

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **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 humaniserad 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 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 ocrelizumab för att reducera frekvensen och svårighetsgraden av IRR (se avsnitt 4.4 för ytterligare åtgärder för att minska IRR):

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

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

## 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 (se tabell 1).

### *Efterföljande doser*

Efterföljande doser av ocrelizumab administreras därefter som en 600 mg intravenös infusion var 6:e månad (se 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 ocrelizumab.

## Justeringar av infusionen i händelse av IRR

### *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. Infusionen 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 rekommenderas inte.

## Försenade eller missade doser

Om en infusion 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 (se tabell 1).

## Särskilda patientgrupper

### *Vuxna över 55 år*

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 äldre än 55 år.

### *Nedsatt njurfunktion*

Säkerhet och effekt för ocrelizumab hos patienter med nedsatt njurfunktion har inte formellt studerats. Patienter med mildt nedsatt njurfunktion inkluderades i kliniska studier. Det finns ingen erfarenhet hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion. Ocrelizumab 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 ocrelizumab hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte formellt studerats. Patienter med mildt nedsatt leverfunktion inkluderades i kliniska studier. Det finns ingen erfarenhet hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion. Ocrelizumab 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 ocrelizumab för barn och ungdomar i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

## Administreringsätt

Ocrevus 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning är inte avsett för subkutan administrering och ska enbart administreras genom intravenös infusion.

Det är viktigt att kontrollera produktmärkningen för att säkerställa att rätt beredningsform (intravenös respektive subkutan) administreras till patienten, enligt ordinationen.

Patienter kan inleda behandlingen med antingen intravenöst eller subkutant ocrelizumab.

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

Om patienten inte upplevt en allvarlig infusionsrelaterad reaktion (IRR) vid någon av de föregående infusionerna med ocrelizumab kan en kortare (2 timmar) infusion administreras vid efterföljande doser (tabell 1, alternativ 2).

**Tabell 1 Doseringsschema**

		<b>Mängd ocrelizumab som ska administreras</b>	<b>Infusionsinstruktioner</b>
<b>Startdos (600 mg)</b> uppdelad på 2 infusioner	Infusion 1	300 mg i 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Starta infusionen med en hastighet på 30 ml/timme i 30 minuter.</li> <li>• Hastigheten kan ökas i intervall om 30 ml/timme var 30:e minut till maximalt 180 ml/timme.</li> <li>• Varje infusion ska ges under cirka 2,5 timmar.</li> </ul>
	Infusion 2 (2 veckor senare)	300 mg i 250 ml	
<b>Efterföljande doser (600 mg)</b> engångsinfusion en gång var 6:e månad	Alternativ 1  Infusion under cirka 3,5 timmar	600 mg i 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Starta infusionen med en hastighet på 40 ml/timme i 30 minuter.</li> <li>• Hastigheten kan ökas i intervall om 40 ml/timme var 30:e minut till maximalt 200 ml/timme.</li> <li>• Varje infusion ska ges under cirka 3,5 timmar.</li> </ul>
	<b>ELLER</b>		
	Alternativ 2  Infusion under cirka 2 timmar	600 mg i 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Starta infusionen med en hastighet på 100 ml/timme under de första 15 minuterna.</li> <li>• Öka infusionshastigheten till 200 ml/timme under de kommande 15 minuterna.</li> <li>• Öka infusionshastigheten till 250 ml/timme under de kommande 30 minuterna.</li> <li>• Öka infusionshastigheten till 300 ml/timme under de resterande 60 minuterna.</li> <li>• Varje infusion ska ges under cirka 2 timmar.</li> </ul>

Lösningar för intravenös infusion bereds genom spädning av koncentratet i en infusionspåse innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvätska, lösning, till en slutlig ocrelizumabkoncentration 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 tillverkningsnumret på det administrerade läkemedlet tydligt noteras i patientens journal.

#### Infusionsrelaterade reaktioner (IRR)

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

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

#### *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 infusioner. Uppehåll i blodtryckssänkande behandling bör därför övervägas 12 timmar före och under varje infusion. 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
- symtomatisk behandling ska ges
- patienten ska övervakas tills lungsymtomen har upphört eftersom initial förbättring av de kliniska symtomen kan följas av en försämring

Överkänslighet kan kliniskt vara omöjligt att särskilja från en IRR grundat på symtomen. Vid misstanke om en överkänslighetsreaktion under infusion måste infusionen omedelbart och permanent stoppas (se "Överkänslighetsreaktioner" nedan).

### *Efter infusionen*

Patienter 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 justering av infusionen vid händelse av 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 administrering som helst men uppkommer dock vanligen inte under den första administreringen. Om patienten under efterföljande administreringar upplever mer uttalade symtom än tidigare eller nya svåra symtom ska en eventuell överkänslighetsreaktion omedelbart övervägas. Patienter med känd IgE-medierad överkänslighet mot ocrelizumab eller något av hjälpämnen ska inte behandlas (se avsnitt 4.3).

### Infektion

Administrering av ocrelizumab 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 ocrelizumab 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. Behandling med ocrelizumab 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)*

John Cunningham virusinfektion (JC virus) som orsakar PML har observerats mycket sällan hos patienter som behandlats med anti-CD20-antikroppar, inklusive ocrelizumab, och oftast i samband med riskfaktorer (patientpopulation t.ex. lymfopeni, hög ålder, 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 ocrelizumab avbrytas. Utvärdering som inkluderar undersökning med magnetisk resonanstomografi (MRT), företrädesvis med kontrast (jämfört med MRT före behandling), analys av 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 anti-CD20-antikroppar.

Screening för HBV enligt lokala riktlinjer bör utföras hos alla patienter innan behandling inleds. Patienter med aktiv HBV-infektion (dvs. en aktiv infektion som bekräftats med positiva testresultat för HBsAg och anti-HB) bör inte behandlas med ocrelizumab (se avsnitt 4.3). 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.

### *Sen neutropeni*

Fall av neutropeni som inträffar sent har rapporterats minst 4 veckor efter den senaste infusionen med ocrelizumab (se avsnitt 4.8). Även om vissa fall var av grad 3 eller 4, så var majoriteten av fallen av grad 1 eller 2. Hos patienter med tecken och symtom på infektion, rekommenderas mätning av neutrofiler i blodet.

### Maligniteter

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

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 var 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 ocrelizumab med andra immunsupprimerande läkemedel (t.ex. kronisk behandling med kortikosteroider, icke biologiska och biologiska sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel [DMARDs], mykofenolatmofetil, cyklofosamid, 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 ocrelizumab än rekommenderat för MS, annan komorbiditet och kronisk användning av immunsuppressiva läkemedel/kortikosteroider.

Användning av andra immunsuppressiva läkemedel samtidigt med ocrelizumab rekommenderas inte, förutom kortikosteroider för symptomatisk behandling av skov. Kunskapen är begränsad huruvida samtidig användning av steroider för symptomatisk 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 ocrelizumab initieras efter immunsuppressiv behandling eller vid initiering av immunsuppressiv behandling efter ocrelizumab bör möjligheten att de farmakodynamiska effekterna överlappar varandra tas i beaktande (se avsnitt 5.1). Försiktighet bör iaktas när ocrelizumab 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 ocrelizumab 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).

I en randomiserad öppen studie kunde RMS-patienter bygga upp humorala svar, även om minskade, mot tetanustoxoid, 23-valent pneumokockpolysackarid med eller utan ett boostervaccin, Keyhole Limpet-hemocyanin neoantigen och vacciner mot säsongsinfluensa (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Det rekommenderas att vaccinera patienter som behandlas med ocrelizumab med säsongsinfluensavacciner som är inaktiverade.

Läkare bör se över vaccinationsstatus hos patienter som övervägs för behandling med ocrelizumab. Patienter som behöver vaccination bör slutföra sin immunisering minst 6 veckor före initiering av behandling.

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

På grund av risken för depletion av B-celler hos spädbarn till mödrar som har exponerats för ocrelizumab under graviditet, rekommenderas att vaccination med levande eller levande försvagade vacciner bör skjutas upp tills B-cellsnivåerna har återhämtat sig. Därför rekommenderas mätning av CD19-positiva B-cellsnivåer hos spädbarn och nyfödda innan vaccinering.

Det rekommenderas att alla vaccinationer, förutom med levande eller levande försvagade vacciner, bör följa det lokala vaccinationsprogrammet och mätning av vaccininducerade responstitrar bör övervägas för att kontrollera huruvida individer har byggt upp ett skyddande immunsvaret eftersom effekten av vaccinationen kan vara reducerad.

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 interaktionsstudier har utförts eftersom inga interaktioner förväntas via cytochrom P450 enzymer, andra metaboliserande enzymer eller transportörer.

## Vaccinationer

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

Data finns tillgängliga på effekterna av vaccination med tetanustoxoid, 23-valent pneumokockpolysackarid, Keyhole Limpet-hemocyanin neoantigen och säsongsinfluensavacciner hos patienter som behandlats med ocrelizumab (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Efter två års behandling 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 behandlingar samtidigt med ocrelizumab, förutom kortikosteroider för symtomatisk behandling av skov (se avsnitt 4.4).

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiva preventivmedel under behandling med ocrelizumab och i 12 månader efter den sista administrerade dosen med ocrelizumab.

#### Graviditet

Endast begränsad mängd data finns tillgänglig från användning av ocrelizumab hos gravida kvinnor. Ocrelizumab är en immunglobulin G (IgG). IgG har visats passera placenta. Att skjuta upp vaccinering med levande eller levande försvagade vacciner bör övervägas hos nyfödda och spädbarn som har exponerats för ocrelizumab *in utero*. Inga data avseende antalet B-celler hos nyfödda och spädbarn som exponerats för ocrelizumab har samlats in och det är inte känt hur länge depletion av B-celler hos nyfödda och 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. B-cellsdepletion *in utero* sågs även i djurstudier.

Djurstudier (embryofetal toxicitet) tyder inte på några teratogena effekter. Reproduktionstoxicitet observerades i pre- och postnatale utvecklingsstudier (se avsnitt 5.3).

Ocrelizumab 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 (se avsnitt 5.3). En risk för nyfödda barn och spädbarn kan inte uteslutas. Kvinnor bör avrådas från att amma under behandling.

#### 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 (34,3% för RMS och 40,1% för PPMS) och infektioner (58,5% för RMS och 72,2% för PPMS) (se avsnitt 4.4).

## Tabell över biverkningar

Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och från spontanrapportering redovisas nedan i tabell 2. Biverkningarna redovisas enligt MedDRA klassificering av organsystem och frekvenskategorier. 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  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte utvärderas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje organklass efter fallande frekvens.

**Tabell 2 Biverkningar**

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Ingen känd frekvens <sup>2</sup>
<b>Infektioner och infestationer</b>	Övre luftvägsinfektion, naso-faryngit, influensa	Sinuit, bronkit, oral herpes, gastroenterit, luftvägsinfektion, virusinfektion, herpes zoster, konjunktivit, cellulit	
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		Neutropeni	Sen neutropeni <sup>2</sup>
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		Hosta, katarr	
<b>Undersökningar</b>	Minskade IgM-nivåer i blod	Minskade IgG-nivåer i blod	
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>	Infusionsrelaterade reaktioner <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> Se beskrivning av utvalda biverkningar.

<sup>2</sup> Observerade efter marknadsintroduktion.

## 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. Efter godkännandet för försäljning har dessutom anafylaxi inkluderats som symtom på IRR.

