VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ocrevus 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass på 10 ml inneholder 300 mg med okrelizumab i en konsentrasjon på 30 mg/ml. Etter fortynning er konsentrasjonen av legemidlet tilnærmet 1,2 mg/ml.

Okrelizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som er produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Klar til svakt opaliserende, og fargeløs til svakt brunfarget væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ocrevus er indisert til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multippel sklerose (RMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske eller bildediagnostiske funn (se pkt. 5.1).

Ocrevus er indisert til behandling av voksne pasienter med tidlig primær progressiv multippel sklerose (PPMS) med hensyn til sykdomsvarighet og grad av funksjonssvikt, og bildediagnostiske funn som er karakteristiske for inflammatorisk aktivitet (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres og overvåkes av lege med spesialisering og erfaring innen diagnostikk og behandling av nevrologiske tilstander og med tilgang til egnet medisinsk utstyr for å kunne håndtere alvorlige reaksjoner, slik som alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR).

Premedisinering mot infusjonsrelaterte reaksjoner

Premedisinering med følgende legemidler må administreres før hver enkelt okrelizumab-infusjon for å redusere frekvens og alvorlighetsgrad av IRR (se pkt. 4.4 for ytterligere trinn for å redusere IRR):

- 100 mg metylprednisolon (eller tilsvarende) intravenøst, omtrent 30 minutter før hver infusjon.
- antihistamin omtrent 30-60 minutter før hver infusjon.

I tillegg kan det vurderes å premedisinere med et antipyretikum (f. eks. paracetamol) omtrent 30-60 minutter før hver infusjon.

Dosering

Innledende dose

Den innledende dosen på 600 mg gis som to separate intravenøse infusjoner; først som en infusjon på 300 mg, etterfulgt av en ny infusjon på 300 mg to uker senere (se tabell 1).

Påfølgende doser

De påfølgende dosene med okrelizumab gis som enkeltstående intravenøse infusjoner på 600 mg hver 6. måned (se tabell 1). Den første påfølgende dosen på 600 mg skal administreres seks måneder etter den første infusjonen av innledende dose.

Det skal være et minimumsintervall på 5 måneder mellom hver dose med okrelizumab.

Justering av infusjon ved tilfeller av IRR

Livstruende IRR

Ved tegn til livstruende eller invalidiserende IRR i løpet av infusjonen, slik som akutt overfølsomhet eller akutt respiratorisk distressyndrom, må infusjonen avbrytes umiddelbart og pasienten få nødvendig behandling. Infusjonen skal seponeres permanent hos disse pasientene (se pkt. 4.3).

Alvorlige IRR

Hvis en pasient opplever alvorlige IRR (slik som dyspné) eller symptomer som er sammensatt av rødme, feber og smerte i halsen, må infusjonen avbrytes umiddelbart og pasienten få symptomatisk behandling. Infusjonen skal kun gjenstartes når disse symptomene ikke lenger er til stede. Når infusjonen gjenstartes, bør den innledende infusjonshastigheten tilsvare halvparten av den infusjonshastigheten som ble gitt da reaksjonen oppstod. Det er ikke behov for å justere infusjonen ved påfølgende nye doseringer, med mindre pasienten opplever IRR.

Lette til moderate IRR

Hvis en pasient opplever en lett til moderat IRR (f. eks. hodepine), skal infusjonshastigheten reduseres til halvparten av den hastigheten som var gjeldende da reaksjonen oppstod. Denne reduserte hastigheten skal opprettholdes i minst 30 minutter. Dersom dette tolereres, kan infusjonshastigheten deretter økes i henhold til pasientens initiale infusjonshastighet. Det er ikke behov for å justere infusjonen ved påfølgende nye doseringer, med mindre pasienten opplever en IRR.

Doseendringer under behandling

Eksemplene ovenfor på doseavbrudd og hastighetsreduksjon (for lette/moderate og alvorlige IRR) fører til endring i infusjonshastigheten og øker den totale varigheten av infusjonen, men ikke totaldosen. Det anbefales ingen dosereduksjon.

