslutad infusion.

Under infusionen

- Justeringar av infusionen i händelse av IRR
Vid händelse av IRR under en infusion, se följande justeringar.

Livshotande IRR

Vid tecken på livshotande eller invalidiserande IRR under pågående infusion såsom akut överkänslighetsreaktion eller akut andnödssyndrom ska infusionen omedelbart stoppas och patienten bör ges lämplig behandling. Behandling med Ocrevus ska sättas ut permanent hos dessa patienter.

Svår IRR

Om en patient upplever en svår IRR (såsom dyspné) eller ett symtomkomplex bestående av rodnad, feber och halsont bör infusionen omedelbart avbrytas och patienten få symtomatisk behandling. Infusionen ska startas igen först efter att alla symtom har försvunnit. Den initiala infusionshastigheten vid omstart bör vara hälften av den infusionshastighet som användes vid tidpunkten för uppkomsten av reaktionen. Justering av infusionshastigheten är inte nödvändig vid efterföljande nya infusioner, såvida inte patienten får en IRR.

Mild till måttlig IRR

Om en patient får en mild till måttlig IRR (t.ex. huvudvärk) bör infusionshastigheten reduceras till hälften av hastigheten som användes vid uppkomsten av reaktionen. Den reducerade hastigheten bör bibehållas i minst 30 minuter. Om detta tolereras kan infusionshastigheten sedan ökas till patientens initiala infusionshastighet. Justering av infusionshastigheten är inte nödvändig vid efterföljande nya infusioner, såvida inte patienten upplever en IRR.

- Hos patienter som upplever svåra lungsymtom såsom bronkospasm eller astmaexacerbation måste infusionen omedelbart och permanent avbrytas. Efter administrering av symtomatisk behandling ska patienten övervakas tills lungsymtomen har upphört eftersom initial förbättring av de kliniska symtomen kan följas av en försämring.
- Överkänslighet kan vara svår att skilja från en IRR med hänsyn till symtomen. Vid misstanke om en överkänslighetsreaktion under infusion måste infusionen omedelbart och permanent stoppas.

Efter infusionen

- Patienter som behandlas med Ocrevus bör övervakas under minst en timme efter avslutad infusion för eventuella symtom på IRR.
- Läkare bör varna patienter om att en IRR kan inträffa inom 24 timmar efter infusion.

Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

18 månader

Utspädd lösning för intravenös infusion

- Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 24 timmar vid 2°C-8°C och därefter i 8 timmar vid rumstemperatur.
- Ur mikrobiologisk synvinkel skall utspädd infusionslösning användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och -förhållanden före användning och förvaring bör normalt inte överskrida 24 timmar vid 2°C-8°C och därefter 8 timmar vid rumstemperatur, om inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.
- Om en intravenös infusion inte kan avslutas samma dag ska resterande lösning kasseras.