I kliniska studier (RMS) med aktivt jämförelseläkemedel var IRR den vanligaste biverkningen i gruppen som behandlades med ocrelizumab 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 ocrelizumabbehandlade patienter upplevde milda IRR och 10,1% upplevde måttliga IRR. 2,4% upplevde svåra IRR och 0,1% upplevde livshotande IRR.

I den placebokontrollerade (PPMS) kliniska studien var IRR den vanligaste biverkningen i gruppen som behandlades med ocrelizumab 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 ocrelizumabbehandlade patienter upplevde milda IRR och 11,9% upplevde måttliga IRR. 1,4% upplevde svåra IRR. Det förekom inga livshotande IRR. Se avsnitt 4.4.

#### *Alternativ kortare infusion av efterföljande doser*

I en studie (MA30143, substudie med kortare infusionstid) designad för att karakterisera säkerhetsprofilen vid kortare (2 timmar) infusion med ocrelizumab hos patienter med skovvis multipel skleros överensstämde incidensen, intensiteten och typ av symptom på IRR med de som fick infusionen administrerad under 3,5 timmar (se avsnitt 5.1). Det totala antalet interventioner som krävdes var lågt i båda infusionsgrupperna. Emellertid krävdes fler interventioner (sakta ner eller tillfälliga avbrott) för att hantera IRR i gruppen med kortare (2 timmar) infusion jämfört med gruppen som fick infusion under 3,5 timmar (8,7% jämfört med 4,8%).

#### *Infektion*

I RMS-studierna med aktivt jämförelseläkemedel förekom infektioner hos 58,5% av patienterna som fick ocrelizumab jämfört med hos 52,5% hos patienterna som fick interferon beta-1a. Allvarliga infektioner förekom hos 1,3% av patienterna som fick ocrelizumab 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 ocrelizumab jämfört med hos 69,9% av patienterna som fick placebo. Allvarliga infektioner förekom hos 6,2% av patienterna som fick ocrelizumab jämfört med hos 6,7% av patienterna som fick placebo. Alla patienter bytte till ocrelizumab under den öppna fasen i både RMS- och PPMS-studierna. 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 ocrelizumabbehandlade patienter jämfört med hos patienter behandlade med interferon beta-1a och placebo.

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

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

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

#### Herpes

I kliniska studier (RMS) med aktivt jämförelseläkemedel rapporterades herpesinfektioner oftare hos ocrelizumabbehandlade 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%). Alla infektionerna var milda till måttliga i svårighetsgrad, förutom en grad 3 händelse, 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 ocrelizumabbehandling.

## *Laboratorieavvikelser*

### Immunglobuliner

Behandling med ocrelizumab resulterade i en minskning av total mängd immunglobuliner under de kontrollerade studieperioderna, huvudsakligen orsakade av en minskning av IgM. Data från kliniska prövningar har visat ett samband mellan minskade nivåer av IgG (och i mindre utsträckning för IgM eller IgA) och allvarliga infektioner.

### Lymfocyter

Vid RMS observerades en minskning av lymfocyter < LLN hos 20,7% av patienterna som behandlades med ocrelizumab 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 ocrelizumab jämfört med 11,7% av placebobehandlade patienter.

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

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 < LNN hos 14,7% av patienterna som behandlades med ocrelizumab jämfört med hos 40,9% av patienterna som behandlades med interferon beta-1a. I den placebokontrollerade (PPMS) kliniska studien var andelen ocrelizumabbehandlade 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 ocrelizumabgruppen neutropeni av grad 2 eller högre jämfört med 1,3% i placebogruppen; cirka 1% av patienterna i ocrelizumabgruppen 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 ocrelizumab) och av svårighetsgrad 1 (mellan < LLN och 1500 celler/mm<sup>3</sup>) och 2 (mellan 1000 till 1500 celler/mm<sup>3</sup>). Totalt sett hade cirka 1% av patienterna i ocrelizumabgruppen neutropeni av grad 3 eller 4. En patient med neutropeni av grad 3 (mellan 500 till 1000 celler/mm<sup>3</sup>) och en patient med grad 4 (<500 celler/mm<sup>3</sup>) krävde särskild behandling med granulocyt-kolonistimulerande faktor och kvarstod på ocrelizumab efter händelsen. Neutropeni kan inträffa flera månader efter administrering av ocrelizumab (se avsnitt 4.4)

### *Övrigt*

En patient som fick 2000 mg ocrelizumab 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 dosen av ocrelizumab. Den hittills högsta testade dosen i MS-patienter är 2000 mg givet som två 1000 mg intravenösa infusioner med 2 veckors intervall (fas II doseringsstudie i RRMS) och 1200 mg administrerat som subkutan injektion (doseringsstudie i fas 1b). Biverkningarna överensstämde med säkerhetsprofilen i de pivotala kliniska studierna.

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: Immunsuppressiva medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L04AG08.

#### 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 ocrelizumab 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 ocrelizumab 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 ocrelizumab, 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 (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 multipel skleros (RRMS)

Effekt och säkerhet av ocrelizumab 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 ocrelizumab (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 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)	
<b>Studiedesign</b>				
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: Ocrelizumab 600 mg Grupp B: Interferon beta-1a 44 mikrogram subkutant (IFN)			
<b>Karakteristika vid baseline</b>	Ocrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mikrogram (n=411)	Ocrelizumab 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 en sjukdomsmodifierande behandling 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 ocrelizumab 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-effektmått från studierna WA21092 och WA21093 (RMS)**

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

<sup>1</sup> Data prospektivt poolade från studie 1 och 2.

<sup>2</sup> Icke-bekräftande analys av p-värde; ej del av prespecificerad test-hierarki.

<sup>3</sup> CDP 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.

<sup>4</sup> Definierad som en minskning med  $\geq 1,0$  poäng från baseline EDSS-värdet för patienter med EDSS-värde vid baseline på  $\geq 2$  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.

<sup>5</sup> NEDA definierad som frånvaro av skov enligt definition i protokollet, 12 veckors 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.

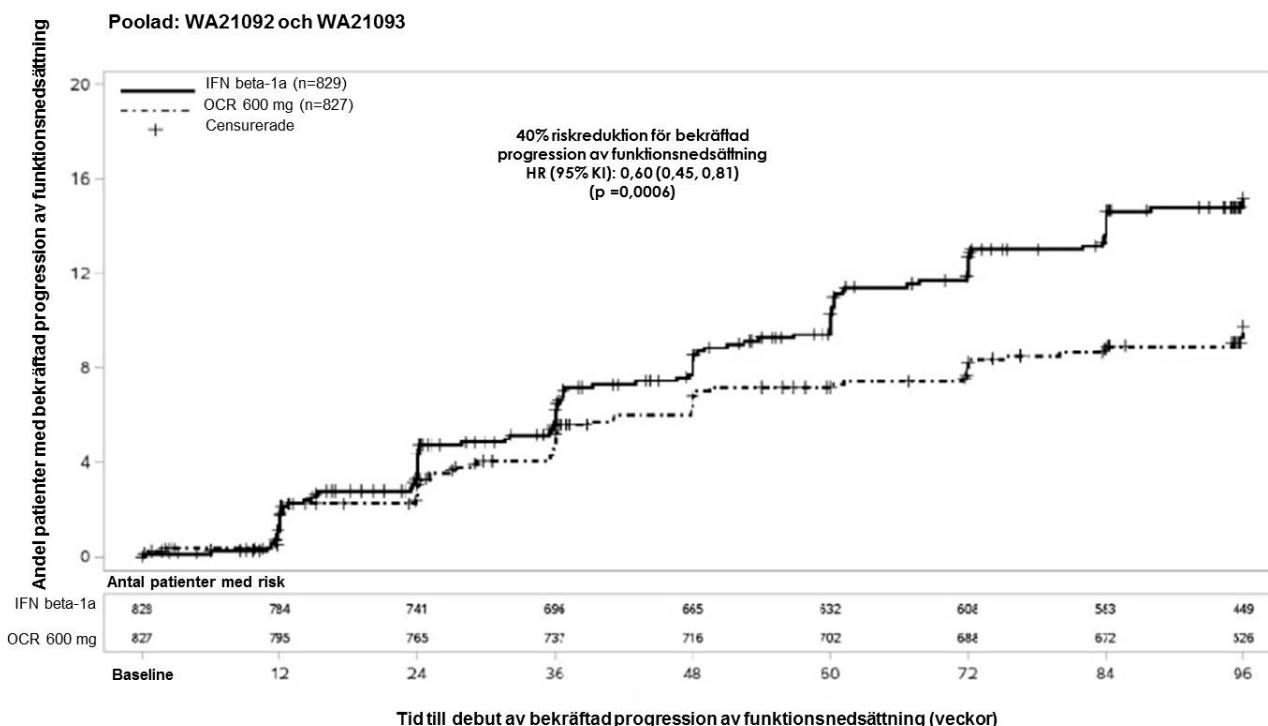
<sup>6</sup> Icke-bekräftande p-värde; hierarkisk testprocedur avbruten innan effektmåttet skulle ha analyserats.

<sup>7</sup> Log-rank test.

<sup>8</sup> Bekräftat skov (åtföljt av en kliniskt relevant förändring av EDSS).



**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 ocrelizumab jämfört med interferon beta-1a,  $p=0,0006$ ) stämde mycket väl överens med resultaten som kvarstod i minst 24 veckor (40% riskreduktion för ocrelizumab 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 ocrelizumab på årlig skovfrekvens och 12 veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning var överensstämmande med populationen som helhet.

#### *Primärprogressiv multipel skleros (PPMS)*

Effekt och säkerhet av ocrelizumab 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 III PPMS-studien fick patienterna 600 mg ocrelizumab 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 ocrelizumab 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)	
	<b>Studiedesign</b>	
Studiepopulation	Patienter med primärprogressiv form av MS	
Studiens längd	Händelsestyrd ( <i>Minst 120 veckor och 253 bekräftade händelser med funktionsnedsättning</i> ) (Medianvärde på uppföljningstid: ocrelizumab 3,0 år, Placebo 2,8 år)	
Anamnes vid screening	Ålder 18-55 år, EDSS på 3,0 till 6,5	
Behandlingsgrupper	Grupp A: Ocrelizumab 600 mg Grupp B: Placebo, med randomisering 2:1	
<b>Karakteristika vid baseline</b>	Ocrelizumab 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.