Forsinkede eller utelatte doser

Dersom en infusjon er utelatt, skal den administreres så raskt som mulig. Ikke vent til neste planlagte dose. Behandlingsintervallet på 6 måneder (med et minimum på 5 måneder) bør opprettholdes mellom dosene (se tabell 1).

Spesielle populasjoner

Voksne over 55 år og eldre

Basert på de begrensede data tilgjengelig (se pkt. 5.1 og pkt. 5.2) er ingen dosejusteringer nødvendig hos pasienter over 55 år. Pasienter som er inkludert i pågående kliniske studier fortsetter å doseres med 600 mg okrelizumab hver sjette måned etter at de blir 55 år og eldre.

Nedsatt nyrefunksjon

Sikkerhet og effekt av okrelizumab hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er ikke undersøkt i formelle studier. Pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon ble inkludert i kliniske forsøk. Det er ingen erfaring ved bruk hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Okrelizumab er et monoklonalt antistoff som fjernes via katabolisme (dvs. brytes ned til peptider og aminosyrer), og en dosejustering forventes ikke å være nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av okrelizumab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt i formelle studier. Pasienter med lett nedsatt leverfunksjon ble inkludert i kliniske forsøk. Det er ingen erfaring ved bruk hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Okrelizumab er et monoklonalt antistoff som fjernes via katabolisme (heller enn å utskilles i leveren), og en dosejustering forventes ikke å være nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av okrelizumab hos barn og ungdom i alderen 0 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Etter fortynning administreres behandlingen som en intravenøs infusjon gjennom en separat slange. Infusjoner skal ikke administreres som en intravenøs støtdose eller bolus.

Hvis pasienten ikke opplevde en alvorlig infusjonsrelatert reaksjon (IRR) med tidligere okrelizumab-infusjon, kan en kortere (2-timers) infusjon administreres for påfølgende doser (tabell 1, alternativ 2).

Tabell 1: Dosering og tidsramme

<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>Mengde av okrelizumab som skal administreres</th><th>Instruksjoner til infusjonen</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Innledende dose (600 mg)
fordelt på 2 infusjoner</td><td>Infusjon 1</td><td>300 mg i 250 ml</td><td rowspan="2">• Start infusjonen med en hastighet på 30 ml/time i 30 minutter
• Hastigheten kan økes gradvis med 30 ml/time hvert 30. minutt til maksimalt 180 ml/time
• Hver infusjon skal gis over et tidsrom på omtrent 2,5 time</td></tr>
<tr><td>Infusjon 2
(2 uker senere)</td><td>300 mg i 250 ml</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Påfølgende doser (600 mg)
én enkelt infusjon én gang hver 6. måned</td><td>Alternativ 1

Infusjon med omtrent 3,5 timers varighet</td><td>600 mg i 500 ml</td><td>• Start infusjonen med en hastighet på 40 ml/time i 30 minutter
• Hastigheten kan økes gradvis med 40 ml/time hvert 30. minutt til maksimalt 200 ml/time
• Hver infusjon skal gis over et tidsrom på omtrent 3,5 time</td></tr>
<tr><td colspan="3">ELLER</td></tr>
<tr><td>Alternativ 2

Infusjon med omtrent 2 timers varighet</td><td>600 mg i 500 ml</td><td>• Start infusjonen med en hastighet på 100 ml/time i de første 15 minuttene
• Øk infusjons-hastigheten til 200 ml/time i de neste 15 minuttene</td></tr>
</table>

		Mengde av okrelizumab som skal administreres	Instruksjoner til infusjonen
			• Øk infusjons-hastigheten til 250 ml/time i de neste 30 minuttene • Øk infusjons-hastigheten til 300 ml/time i de resterende 60 minuttene • Hver infusjon skal gis over et tidsrom på omtrent 2 timer

Oppløsning til intravenøs infusjon forberedes ved å fortynne konsentratet i en infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, til en endelig okrelizumab-konsentrasjon på omtrent 1,2 mg/ml.