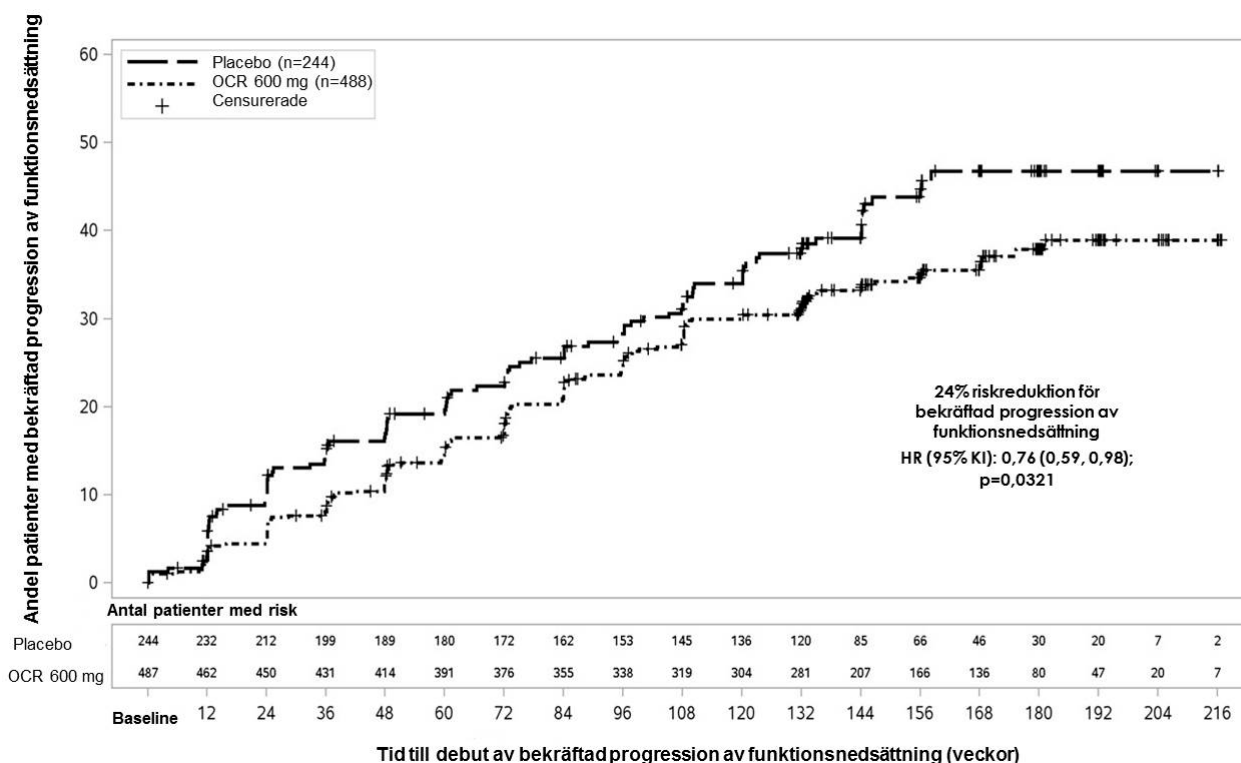
Resultaten från denna studie visar att ocrelizumab signifikant försenar sjukdomsprogression och reducerar försämringen av gånghastigheten jämfört med placebo.

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

	<b>Studie 3</b>	
<b>Effektmått</b>	<b>WA25046 (Oratorio)</b>	
	Ocrelizumab 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
<b>Kliniska effektmått</b>		
<b>Primära effektmått</b>		
Andel patienter med 12 veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning <sup>1</sup> (primärt effektmått)	30,2%	34,0%
Riskreduktion	24% (p=0,0321)	
Andel patienter med 24 veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning <sup>1</sup>	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)	
<b>MRT effektmått</b>		
Procentuell förändring av volymen av hyperintensiva T2 lesioner från baseline till vecka 120	-3,4	7,4
	(p<0,0001)	
Procentuell förändring av hjärnvolymin från vecka 24 till vecka 120	-0,902	-1,093
Relativ minskning i grad av förlust av hjärnvolum	17,5% (p=0,0206)	

<sup>1</sup> 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 [ $\leq 45$  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 ( $\leq 45$  år: HR 0,52 [0,27-1,00];  $\leq 46$  år [medianåldern i studie WA25046]; HR 0,48 [0,25-0,92];  $< 51$  år: HR 0,53 [0,31-0,89].

Post-hoc analyser genomfördes i den förlängda kontrollperioden (Extended Controlled Period (ECP)) vilken inkluderar dubbelblindad behandling och ytterligare cirka 9 månader med kontrollerad uppföljning innan patienten fortsatte i den öppna förlängningsstudien (Open-Label Extension (OLE)) eller tills studiebehandlingen avbröts. Andelen patienter med 24 veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning av EDSS  $\geq 7,0$  (24W-CDP av EDSS  $\geq 7,0$ , tid till rullstol) var 9,1% i placebogruppen jämfört med 4,8% i ocrelizumabgruppen vid vecka 144. Det resulterade i en 47%-ig riskreduktion av tid till rullstol (HR 0,53, [0,31, 0,92]) under ECP. Eftersom dessa resultat var av det explorativa slaget och inkluderade data efter avblindning, bör resultaten tolkas med försiktighet.

#### *Substudie med kortare infusionstid*

Säkerheten av den kortare (2 timmar) infusionstiden med ocrelizumab utvärderades i en prospektiv, multicenter, randomiserad, dubbelblind, kontrollerad substudie med parallella armar till den kliniska prövningen MA30143 (Ensemble) hos patienter med skovvis multipel skleros som inte tidigare fått

någon sjukdomsmodifierande behandling. Den första dosen administrerades som två 300 mg infusioner (totalt 600 mg) med 14 dagars mellanrum. Patienterna randomiserades från den andra dosen och framåt (dos 2 till 6) i förhållande 1:1 till antingen gruppen med vedertagen infusion med infusion med ocrelizumab under cirka 3,5 timmar var 24:e vecka eller till gruppen med kortare infusionstid som fick infusion med ocrelizumab under cirka 2 timmar var 24:e vecka. Randomiseringen stratifierades efter region och dosen som patienten först randomiserades till.

Det primära effektmåttet var andelen patienter med IRR som uppkom under eller inom 24 timmar efter den första randomiserade infusionen. Den primära analysen gjordes när 580 patienter hade randomiserats. Andelen patienter med IRR som uppkom under eller inom 24 timmar efter den första randomiserade infusionen var 24,6% i gruppen med kortare infusionstid jämfört med 23,1% i gruppen med vedertagen infusionstid. Den stratifierade skillnaden mellan grupperna var likartad. Generellt för alla randomiserade doser var att majoriteten av IRR var milda till måttliga och endast två IRR var svåra i intensitet med en svår IRR i varje grupp. Ingen IRR var livshotande, fatal eller allvarlig.

### 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 ocrelizumab 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 ocrelizumab.

### Immunisering

I en randomiserad öppen studie med RMS-patienter (n=102) var procentandelen av patienter med ett positivt svar till tetanusvaccin 8 veckor efter vaccinationen 23,9% i ocrelizumabgruppen jämfört med 54,5% i kontrollgruppen (ingen sjukdomsmodifierande behandling eller interferon beta). Geometriskt medelvärde för anti-tetanustoxoidspecifika antikroppstitrar vid 8 veckor var 3,74 respektive 9,81 IE/ml. Positivt svar till  $\geq 5$  serotyper i 23-PPV vid 4 veckor efter vaccinationen var 71,6% i ocrelizumabgruppen och 100% i kontrollgruppen. Hos patienter som behandlats med ocrelizumab ledde en boostervaccination (13-PCV) 4 veckor efter 23-PPV inte till markant förbättrad respons till de 12 serotyper som även förekommer i 23-PPV. Före vaccination varierade andelen patienter i procent med seroprotektiva titrar mot fem influensastammar från 20,0-60,0% i gruppen som behandlats med ocrelizumab respektive 16,7-43,8% i kontrollgruppen. Vid 4 veckor efter vaccinationen var det 55,6-80,0% av patienterna som behandlats med ocrelizumab respektive 75,0-97,0% av patienterna i kontrollgruppen som uppvisade seroprotektiva titrar mot fem influensastammar. Se avsnitt 4.4 och 4.5.

### 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. Arean under kurvan (AUC $\tau$ ) efter den fjärde dosen om 600 mg ocrelizumab var 3510 mikrogram/ml•dag och den genomsnittliga maxkoncentrationen ( $C_{max}$ ) var 212  $\mu$ g/ml vid RMS (600 mg infusion) och 141  $\mu$ g/ml vid PPMS (300 mg infusioner).

### Absorption

Ocrelizumab administreras som en intravenös infusion.

### 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 ocrelizumab 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.

### Särskilda populationer

#### *Pediatrik population*

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

#### *Äldre*

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

Inga formella farmakokinetikstudier har utförts. Patienter med milt nedsatt njurfunktion ingick i de kliniska studierna och ingen ändring av ocrelizumabs 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 milt 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 två studier avseende pre- och postnatal utveckling hos cynomolgusapa var administrering av ocrelizumab från dag 20 under dräktigheten fram till nedkomst som minimum, förknippad med glomerulopati, lymfatisk follikelbildning i benmärg, lymfoplasmacytisk renal inflammation och minskad testikelvikt hos avkomman. Doserna som administrerades till honorna i dessa studier resulterade i maximala genomsnittliga serumkoncentrationer ( $C_{max}$ ) som var 4,5 till 21 gånger högre än de som förväntas vid klinisk användning.

Fem neonatala moribunda fall rapporterades, ett tillskrevs svaghet p.g.a. prematur födsel tillsammans med en opportunistisk bakteriell infektion, ett tillskrevs en infektiös meningoencefalit som involverade cerebellum hos den nyfödda med en maternell hona med en aktiv bakteriell infektion (mastit) och tre med tecken på gulsot och leverskada med en misstänkt virusetiologi, möjligen ett polyomavirus. Förloppet av dessa fem bekräftade eller misstänkta infektioner 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 (E262)  
Koncentrerad ättiksyra  
Trehalosdihydrat  
Polysorbat 20 (E432)  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

### **6.3 Hållbarhet**

#### Oöppnad injektionsflaska

2 år

#### 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 (färglöst typ I 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

Produkten ska beredas av sjukvårdspersonal med aseptisk teknik. Skaka inte injektionsflaskan. En steril nål och spruta ska användas för att bereda den utspädda infusionslösningen.

Produkten är avsedd endast för engångsbruk.

Använd inte koncentratet om det är missfärgat eller om koncentratet innehåller främmande partiklar (se avsnitt 3).

Läkemedlet måste spädas före administrering. Lösningar för intravenös administrering bereds genom spädning av koncentratet i en infusionspåse innehållande isoton natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvätska, lösning (300 mg / 250 ml eller 600 mg / 500 ml) till en slutlig ocrelizumabkoncentration på cirka 1,2 mg/ml.

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

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

Innan den intravenösa infusionen påbörjas bör innehållet i infusionspåsen anta rumstemperatur.

### Destruktion

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  
Datum för den senaste förnyelsen: 21 september 2022

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

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



## 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ocrevus 920 mg injektionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 920 mg ocrelizumab i 23 ml (40 mg/ml).

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, 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 bör initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av neurologiska sjukdomar. Den första administreringen ska ske under klinisk observation med lämplig medicinska resurser för att hantera svåra reaktioner såsom allvarliga injektionsreaktioner, överkänslighetsreaktioner och/eller anafylaktiska reaktioner (se avsnitt 4.4).

#### Premedicinering mot injektionsreaktioner

Följande två premedicineringar ska administreras strax före varje injektion med ocrelizumab för att minska risken för lokala och systemiska injektionsreaktioner (IR):

- 20 mg oralt dexametason (eller motsvarande)
- Oralt antihistamin (t.ex. desloratadin eller motsvarande)

Dessutom kan premedicinering med ett antipyretikum (t.ex. paracetamol) strax före varje administrering övervägas.

#### Dosering

Rekommenderad dos är 920 mg administrerat var 6:e månad. Den initiala dosen eller efterföljande doser behöver inte delas upp i mer än en administrering.

Ett minsta intervall om 5 månader bör upprätthållas mellan varje dos av ocrelizumab.

#### Avbruten injektion eller behandlingsavbrott i händelse av injektionsreaktioner (IR)

### *Livshotande IR*

Vid tecken på en livshotande IR ska injektionen avbrytas omedelbart och lämplig behandling sätts in. Behandlingen måste sättas ut permanent hos dessa patienter (se avsnitt 4.3).

### *Allvarliga IR*

Om en patient får en allvarlig IR ska injektionen avbrytas omedelbart och symtomatisk behandling sätts in. Injektionen ska slutföras först efter att alla symtom har gått tillbaka (se avsnitt 4.4).

### Försenade eller missade doser

Om en injektion missas ska 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.

### Särskilda patientgrupper

#### *Vuxna över 55 år*

Baserat på begränsade tillgängliga uppgifter om intravenöst ocrelizumab (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 intravenöst ocrelizumab var sjätte månad efter att de blivit äldre än 55 år. Användning av subkutant ocrelizumab har inte studerats hos patienter över 65 år.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Säkerhet och effekt för ocrelizumab hos patienter med nedsatt njurfunktion har inte formellt studerats. Patienter med mildt nedsatt njurfunktion inkluderades i kliniska studier. Det finns ingen erfarenhet hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion. Ocrelizumab 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 ocrelizumab hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte formellt studerats. Patienter med mildt nedsatt leverfunktion inkluderades i kliniska studier. Det finns ingen erfarenhet hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion. Ocrelizumab 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).

#### *Pediatrik population*

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

### Administreringsätt

Ocrevus 920 mg injektionsvätska, lösning är inte avsett för intravenös administrering och ska alltid administreras som subkutan injektion av sjukvårdspersonal.

Det är viktigt att kontrollera produktens märkning för att säkerställa att rätt beredningsform (intravenös respektive subkutan) administreras till patienten på rätt sätt, enligt ordinationen.

Patienter kan inleda behandlingen med antingen intravenöst eller subkutant ocrelizumab och patienter som för närvarande får intravenöst ocrelizumab kan fortsätta behandling med intravenöst ocrelizumab eller gå över till Ocrevus 920 mg injektionsvätska, lösning.

Dosen om 920 mg ska administreras som en subkutan injektion i buken under cirka 10 minuter. Det rekommenderas att ett subkutan infusionsset används (t.ex. med vingar/fjärilsnål). Eventuella restvolymen av läkemedlet i det subkutana infusionssetet ska inte ges till patienten.

Injektionen ska ges i buken, förutom i området 5 cm runt naveln. Injektioner ska aldrig ges i områden där huden är rodnad, har blåmärken, är öm eller hård, eller områden med födelsemärken eller ärr.

Ocrevus injektionsvätska, lösning ska alltid administreras av sjukvårdspersonal. För den första dosen rekommenderas övervakning efter injektionen med tillgång till lämpliga medicinska resurser för att hantera allvarliga reaktioner såsom IR under minst en timme efter injektionen. För de efterföljande doserna bestämmer läkaren om övervakning efter injektionen behövs (se avsnitt 4.4).

Anvisningar om användning och hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **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 tillverkningsnumret på det administrerade läkemedlet tydligt noteras i patientens journal.

#### Injektionsreaktioner (IR)

Behandling med subkutan ocrelizumab är förknippat med IR, vilka kan vara relaterade till frisättning av cytokiner och/eller andra kemiska mediatorer. Läkaren ska informera patienten om att injektionsreaktioner kan uppkomma under eller inom 24 timmar efter administreringen. Symtom på IR har rapporterats oftare vid den första injektionen. Reaktionerna kan vara lokala eller systemiska IR. Vanliga symtom på lokala IR vid injektionsstället är erytem, smärta, svullnad och klåda. Vanliga symtom på systemiska IR är huvudvärk och illamående (se avsnitt 4.8).

Premedicinering ska ges strax före injektionen för att minska risken för IR (se avsnitt 4.2). Patienterna ska observeras avseende symtom på allvarlig IR i minst en timme efter den första dosen av läkemedlet. Lämpliga resurser för hantering av allvarliga IR, överkänslighetsreaktioner och/eller anafylaktiska reaktioner ska finnas tillgängliga när den första dosen av läkemedlet ges. För de efterföljande doserna bestämmer läkaren om övervakning behövs efter injektionen. Om IR skulle uppträda kan de behandlas symtomatiskt.

Vid tecken på en livshotande injektionsreaktion ska injektionen avbrytas omedelbart och patienten ska få lämplig behandling. Behandlingen med ocrelizumab måste sättas ut permanent hos dessa patienter. Om en patient får en allvarlig injektionsreaktion ska injektionen avbrytas omedelbart och patienten ska få symtomatisk behandling. Injektionen ska inte fortsätta förrän samtliga symtom har försvunnit.

Intravenöst ocrelizumab förknippas med infusionsrelaterade reaktioner (IRR) vilka också kan vara relaterade till frisättning av cytokiner och/eller andra kemiska mediatorer. IRR kan yttra sig som klåda, utslag, urtikaria, erytem, halsirritation, orofaryngeal smärta, dyspné, faryngealt ödem, larynxödem, rodnad, hypotoni, pyrexia, trötthet, huvudvärk, yrsel, illamående, takykardi och anafylaxi. Allvarliga IRR som krävt sjukhusinläggning har rapporterats vid användning av intravenöst ocrelizumab.

Överkänslighet kan kliniskt vara omöjligt att särskilja från en IR eller en IRR grundat på symtomen. Vid misstanke om en överkänslighetsreaktion måste injektionen omedelbart och permanent stoppas (se "Överkänslighetsreaktioner" nedan).

### 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 IR-symtom.

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

### Infektion

Administrering av ocrelizumab 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) i studier med intravenöst ocrelizumab. Frekvensen av grad 4 (livshotande) och grad 5 (dödliga) infektioner var låg i alla behandlingsgrupper men i PPMS var den högre med intravenöst ocrelizumab 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. Behandling med ocrelizumab 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)*

John Cunningham virusinfektion (JC virus) som orsakar PML har observerats mycket sällan hos patienter som behandlats med anti-CD20-antikroppar, inklusive ocrelizumab, och oftast i samband med riskfaktorer (patientpopulation t.ex. lymfopeni, hög ålder, 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 ocrelizumab avbrytas. Utvärdering som inkluderar undersökning med magnetisk resonanstomografi (MRT), företrädesvis med kontrast (jämfört med MRT före behandling), analys av 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 anti-CD20-antikroppar.

Screening för HBV enligt lokala riktlinjer bör utföras hos alla patienter innan behandling inleds. Patienter med aktiv HBV-infektion (dvs. en aktiv infektion som bekräftats med positiva testresultat för HBsAg och anti-HB) bör inte behandlas med ocrelizumab (se avsnitt 4.3). 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.

### *Sen neutropeni*

Fall av neutropeni som inträffar sent har rapporterats minst 4 veckor efter den senaste intravenösa infusionen med ocrelizumab (se avsnitt 4.8). Även om vissa fall var av grad 3 eller 4, så var majoriteten av fallen av grad 1 eller 2. Hos patienter med tecken och symtom på infektion, rekommenderas mätning av neutrofiler i blodet.

### Maligniteter

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

Under den kontrollerade delen av de kliniska prövningarna med intravenöst ocrelizumab 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 var 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 ocrelizumab med andra immunsupprimerande läkemedel (t.ex. kronisk behandling med kortikosteroider, icke biologiska och biologiska sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel [DMARDS], mykofenolatmofetil, cyklofosamid, 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 ocrelizumab än rekommenderat för MS, annan komorbiditet och kronisk användning av immunsuppressiva läkemedel/kortikosteroider.

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

När ocrelizumab initieras efter immunsuppressiv behandling eller vid initiering av immunsuppressiv behandling efter ocrelizumab bör möjligheten att de farmakodynamiska effekterna överlappar varandra tas i beaktande (se avsnitt 5.1). Försiktighet bör iaktas när ocrelizumab 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 ocrelizumab 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).

I en randomiserad öppen studie kunde RMS-patienter som behandlades med intravenöst ocrelizumab bygga upp humorala svar, även om minskade, mot tetanustoxoid, 23-valent pneumokockpolysackarid med eller utan ett boostervaccin, Keyhole Limpet-hemocyanin neoantigen och vacciner mot säsongsinfluensa (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Det rekommenderas att vaccinera patienter som behandlas med ocrelizumab med säsongsinfluensavacciner som är inaktiverade.

Läkare bör se över vaccinationsstatus hos patienter som övervägs för behandling med ocrelizumab. Patienter som behöver vaccination bör slutföra sin immunisering minst 6 veckor före initiering av behandling med ocrelizumab.

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

På grund av risken för depletion av B-celler hos spädbarn till mödrar som har exponerats för ocrelizumab under graviditet, rekommenderas att vaccination med levande eller levande försvagade vacciner bör skjutas upp tills B-cellsnivåerna har återhämtat sig. Därför rekommenderas mätning av CD19-positiva B-cellsnivåer hos spädbarn och nyfödda innan vaccinering.

Det rekommenderas att alla vaccinationer, förutom med levande eller levande försvagade vacciner, bör följa det lokala vaccinationsprogrammet och mätning av vaccininducerade responstiter bör övervägas för att kontrollera huruvida individer har byggt upp ett skyddande immunsvaret eftersom effekten av vaccinationen kan vara reducerad.

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

## Vaccinationer

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

Data finns tillgängliga på effekterna av vaccination med tetanustoxoid, 23-valent pneumokockpolysackarid, Keyhole Limpet-hemocyanin neoantigen och säsongsinfluensavacciner hos patienter som behandlats med intravenöst ocrelizumab (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Efter två års behandling med intravenöst ocrelizumab 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 behandlingar samtidigt med ocrelizumab, förutom kortikosteroider för symtomatisk behandling av skov (se avsnitt 4.4).

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiva preventivmedel under behandling med ocrelizumab och i 12 månader efter den sista administrerade dosen med ocrelizumab.

#### Graviditet

Endast begränsad mängd data finns tillgänglig från användning av ocrelizumab hos gravida kvinnor. Ocrelizumab är en immunglobulin G (IgG). IgG har visats passera placenta. Att skjuta upp vaccinering med levande eller levande försvagade vacciner bör övervägas hos nyfödda och spädbarn som har exponerats för ocrelizumab *in utero*. Inga data avseende antalet B-celler hos nyfödda och spädbarn som exponerats för ocrelizumab har samlats in och det är inte känt hur länge depletion av B-celler hos nyfödda och 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. B-cellsdepletion *in utero* sågs även i djurstudier.

Djurstudier (embryofetal toxicitet) tyder inte på några teratogena effekter. Reproduktionstoxicitet observerades i pre- och postnatale utvecklingsstudier (se avsnitt 5.3).

Ocrelizumab 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 (se avsnitt 5.3). En risk för nyfödda barn och spädbarn kan inte uteslutas. Kvinnor bör avrådas från att amma under behandling.

#### Fertilitet

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

### **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 (34,3% för RMS och 40,1% för PPMS) och infektioner (58,5% för RMS och 72,2% för PPMS) (se avsnitt 4.4).

Säkerhetsprofilen för Ocrevus injektionsvätska, lösning överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för intravenöst ocrelizumab nedan i tabell 1, med undantag av den mycket vanliga biverkningen IR (injektionsreaktion).

## Tabell över biverkningar

Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar med intravenöst ocrelizumab och från spontanrapportering redovisas nedan i tabell 1. Biverkningarna redovisas enligt MedDRA klassificering av organsystem och frekvenskategorier. 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  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte utvärderas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje organklass efter fallande frekvens.