For instruksjon angående fortynning av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Pasientene skal overvåkes nøye i løpet av infusjonen og i minst én time etter fullført infusjon (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pågående aktiv infeksjon (se pkt. 4.4).
- Alvorlig immunkompromitterte pasienter (se pkt. 4.4).
- Kjente aktive maligniteter (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR)

Okrelizumab er assosiert med IRR, hvilket kan være relatert til utskillelse av cytokiner og/eller andre kjemiske mediatorer.

Symptomer på IRR kan oppstå i løpet av enhver okrelizumab-infusjon, men har hyppigst blitt rapportert under den første infusjonen. IRR kan oppstå opptil 24 timer etter en infusjon (se pkt. 4.8). Disse reaksjonene kan vise seg som pruritus, utslett, urtikaria, erytem, halsirritasjon, orofaryngeal smerte, dyspné, faryngealt eller laryngealt ødem, rødme, hypotensjon, pyreksi, fatigue, hodepine, svimmelhet, kvalme, takykardi og anafylaksi.

Før en infusjon

Håndtering av alvorlige reaksjoner

Egnede ressurser for å kunne håndtere alvorlige reaksjoner, slik som alvorlig IRR, overfølsomhetsreaksjoner og/eller anafylaktiske reaksjoner bør være tilgjengelig.

Hypotensjon

Hypotensjon kan oppstå i løpet av en infusjon som et symptom på IRR. Derfor bør behandling med antihypertensiva vurderes opphørt i 12 timer før og under hver infusjon. Pasienter som har hjertesvikt i anamnesen (New York Heart Association III & IV) er ikke undersøkt.

Premedisinering

Pasientene må premedisineres for å redusere hyppighet og alvorlighetsgrad av IRR (se pkt. 4.2).

I løpet av en infusjon
Følgende tiltak må utføres for pasienter som opplever alvorlige lungesymptomer som bronkospasmer eller forverring av astma:

- infusjonen må avbrytes umiddelbart og permanent
- symptomatisk behandling må gis
- pasienten skal overvåkes inntil lungesymptomene ikke lenger er til stede, ettersom en innledende forbedring av de kliniske symptomene kan etterfølges av en forverring

Overfølsomhet kan være vanskelig å skille fra en IRR med tanke på symptomer. Dersom man mistenker en overfølsomhetsreaksjon i løpet av en infusjon, skal infusjonen stanses umiddelbart og permanent (se «Overfølsomhetsreaksjoner» nedenfor).

Etter en infusjon
Pasienter skal observeres for symptomer på IRR i minst én time etter fullført infusjon. Legen bør advare pasienten om at en IRR kan oppstå opptil 24 timer etter en infusjon.

Se pkt. 4.2 for infusjonsjusteringer i tilfelle IRR.

Overfølsomhetsreaksjoner

En overfølsomhetsreaksjon kan også forekomme (akutt allergisk reaksjon på et legemiddel). Det kan være klinisk umulig å skjelne mellom type 1 (IgE-medierte) akutte overfølsomhetsreaksjoner og symptomer på IRR.

En overfølsomhetsreaksjon kan oppstå i løpet av enhver infusjon, men typisk ikke i løpet av den første infusjonen. Hvis det ved påfølgende infusjoner oppstår mer alvorlige symptomer enn tidligere, eller nye alvorlige symptomer, skal man vurdere om det er utløst en potensiell overfølsomhetsreaksjon. Pasienter med kjent IgE-mediert overfølsomhet overfor okrelizumab må ikke motta behandling (se pkt. 4.3).

Infeksjon

Administrering av okrelizumab skal utsettes hos pasienter med en aktiv infeksjon, inntil infeksjonen er ferdig behandlet.

Det anbefales å kontrollere pasientens immunstatus før dosering ettersom alvorlig immunkompromitterte pasienter (f.eks. med lymfopeni, nøytropeni, hypogammaglobulinemi) ikke skal behandles (se pkt. 4.3 og 4.8).