**Tabell 1 Biverkningar**

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Ingen känd frekvens <sup>2</sup>
<b>Infektioner och infestationer</b>	Övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, influensa	Sinuit, bronkit, oral herpes, gastroenterit, luftvägsinfektion, virusinfektion, herpes zoster, konjunktivit, cellulit	
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		Neutropeni	Sen neutropeni <sup>3</sup>
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		Hosta, katarr	
<b>Undersökningar</b>	Minskade IgM-nivåer i blod	Minskade IgG-nivåer i blod	
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>	Infusionsrelaterade reaktioner <sup>1</sup> , injektionsreaktion <sup>2,3</sup>		

<sup>1</sup> Endast observerade i sammanslaget dataset för intravenöst ocrelizumab.

<sup>2</sup> Observerade i en studie utanför det sammanslagna intravenösa datasetet för ocrelizumab (förknippat med subkutan administrering).

<sup>3</sup> Observerade efter marknadsintroduktion.

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### *Injektionsreaktioner*

Baserat på observerade symtom delas injektionsreaktionerna in i systemiska IR och lokala IR.

I OCARINA II fick 118 patienter (ocrelizumab-naiva) sin första injektion av läkemedlet. De vanligaste symtomen som rapporterades vid systemisk IR och lokal IR var huvudvärk (2,5%), illamående (1,7%), erytem vid injektionsstället (29,7%), smärta vid injektionsstället (14,4%), svullnad vid injektionsstället (8,5%) och klåda vid injektionsstället (6,8%). IR inträffade hos 48,3% av dessa patienter efter den första injektionen. Av de 118 patienterna fick 11,0% minst en systemisk IR och 45,8% minst en lokal IR. Bland patienterna som fick en IR inträffade denna hos en majoritet (82,5%) inom 24 timmar efter avslutad injektion snarare än under injektionen. Alla IR var icke-allvarliga och var av lindrig (71,9%) eller måttlig (28,1%) svårighetsgrad. IR varade i median i 3 dagar när det gällde systemiska IR och 4 dagar för lokala IR. Samtliga patienter återhämtade sig från IR och 26,3% krävde symptomatisk behandling.



I OCARINA I fick 125 patienter en eller flera subkutana injektioner av ocrelizumab 1200 mg subkutant. Av de 125 patienterna som fick den första injektionen fick 16,0% av patienterna minst en systemisk IR och 64,0% av patienterna minst en lokal IR. Hos de 104 patienter som fick den andra injektionen minskade incidensen av systemisk IR till 7,7% och för lokal IR till 37,5%. Vid den första injektionen var alla IR icke-allvarliga och alla utom en IR var av lindrig eller måttlig svårighetsgrad. Vid den andra injektionen var alla IR icke-allvarliga och av lindrig eller måttlig svårighetsgrad. Symtomatisk behandling behövdes hos 21,2% av patienterna som fick en IR efter den första injektionen och hos 17,9% av patienterna som fick en IR efter den andra injektionen.

Intravenöst ocrelizumab är förknippat med infusionsrelaterade reaktioner (IRR), vilka också kan vara relaterade till frisättning av cytokiner och/eller andra kemiska mediatorer. IRR kan yttra sig som klåda, utslag, urtikaria, erytem, halsirritation, orofaryngeal smärta, dyspné, faryngealt ödem eller larynxödem, rodnad, hypotoni, pyrexia, trötthet, huvudvärk, yrsel, illamående, takykardi och anafylaxi. Allvarliga IRR, där vissa krävt sjukhusinläggning, har rapporterats vid användning av intravenöst ocrelizumab.

### *Infektion*

I RMS-studierna med aktivt jämförelseläkemedel förekom infektioner hos 58,5% av patienterna som fick intravenöst ocrelizumab jämfört med hos 52,5% hos patienterna som fick interferon beta-1a. Allvarliga infektioner förekom hos 1,3% av patienterna som fick intravenöst ocrelizumab 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 intravenöst ocrelizumab jämfört med hos 69,9% av patienterna som fick placebo. Allvarliga infektioner förekom hos 6,2% av patienterna som fick intravenöst ocrelizumab jämfört med hos 6,7% av patienterna som fick placebo. Alla patienter bytte till intravenöst ocrelizumab under den öppna fasen i båda de pivotala RMS- och PPMS-studierna med intravenöst ocrelizumab. 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 patienter behandlade med intravenöst ocrelizumab jämfört med hos patienter behandlade med interferon beta-1a och placebo.

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

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

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

### Herpes

I kliniska studier (RMS) med aktivt jämförelseläkemedel rapporterades herpesinfektioner oftare hos patienter behandlade med intravenöst ocrelizumab 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%). Alla infektionerna var milda till måttliga i svårighetsgrad, förutom en grad 3 händelse, 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 intravenös ocrelizumabbehandling.

## *Laboratorieavvikelser*

### Immunglobuliner

Behandling med ocrelizumab resulterade i en minskning av total mängd immunglobuliner under de kontrollerade studieperioderna med intravenöst ocrelizumab, huvudsakligen orsakade av en minskning av IgM. Data från kliniska prövningar har visat ett samband mellan minskade nivåer av IgG (och i mindre utsträckning för IgM eller IgA) och allvarliga infektioner.

### Lymfocyter

Vid RMS observerades en minskning av lymfocyter < LLN hos 20,7% av patienterna som behandlades med intravenöst ocrelizumab 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 intravenöst ocrelizumab jämfört med 11,7% av placebobehandlade patienter.

Majoriteten av dessa minskningar som rapporterades hos patienter behandlade med intravenöst ocrelizumab var av grad 1 (< LLN - 800 celler/mm<sup>3</sup>) och grad 2 (mellan 500 till 800 celler/mm<sup>3</sup>) i allvarlighetsgrad. Cirka 1% av patienterna i gruppen som fick intravenöst ocrelizumab hade en grad 3 lymfopeni (mellan 200 till 500 celler/mm<sup>3</sup>). Ingen av patienterna rapporterades med grad 4 lymfopeni (< 200 celler/mm<sup>3</sup>).

En ökad frekvens av allvarliga infektioner observerades under episoder av bekräftad minskning av totalt lymfocytantal hos patienter som behandlats med intravenöst 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 < LNN hos 14,7% av patienterna som behandlades med intravenöst ocrelizumab jämfört med hos 40,9% av patienterna som behandlades med interferon beta-1a. I den placebokontrollerade (PPMS) kliniska studien var andelen patienter som behandlats med intravenöst ocrelizumab som fick minskat antal neutrofiler högre (12,9%) än för placebobehandlade patienter (10,0%); bland dessa hade en högre procentandel patienter (4,3%) i gruppen som fick intravenöst ocrelizumab neutropeni av grad 2 eller högre jämfört med 1,3% i placebogruppen; cirka 1% av patienterna i gruppen som fick intravenöst ocrelizumab fick 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 ocrelizumab) och av svårighetsgrad 1 (mellan < LLN och 1500 celler/mm<sup>3</sup>) och 2 (mellan 1000 och 1500 celler/mm<sup>3</sup>). Totalt sett hade cirka 1% av patienterna i gruppen som fick intravenöst ocrelizumab neutropeni av grad 3 eller 4. En patient med neutropeni av grad 3 (mellan 500 till 1000 celler/mm<sup>3</sup>) och en patient med grad 4 (<500 celler/mm<sup>3</sup>) krävde särskild behandling med granulocytkolonistimulerande faktor och kvarstod på ocrelizumab efter händelsen. Neutropeni kan inträffa flera månader efter administrering av ocrelizumab (se avsnitt 4.4)

### *Övrigt*

En patient som fick 2000 mg intravenöst ocrelizumab 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 dosen av ocrelizumab. 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 vid RRMS) och 1200 mg administrerat som subkutan injektion (fas Ib dositeringsstudie). Biverkningarna överensstämde med säkerhetsprofilen i de pivotala kliniska studierna.

Det finns ingen specifik antidot vid händelse av överdosering. Avbryt injektionen omedelbart och observera patienten avseende IR (se avsnitt 4.4).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L04AG08.

#### 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.

Subkutant ocrelizumab innehåller rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20), ett enzym som används för att öka dispersion och absorption av co-formulerade aktiva substanser när de ges subkutant.

#### Farmakodynamisk effekt

Behandling med ocrelizumab 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 med intravenöst ocrelizumab. Vid bestämning av antalet B-celler används CD19 eftersom närvaron av ocrelizumab 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 intravenöst ocrelizumab, vid minst ett tillfälle. Omfattningen och varaktigheten av depletionen av B-celler var desamma i PPMS- och RMS-studierna.

Den längsta uppföljningstiden efter den sista intravenösa infusionen (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

#### Subkutan formulering

##### *OCARINA II*

Studie CN42097 (OCARINA II) var en randomiserad, öppen multicenterstudie med parallella grupper som utvärderade farmakokinetik, farmakodynamik, säkerhet, immunogenicitet, radiologisk och klinisk effekt av subkutan ocrelizumab i jämförelse med intravenöst ocrelizumab hos patienter med RMS eller PPMS. OCARINA II var utformad för att påvisa non-inferiority för behandling med subkutan ocrelizumab jämfört med intravenöst ocrelizumab, baserat på det primära PK-effektmåttet som var area under koncentration/tid-kurvan (AUC) i upp till 12 veckor efter injektion/infusion ( $AUC_{w1-12}$ ).

Totalt randomiserades 236 patienter med RMS eller PPMS (213 patienter med RMS, 23 med PPMS) i förhållandet 1:1 till den subkutana respektive intravenösa gruppen. Under den kontrollerade fasen (dag 0 till vecka 24) fick patienterna antingen en engångsdos av 920 mg som subkutan injektion dag 1, eller två intravenösa 300 mg-infusioner dag 1 och dag 14. Efter den kontrollerade fasen hade samtliga patienter möjlighet att få fler subkutana injektioner av 920 mg ocrelizumab vecka 24 och vecka 48 (dos 2 och 3). Patienterna exkluderades om de under de senaste 24 månaderna hade behandlats med anti-CD20 antikroppar, däribland ocrelizumab.

Patienterna var i åldern 18-65 år med EDSS från 0 till 6,5 vid screeningen. Demografiska egenskaper var likartade och patientkaraktäristika vid studiestart var väl balanserade mellan de två behandlingsgrupperna. Genomsnittsåldern var 39,9 år i den subkutana gruppen och 40,0 år i den intravenösa gruppen. I den subkutana gruppen var 34,7 % av patienterna män och i den intravenösa gruppen var 40,7 % män. Tid sedan MS-diagnos var i genomsnitt/median 5,70/3,10 år i den subkutana gruppen och 4,78/2,35 år i den intravenösa gruppen.

Non-inferiority för ocrelizumabexponering efter administrering av 920 mg subkutan ocrelizumab jämfört med 600 mg intravenöst ocrelizumab påvisades baserat på det primära PK-effektmåttet  $AUC_{w1-12}$  fram till vecka 12 ( $AUC_{w1-12}$ ) efter injektionen (se avsnitt 5.2).

#### Intravenös formulering

##### *Skovvisa former av multipel skleros (RRMS)*

Effekt och säkerhet av ocrelizumab utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, ”double-dummy” kliniska studier med aktivt jämförandepreparat 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 karaktäristika vid baseline är summerade i tabell 2.

Demografiska- och baseline-karaktäristika var välbalanserade mellan de två behandlingsgrupperna. Patienter som behandlades med ocrelizumab (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 44 mikrogram genom subkutan injektion 3 gånger per vecka.

**Tabell 2 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: Ocrelizumab 600 mg Grupp B: Interferon beta-1a 44 mikrogram subkutant (IFN)			
Karakteristika vid baseline	Ocrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mikrogram (n=411)	Ocrelizumab 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 en sjukdomsmodifierande behandling inom 2 år före randomiseringen.

De viktigaste kliniska- och MRT-resultaten med avseende på effekt presenteras i tabell 3 och figur 1.

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

**Tabell 3 De viktigaste kliniska- och MRT-effektmått från studierna WA21092 och WA21093 (RMS)**

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

<sup>1</sup> Data prospektivt poolade från studie 1 och 2.

<sup>2</sup> Icke-bekräftande analys av p-värde; ej del av prespecificerad test-hierarki.

<sup>3</sup> CDP 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.

<sup>4</sup> Definierad som en minskning med  $\geq 1,0$  poäng från baseline EDSS-värdet för patienter med EDSS-värde vid baseline på  $\geq 2$  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.

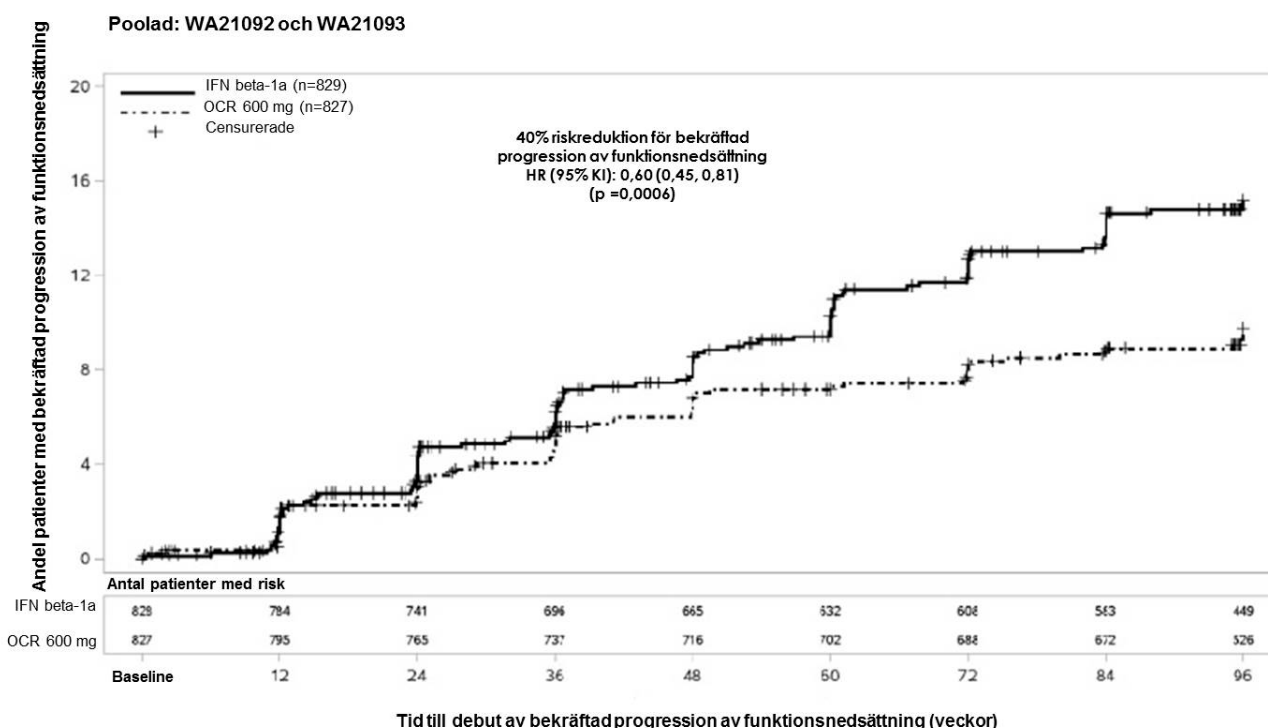
<sup>5</sup> NEDA definierad som frånvaro av skov enligt definition i protokollet, 12 veckors CDP, och någon MRT-aktivitet (antingen kontrastladdade T1 lesioner, eller nya eller förstörade T2-lesioner) under hela den 96 veckor långa behandlingsperioden. Exploratoriska resultat baserade på komplett ITT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

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

<sup>7</sup> Log-rank test.

<sup>8</sup> Bekräftat skov (åtföljt av en kliniskt relevant förändring av EDSS).

**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 ocrelizumab jämfört med interferon beta-1a,  $p=0,0006$ ) stämde mycket väl överens med resultaten som kvarstod i minst 24 veckor (40% riskreduktion för ocrelizumab 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 ocrelizumab på årlig skovfrekvens och 12 veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning var överensstämmande med populationen som helhet.

#### *Primärprogressiv multipel skleros (PPMS)*

Effekt och säkerhet av ocrelizumab 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 4.

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 III PPMS-studien fick patienterna 600 mg ocrelizumab 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 ocrelizumab 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 4 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: ocrelizumab 3,0 år, Placebo 2,8 år)	
Anamnes vid screening	Ålder 18-55 år, EDSS på 3,0 till 6,5	
Behandlingsgrupper	Grupp A: Ocrelizumab 600 mg Grupp B: Placebo, med randomisering 2:1	
Karakteristika vid baseline	Ocrelizumab 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 5 och figur 2.

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

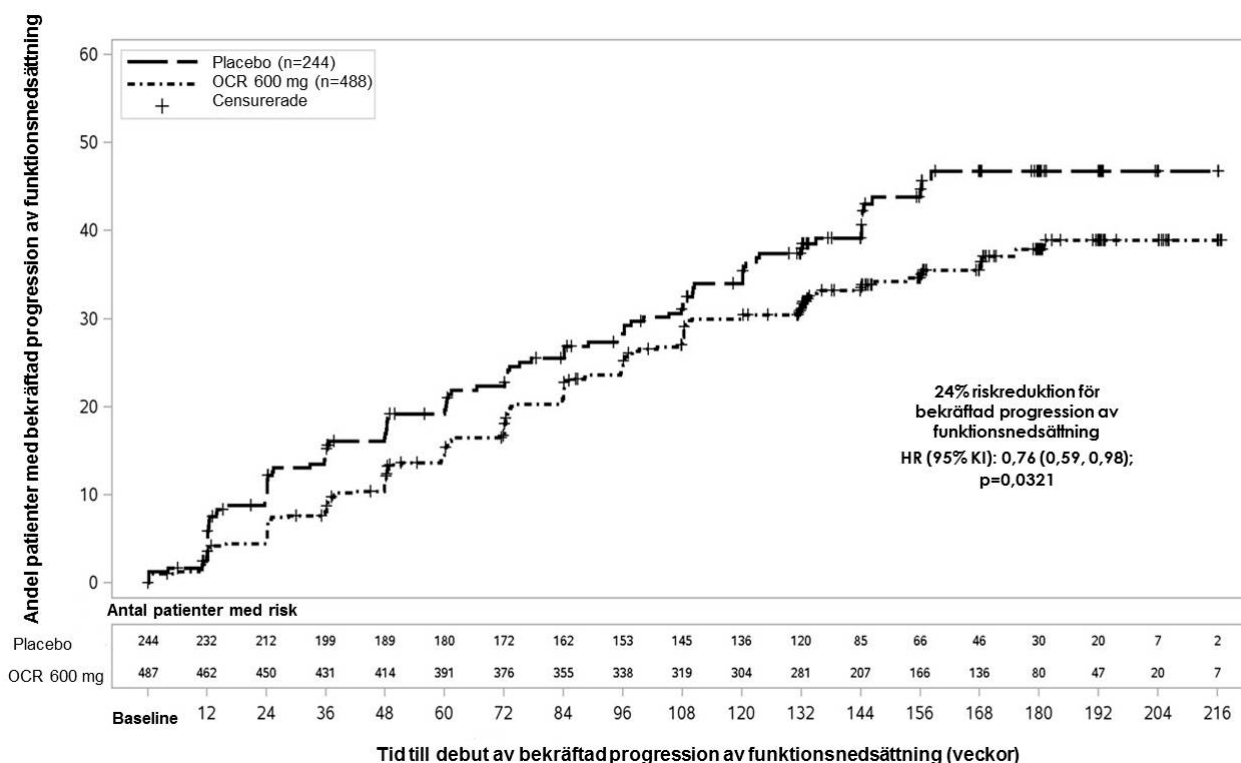


**Tabell 5 De viktigaste kliniska- och MRT-effektmått från studie WA25046 (PPMS)**

	<b>Studie 3</b>	
<b>Effektmått</b>	<b>WA25046 (Oratorio)</b>	
	Ocrelizumab 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
<b>Kliniska effektmått</b>		
<b>Primära effektmått</b>		
Andel patienter med 12 veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning <sup>1</sup> (primärt effektmått)	30,2%	34,0%
Riskreduktion	24% (p=0,0321)	
Andel patienter med 24 veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning <sup>1</sup>	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)	
<b>MRT effektmått</b>		
Procentuell förändring av volymen av hyperintensiva T2 lesioner från baseline till vecka 120	-3,4	7,4
	(p<0,0001)	
Procentuell förändring av hjärnvolymin från vecka 24 till vecka 120	-0,902	-1,093
Relativ minskning i grad av förlust av hjärnvolum	17,5% (p=0,0206)	

<sup>1</sup> 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 [ $\leq 45$  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 ( $\leq 45$  år: HR 0,52 [0,27-1,00];  $\leq 46$  år [medianåldern i studie WA25046]; HR 0,48 [0,25-0,92];  $< 51$  år: HR 0,53 [0,31-0,89].

Post-hoc analyser genomfördes i den förlängda kontrollperioden (Extended Controlled Period (ECP)) vilken inkluderar dubbelblindad behandling och ytterligare cirka 9 månader med kontrollerad uppföljning innan patienten fortsatte i den öppna förlängningsstudien (Open-Label Extension (OLE)) eller tills studiebehandlingen avbröts. Andelen patienter med 24 veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning av EDSS  $\geq 7,0$  (24W-CDP av EDSS  $\geq 7,0$ , tid till rullstol) var 9,1% i placebogruppen jämfört med 4,8% i ocrelizumabgruppen vid vecka 144. Det resulterade i en 47%-ig riskreduktion av tid till rullstol (HR 0,53, [0,31, 0,92]) under ECP. Eftersom dessa resultat var av det explorativa slaget och inkluderade data efter avblindning, bör resultaten tolkas med försiktighet.

### Immunogenicitet

#### Subkutan beredningsform

Ingen patient i OCARINA I och OCARINA II hade behandlingsrelaterade antikroppar mot läkemedel (ADAs) mot ocrelizumab. Patienter i OCARINA II testades vid studiestart och var 6:e månad efter behandling under hela studietiden med avseende på ADAs. Övergående ADAs har därför kanske inte upptäckts mellan tidpunkterna för bedömning.

Incidensen av behandlingsorsakade antikroppar mot rHuPH20 (hyaluronidas) hos patienter som behandlades med subkutant ocrelizumab i OCARINA I var 2,3% (3/132). Ingen patient i OCARINA II utvecklade antikroppar mot rHuPH20 på grund av behandlingen.

### Intravenös beredningsform

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 ADAs. Av 1311 patienter som behandlades med ocrelizumab 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 ocrelizumab.