Den samlede andelen pasienter som fikk en alvorlig infeksjon var tilsvarende som hos komparatorer (se pkt. 4.8). Hyppigheten av infeksjoner av grad 4 (livstruende) og grad 5 (fatale) var lav i alle behandlingsgruppene. Ved PPMS var hyppigheten høyere for okrelizumab sammenlignet med placebo for livstruende (1,6 % mot 0,4 %) og fatale (0,6 % mot 0 %) infeksjoner. Alle livstruende infeksjoner bedret seg uten å avbryte okrelizumab.

Ved PPMS har pasienter med svelgevansker høyere risiko for aspirasjonspneumoni. Hos disse pasientene kan behandling med okrelizumab øke risikoen for alvorlig pneumoni ytterligere. For pasienter som utvikler pneumoni må leger foreta umiddelbar handling.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

John Cunningham -virusinfeksjon (JCV) som har resultert i PML er i svært sjeldne tilfeller blitt observert hos pasienter som har blitt behandlet med anti-CD20-antistoffer, inkludert okrelizumab. Det er for det meste assosiert med risikofaktorer (pasientpopulasjon f.eks. lymfopeni, høy alder, polyterapi med immunsuppressiva).

Legen bør være oppmerksom på tidlige tegn og symptomer på PML. Det inkluderer nye tilfeller eller forverring av nevrologiske tegn og symptomer, ettersom de kan ligne på MS-sykdom.

Ved mistanke om PML, må dosering med okrelizumab avventes. Det bør vurderes å gjennomføre en evaluering som inkluderer magnetresonans (MR)-undersøkelse, fortrinnsvis med kontrastvæske (sammenlignet med MR forut for behandling), bekreftende testing for JCV deoksyribonukleinsyre (DNA) i cerebrospinalvæsken, samt gjentakelse av nevrologiske tester. Dersom PML bekreftes, skal behandlingen avbrytes permanent.

Reaktivering av hepatitt B

Reaktivering av hepatitt B-virus (HBV), som i noen tilfeller førte til fulminant hepatitt, leversvikt og død, er rapportert hos pasienter som har blitt behandlet med anti-CD20-antistoffer.

Det bør gjennomføres HBV-screening hos alle pasienter før oppstart av behandling, i henhold til lokale retningslinjer. Pasienter med aktivt HBV (dvs. en aktiv infeksjon bekreftet av positive resultater etter testing av HBsAg og anti-HB) bør ikke behandles med okrelizumab (se pkt. 4.3). Pasienter med positiv serologi (dvs. negativ for HBsAg og positiv for HB-kjerneantistoff (HBcAb+), bærere av HBV (positiv for overflateantigen, HBsAg+) bør konsultere en ekspert i leversykdom før oppstart av behandling, samt overvåkes og følges opp etter lokal medisinsk praksis for å forebygge reaktivering av hepatitt B.

Sen nøytropeni

Tilfeller av sen debut av nøytropeni er rapportert minst 4 uker etter den siste infusjonen med okrelizumab (se pkt. 4.8). Selv om noen tilfeller var grad 3 eller 4, var flertallet av tilfellene grad 1 eller 2. Hos pasienter med tegn og symptomer på infeksjon, anbefales måling av blodnøytrofiler.

<u>Malignitet</u>

Det er observert et økt antall maligniteter (inkludert brystkreft) i kliniske studier hos pasienter behandlet med okrelizumab sammenlignet med kontrollgrupper. Forekomsten var som forventet i forhold til bakgrunnsraten i en MS-populasjon. Pasienter med kjent aktiv malignitet bør ikke behandles med okrelizumab (se pkt. 4.3).
Individuelle nytte/risiko-forhold bør vurderes hos pasienter med kjente risikofaktorer for malignitet og hos pasienter som aktivt overvåkes for tilbakefall av malignitet. Pasienter bør følge standard brystkreftscreening i henhold til lokale retningslinjer.