### Immunisering

I en randomiserad öppen studie med RMS-patienter (n=102) var procentandelen av patienter med ett positivt svar till tetanusvaccin 8 veckor efter vaccinationen 23,9% i gruppen som fick intravenöst ocrelizumab jämfört med 54,5% i kontrollgruppen (ingen sjukdomsmodifierande behandling eller interferon beta). Geometriskt medelvärde för anti-tetanustoxoidspecifika antikroppstitrar vid 8 veckor var 3,74 respektive 9,81 IE/ml. Positivt svar till  $\geq 5$  serotyper i 23-PPV vid 4 veckor efter vaccinationen var 71,6% i gruppen som fick intravenöst ocrelizumab och 100% i kontrollgruppen. Hos patienter som behandlats med intravenöst ocrelizumab ledde en boostervaccination (13-PCV) 4 veckor efter 23-PPV inte till markant förbättrad respons till de 12 serotyper som även förekommer i 23-PPV. Före vaccination varierade andelen patienter i procent med seroprotektiva titrar mot fem influensastammar från 20,0-60,0% i gruppen som behandlats med ocrelizumab respektive 16,7-43,8% i kontrollgruppen. Vid 4 veckor efter vaccinationen var det 55,6-80,0% av patienterna som behandlats med intravenöst ocrelizumab respektive 75,0-97,0% av patienterna i kontrollgruppen som uppvisade seroprotektiva titrar mot fem influensastammar. Se avsnitt 4.4 och 4.5.

### 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.

Efter administrering av 920 mg subkutant ocrelizumab var predikterad genomsnittlig exponering (AUC över doseringsintervallet på 24 veckor) 3730  $\mu\text{g}/\text{ml}$  per dag. Primärt PK-effektmaß i OCARINA II,  $\text{AUC}_{\text{w}1-12}$ , efter 920 mg subkutant ocrelizumab visade sig inte vara sämre än 600 mg intravenöst ocrelizumab. Geometrisk medelkvot för  $\text{AUC}_{\text{w}1-12}$  var 1,29 (90% KI: 1,23-1,35).

### Absorption

Beräknad biotillgänglighet efter subkutan administrering av 920 mg ocrelizumab var 81%. Genomsnittlig  $C_{\text{max}}$  var 132  $\mu\text{g}/\text{ml}$  och  $t_{\text{max}}$  uppnåddes efter cirka 4 dagar (intervall 2-13 dagar).

### 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 ocrelizumab 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.

### Särskilda populationer

#### *Pediatrisk population*

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

#### *Äldre*

Det finns inga särskilda farmakokinetiska studier med ocrelizumab hos patienter  $\geq 55$  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 ocrelizumabs 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 två studier avseende pre- och postnatal utveckling hos cynomolgusapa var administrering av intravenöst ocrelizumab från dag 20 under dräktigheten fram till nedkomst som minimum, förknippad med glomerulopati, lymfatisk follikelbildning i benmärg, lymfoplasmacytisk renal inflammation och minskad testikelvikt hos avkomman. Doserna som administrerades till honorna i dessa studier resulterade i maximala genomsnittliga serumkoncentrationer ( $C_{max}$ ) som var 4,5 till 21 gånger högre än de som förväntas vid klinisk användning.

Fem neonatala moribunda fall rapporterades, ett tillskrevs svaghet p.g.a. prematur födsel tillsammans med en opportunistisk bakteriell infektion, ett tillskrevs en infektiös meningoencefalit som involverade cerebellum hos den nyfödda med en maternell hona med en aktiv bakteriell infektion (mastit) och tre med tecken på gulsot och leverskada med en misstänkt virusetiologi, möjligen ett polyomavirus. Förloppet av dessa fem bekräftade eller misstänkta infektioner kunde potentiellt ha påverkats av deplektion av B-celler. En deplektion av B-cellpopulation 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.

### Hyaluronidas

Icke-kliniska data för rekombinant humant hyaluronidas visar inte några speciella risker baserat på konventionella studier avseende toxicitet vid upprepad dosering inklusive säkerhetsfarmakologiska effektmått.

Hyaluronidas (rHuPH20) finns i de flesta vävnader i människokroppen. Subkutan administrering av ocrelizumab och hyaluronidas tolererades väl hos råttor och minigris i lokala toleransstudier.

Studier av reproduktionstoxiska effekter av rHuPH20 visade embryonal toxicitet hos möss, med en nivå utan observerad effekt som var >1100 gånger högre än den föreslagna kliniska dosen, dock utan belägg för teratogenicitet.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20)  
Natriumacetattrihydrat (E262)  
Koncentrerad ättiksyra  
 $\alpha,\alpha$ -trehalosdihydrat  
Polysorbat 20 (E432)  
L-metionin  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

#### Oöppnad injektionsflaska

2 år

#### Färdigberedd spruta

- Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 30 dagar vid 2 °C-8 °C och i ytterligare 8 timmar utan skydd mot ljus och vid en temperatur på  $\leq 30$  °C.
- Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart när det har överförts från injektionsflaskan till sprutan. Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och -förhållanden före användning, vilka normalt inte ska överskrida 24 timmar vid 2 °C-8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).  
Får ej frysas. Får ej skakas.  
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid behov kan oöppnad injektionsflaska förvaras utanför kylskåp vid en temperatur på  $\leq 25$  °C i upp till 12 timmar.

Injektionsflaskorna kan tas ut ur kylskåpet och sättas tillbaka igen så länge den totala tiden utanför kylskåp för en öppen flask inte överstiger 12 timmar vid  $\leq 25$  °C.

Förvaringsanvisningar efter beredning av sprutan finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

23 ml injektionsvätska, lösning i en injektionsflaska (färglöst typ I glas).  
Förpackningsstorlek om 1 injektionsflaska.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Läkemedlet ska inspekteras visuellt för att säkerställa att det är fritt från partiklar och missfärgning innan det administreras.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk och ska beredas av sjukvårdspersonal med aseptisk teknik.

Inga inkompatibiliteter mellan detta läkemedel och polypropen (PP), polykarbonat (PC), polyeten (PE), polyvinylklorid (PVC), polyuretan (PUR) och rostfritt stål har observerats.

### Beredning av sprutan

- Ta ut injektionsflaskan ur kylskåpet före användning och låt den stå så att den antar rumstemperatur.
- Dra upp hela mängden Ocrevus injektionsvätska, lösning ur injektionsflaskan med en spruta och överföringsnål (21G rekommenderas).
- Ta bort överföringsnålen och anslut ett subkutant infusionsset (t.ex. med vingar/fjärilsnål) med en 24-26G injektionsnål. Använd ett subkutant infusionsset med kvarvarande volym som INTE överskrider 0,8 ml för administrering.
- Förfyll den subkutana infusionsslangen med injektionsvätska, lösning för att eliminera luft i slangen. Sluta innan vätskan når nålen.
- Kontrollera att sprutan innehåller exakt 23 ml lösning efter att infusionsslangen förfyllts. Avlägsna eventuellt överskott ur sprutan.
- Administrera omedelbart för att undvika att nålen täpps till. Förvara inte den beredda sprutan som har anslutits till det redan förfyllda subkutana infusionssetet.

Om dosen inte kan administreras omedelbart, se stycket "Förvaring av sprutan" nedan.

### Förvaring av sprutan

- Om dosen inte ska ges omedelbart, dra med aseptisk teknik upp hela mängden Ocrevus injektionsvätska, lösning från injektionsflaskan till sprutan så att det räcker till dosen (23 ml) och förfyllning av det subkutana infusionssetet. Byt ut överföringsnålen mot ett sprutlock. Vid förvaring, anslut inte ett subkutant infusionsset.
- Om sprutan förvarats i kylskåp ska den anta rumstemperatur innan läkemedlet administreras.

### Destruktion

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/1/17/1231/003

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 8 januari 2018

Datum för den senaste förnyelsen: 21 september 2022

**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

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

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 webbportalen för europeiska läkemedel.

**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. LÄKEMEDLETS 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 LÄKEMEDLET 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**

EXP

**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**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS 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**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ocrevus 920 mg injektionsvätska, lösning  
ocrelizumab

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

En injektionsflaska innehåller 920 mg ocrelizumab i 23 ml lösning.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20), natriumacetat trihydrat, koncentrerad ättiksyra,  $\alpha, \alpha$ -trehalosdihydrat, polysorbat 20, L-metionin, vatten för injektionsvätskor.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

920 mg/23 ml

1 injektionsflaska

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning

Endast för subkutan användning

Skaka inte injektionsflaskan

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET 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

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp

Får ej frysas

Förvara injektionsflaskan 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/1/17/1231/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**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 920 mg injektionsvätska, lösning  
ocrelizumab  
Endast för subkutan användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

920 mg/23 ml

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Ocrevus 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning** ocrelizumab

**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 Ocrevus.
- **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).
- Din läkare kan rekommendera att du vaccineras mot säsongsinfluensa.
- 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 blodtrycks-läkemedel 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

- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. 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.
- Tala med din läkare innan ditt spädbarn vaccineras.

## Preventivmedel för kvinnor

Kvinnor som kan bli gravida måste 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 mycket och hur ofta du kommer 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. Beroende på hastigheten av efterföljande infusion kommer varje infusion att ta antingen ungefär 3 timmar och 30 minuter eller 2 timmar.

## 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).

## 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:

##### Allvarliga biverkningar:

##### 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)
    - ont i halsen och rinnande näsa (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)

- rinnande ögon med klåda, rodnad och svullnad (konjunktivit)
- hosta
- ansamling av tjockt slem i näsan, halsen eller bröstet
- låga nivåer av en typ av vita blodkroppar (neutropeni)

**Okänd frekvens** (det är inte känt hur ofta dessa biverkningar inträffar)

- en minskning av vita blodkroppar som kan inträffa senare

### **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 (se avsnitt 2, Ocrevus innehåller natrium), 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

### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

(See Ireland)

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

**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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**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.

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

### Dosering

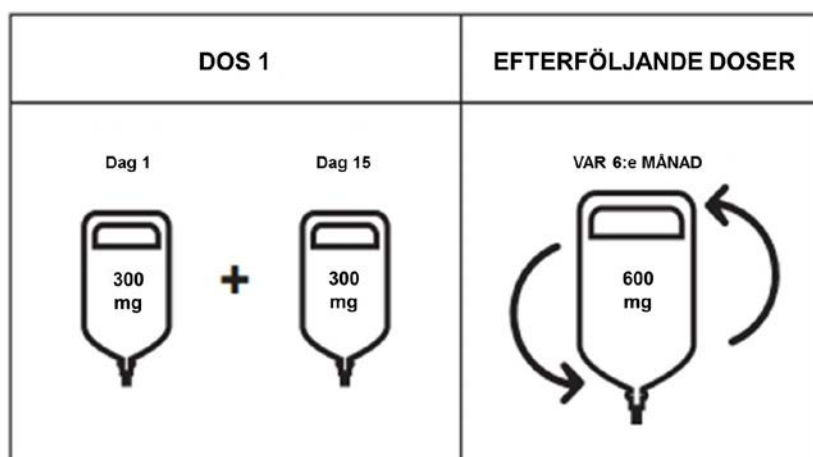
- Startdos

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 ocrelizumab administreras därefter som en 600 mg intravenös infusion var 6:e månad (se 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 ocrelizumab.

**Figur 1: Doseringsschema för Ocrevus**



### Hantering av IRR (infusionsrelaterade reaktioner) före infusionen

- Behandling 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 ocrelizumab för att reducera frekvensen och svårighetsgraden av IRR:

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

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

- Hypotoni, som ett symtom på IRR, kan inträffa under infusioner. 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**

- Produkten ska beredas av sjukvårdspersonal med aseptisk teknik. Skaka inte injektionsflaskan. En steril nål och spruta ska användas för att bereda den utspädda infusionslösningen.
- Produkten är avsedd endast för engångsbruk.
- Koncentratet kan innehålla små genomskinliga och/eller reflekterande partiklar som är förknippade med ökad opalescens. Använd inte koncentratet om den är missfärgad eller om koncentratet innehåller främmande partiklar.
- Läkemedlet måste spädas före administrering. Lösningar för intravenös administrering bereds genom spädning av koncentratet i en infusionspåse innehållande isoton natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvätska, lösning (300 mg/250 ml eller 600 mg/500 ml), till en slutlig ocrelizumabkoncentration 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.

### **Administreringsätt**

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

**Tabell 1: Doseringsschema**

		<b>Mängd ocrelizumab som ska administreras</b>	<b>Infusionsinstruktioner</b>
<b>Startdos (600 mg)</b> uppdelad på 2 infusioner	Infusion 1	300 mg i 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Starta infusionen med en hastighet på 30 ml/timme i 30 minuter</li> <li>• Hastigheten kan ökas i intervall om 30 ml/timme var 30:e minut till maximalt 180 ml/timme.</li> <li>• Varje infusion ska ges under cirka 2,5 timmar.</li> </ul>
	Infusion 2 (2 veckor senare)	300 mg i 250 ml	
<b>Efterföljande doser (600 mg)</b> engångsinfusion en gång var 6:e månad	Alternativ 1	600 mg i 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Starta infusionen med en hastighet på 40 ml/timme i 30 minuter</li> <li>• Hastigheten kan ökas i intervall om 40 ml/timme var 30:e minut till maximalt 200 ml/timme.</li> <li>• Varje infusion ska ges under cirka 3,5 timmar.</li> </ul>
	Infusion under cirka 3,5 timmar		
	<b>ELLER</b>		
	Alternativ 2	600 mg i 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Starta infusionen med en hastighet på 100 ml/timme under de första 15 minuterna.</li> <li>• Öka infusionshastigheten till 200 ml/timme under de kommande 15 minuterna.</li> <li>• Öka infusionshastigheten till 250 ml/timme under de kommande 30 minuterna.</li> <li>• Öka infusionshastigheten till 300 ml/timme under de resterande 60 minuterna.</li> <li>• Varje infusion ska ges under cirka 2 timmar.</li> </ul>
	Infusion under cirka 2 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. Infusionen 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 symptomatisk 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 symptomatisk behandling ska patienten övervakas tills lungsymtomen har upphört eftersom initial förbättring av de kliniska symtomen kan följas av en försämring.
- Överkänslighet kan kliniskt vara omöjligt att särskilja från en IRR grundat på symtomen. Vid misstanke om en överkänslighetsreaktion under infusion måste infusionen omedelbart och permanent stoppas.

## Efter infusionen

- Patienter 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

2 år

### 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.



## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Ocrevus 920 mg injektionsvätska, lösning** ocrelizumab

**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.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.

**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”.

## Injektionsreaktioner

- Injektionsreaktioner är den vanligaste biverkningen vid behandling med Ocrevus när det ges som injektion under huden (subkutan injektion).
- **Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska om du får en injektionsreaktion** (se avsnitt 4 för en lista på injektionsreaktioner). Injektionsreaktioner kan inträffa under injektionen eller upp till 24 timmar efter injektionen.
- För att minska risken för injektionsreaktioner kommer din läkare att ge dig andra läkemedel före varje injektion med Ocrevus (se avsnitt 3) och du kommer att övervakas under injektionen och i minst en timme efter att du har fått den första injektionen.

## 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 injektioner 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 Ocrevus.
- **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).
- Din läkare kan rekommendera att du vaccineras mot säsongsinfluensa.
- 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.

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

### **Graviditet**

- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. 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.
- Tala med din läkare innan ditt spädbarn vaccineras.

### **Preventivmedel för kvinnor**

Kvinnor som kan bli gravida måste använda preventivmedel:

- under behandlingen med Ocrevus och
- i 12 månader efter den sista dosen 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**

### **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. injektionsreaktioner (se avsnitt 2 och 4 för information om reaktioner i samband med injektionen).

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

### **Hur mycket och hur ofta du kommer att få Ocrevus**

Du kommer att få en total dos om 920 mg Ocrevus var 6:e månad.

### **Hur Ocrevus ges**

- Ocrevus kommer att ges till dig av en läkare eller sjuksköterska. Det ges som en injektion under huden (subkutan injektion).
- Injektionerna ges i magen under cirka 10 minuter.
- Läkaren eller sjuksköterskan ser till att alla injektioner ges i magen på ett ställe där huden inte är röd, har blåmärken, är öm eller hård eller i områden där det finns födelsemärken eller ärr.
- Du kommer att stå under observation medan du får Ocrevus och i minst 1 timme efter att du fått den första injektionen. Detta ifall du får några biverkningar såsom injektionsreaktioner. Injektionen kan tillfälligt avbrytas eller avbrytas helt om du får en injektionsreaktion, beroende på hur allvarlig den är (se avsnitt 2 och 4 för information om injektionsreaktioner).

#### **Om du missar en injektion med Ocrevus**

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

##### **Allvarliga biverkningar:**

##### **Injektionsreaktioner**

- Injektionsreaktioner är den vanligaste biverkningen vid behandling med Ocrevus när det ges som subkutan injektion (mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare). I de flesta fall är reaktionerna lindriga eller måttliga men allvarliga reaktioner har inträffat när Ocrevus givits som en infusion i en ven (intravenös infusion).
- **Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska om du upplever några tecken eller symtom på en injektionsreaktion under injektionen eller upp till 24 timmar efter injektionen.** Symtom kan omfatta, men är inte begränsade till:
  - kliande hud
  - utslag
  - nässelfeber
  - hudrodnad
  - smärta eller svullnad vid injektionsstället
  - irritation eller ont i halsen
  - andnöd
  - svullnad i halsen
  - rodnad

- lågt blodtryck
- feber
- trötthet
- huvudvärk
- yrsel
- illamående
- snabb hjärtrytm
- Om du får en injektionsreaktion kanske du får läkemedel för att behandla den och injektionen kan behöva avbrytas. Om injektionsreaktionen 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)
    - ont i halsen och rinnande näsa (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)

- rinnande ögon med klåda, rodnad och svullnad (konjunktivit)
- hosta
- ansamling av tjockt slem i näsan, halsen eller bröstet
- låga nivåer av en typ av vita blodkroppar (neutropeni)

**Okänd frekvens** (det är inte känt hur ofta dessa biverkningar inträffar)

- en minskning av vita blodkroppar som kan inträffa senare

## 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. Får inte skakas.

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 920 mg ocrelizumab i 23 ml (40 mg/ml).
- Övriga innehållsämnen är rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20), natriumacetattrihydrat (se avsnitt 2, ”Ocrevus innehåller natrium”), koncentrerad ättiksyra,  $\alpha,\alpha$ -trehalosdihydrat, polysorbit 20, L-metionin och vatten för injektionsvätskor.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Ocrevus är en klar till lätt opaliserande, färglös till svagt brun lösning.
- Det tillhandahålls som injektionsvätska, lösning.
- Ocrevus finns i förpackning om 1 injektionsflaska av glas.

### 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

#### **Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Magyarország**

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

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) 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.

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Det är viktigt att kontrollera produktens märkning för att säkerställa att det är rätt beredningsform (intravenös eller subkutan) som administreras till patienten på rätt sätt, enligt ordinationen.

Läkemedlet ska inspekteras visuellt för att säkerställa att det är fritt från partiklar och missfärgning innan det administreras.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk och ska beredas av sjukvårdspersonal med aseptisk teknik.

Inga inkompatibiliteter har observerats mellan detta läkemedel och polypropen (PP), polykarbonat (PC), polyeten (PE), polyvinylklorid (PVC), polyuretan (PUR) eller rostfritt stål.

### Beredning av sprutan

- Ta ut injektionsflaskan ur kylskåpet före användning och låt den stå så att den antar rumstemperatur.
- Dra upp hela mängden Ocrevus injektionsvätska, lösning ur injektionsflaskan med en spruta och överföringsnål (21G rekommenderas).
- Ta bort överföringsnålen och anslut ett subkutant infusionsset (t.ex. med vingar/fjärilsnål) med en 24-26G injektionsnål. Använd ett subkutant infusionsset med kvarvarande volym som INTE överskrider 0,8 ml för administrering.
- Förfyll den subkutana infusionsslangen med injektionsvätska, lösning för att eliminera luft i slangen. Sluta innan vätskan når nålen.
- Kontrollera att sprutan innehåller exakt 23 ml lösning efter att infusionsslangen förfyllts. Avlägsna eventuellt överskott ur sprutan.
- Administrera omedelbart för att undvika att nålen täpps till. Förvara inte den beredda sprutan som har anslutits till det redan förfyllda subkutana infusionssetet.

Om dosen inte kan administreras omedelbart, se stycket "Förvaring av sprutan" nedan.

### Förvaring av sprutan

- Om dosen inte ska ges omedelbart, dra med aseptisk teknik upp hela mängden Ocrevus injektionsvätska, lösning från injektionsflaskan till sprutan så att det räcker till dosen (23 ml) och förfyllning av det subkutana infusionssetet. Byt ut överföringsnålen mot ett sprutlock. Vid förvaring, anslut inte ett subkutant infusionsset.
- Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 30 dagar vid 2 °C-8 °C och i ytterligare 8 timmar utan skydd mot ljus och vid en temperatur på ≤30 °C.
- Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart när det har överförts från injektionsflaskan till sprutan. Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och -förhållanden före användning, vilka normalt inte ska överskrida 24 timmar vid 2 °C-8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

- Om sprutan förvarats i kylskåp ska den anta rumstemperatur innan läkemedlet administreras.

### Administreringssätt

Ocrevus 920 mg injektionsvätska, lösning är inte avsett för intravenös administrering och ska alltid administreras som subkutan injektion av sjukvårdspersonal.

Patienter kan inleda behandlingen med antingen intravenöst eller subkutant ocrelizumab och patienter som för närvarande får intravenöst ocrelizumab kan fortsätta behandling med intravenöst ocrelizumab eller gå över till Ocrevus 920 mg injektionsvätska, lösning.

Före administreringen ska läkemedlet tas ut ur kylskåpet och lösningen ska anta rumstemperatur. Anvisningar om användning och hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Dosen om 920 mg ska administreras som en subkutan injektion i buken under cirka 10 minuter. Det rekommenderas att ett subkutant infusionsset används (t.ex. med vingar/fjärilsnål). Eventuella restvolymen av läkemedlet i det subkutana infusionssetet ska inte ges till patienten.

Injektionen ska ges i buken, förutom i området 5 cm runt naveln. Injektioner ska aldrig ges i områden där huden är rodnad, har blåmärken, är öm eller hård, eller områden med födelsemärken eller ärr.

Ocrevus injektionsvätska, lösning ska alltid administreras av sjukvårdspersonal. För den första dosen rekommenderas övervakning efter injektionen med tillgång till lämpligt medicinskt stöd för att hantera allvarliga reaktioner såsom IR under minst en timme efter injektionen. För de efterföljande doserna bestämmer läkaren om övervakning efter injektionen behövs (se avsnitt 4.4).