I den kontrollerte perioden av de kliniske studiene var forekomsten av ikke-melanom hudkreft lav og det var ingen ubalanse mellom behandlingsgruppene. Det ble sett en økning i forekomsten mellom

år 3 og 4 av behandlingen grunnet basalcellekarsinom. Dette ble ikke sett i etterfølgende år. Forekomsten var som forventet i forhold til bakgrunnsraten i en MS-populasjon.

Behandling av alvorlig immunkompromitterte pasienter

Alvorlig immunkompromitterte pasienter må ikke behandlet før tilstanden er bedret (se pkt. 4.3).

Ved andre autoimmune tilstander har samtidig behandling med okrelizumab og andre immunsuppressiva (f. eks. kroniske kortikosteroider, ikke-biologiske og biologiske sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler [DMARDS], mykofenolatmofetil, syklofosfamid, azatioprin) resultert i en økning av alvorlige infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner. Infeksjonene inkluderte, men var ikke begrenset til, atypisk pneumoni og pneumosystis jirovecii pneumoni, varicella-pneumoni, tuberkulose og histoplasmose. I sjeldne tilfeller var noen av disse infeksjonene fatale. En utforskende analyse identifiserte følgende faktorer forbundet med risiko for alvorlige infeksjoner: høyere doser av okrelizumab enn det som er anbefalt ved MS, andre komorbiditeter og kronisk bruk av immunsuppressiva/kortikosteroider.

Det anbefales ikke samtidig behandling med okrelizumab og andre immunsuppressiva, med unntak av kortikosteroider til symptomatisk behandling av tilbakefall. Det er begrenset med kunnskap om samtidig bruk av steroider til symptomatisk behandling av tilbakefall er forbundet med en økt infeksjonsrisiko i klinisk praksis. I de pivotale MS-studiene med okrelizumab var administrering av kortikosteroider til behandling av relapser ikke forbundet med en økt risiko for alvorlig infeksjon.

Ved oppstart av okrelizumab etter en immunsuppressiv behandling eller oppstart av immunsuppressiv behandling etter okrelizumab, bør det tas hensyn til potensielt overlappende farmakodynamiske effekter (se pkt. 5.1). Når okrelizumab forskrives bør det utøves forsiktighet med henblikk på farmakodynamikken hos andre sykdomsmodifiserende behandlingsmetoder mot MS.

Vaksinering

Sikkerhet av immunisering med levende eller svekket vaksine gitt etter behandling er ikke undersøkt. Vaksinering med svekket eller levende virusvaksine er ikke anbefalt i løpet av behandlingen og ikke før B-cellene er i overskudd (i kliniske forsøk var mediantiden for B-celleoverskudd 72 uker (se pkt. 5.1).

I en randomisert åpen studie viste RMS-pasienter humorale responser (selv om de var reduserte) mot tetanustoksoid, 23-valent pneumokokk-polysakkarid med eller uten boostervaksine, keyhole limpet hemocyanin-neoantigen, og sesonginfluensavaksiner. Se pkt. 4.5 og 5.1.

Det anbefales at pasienter som behandles med okrelizumab vaksineres med inaktiverte sesonginfluensavaksiner.

Hos pasienter som er kandidater for okrelizumab, bør legen gjennomgå pasientens immuniseringsstatus. Pasienter som har behov for vaksinering bør gjennomføre immuniseringen minst 6 uker før oppstart av behandling.

Okrelizumab-eksponering i livmoren og vaksinering av nyfødte og spedbarn med levende eller levende, svekkede vaksiner

På grunn av potensiell B-celledeplesjon hos spedbarn av mødre som har blitt utsatt for okrelizumab under graviditet, anbefales det at vaksinasjon med levende eller levende, svekkede vaksiner bør utsettes til B-cellenivåene er gjenopprettet. Derfor anbefales det å måle nivåer av CD19-positive B-celler hos nyfødte og spedbarn før vaksinering.

Det anbefales at alle vaksiner som ikke er levende eller levende, svekkede gis i henhold til det lokale vaksinasjonsprogrammet. Ettersom effekten av vaksinering kan være redusert, bør det vurderes å måle

vaksineinduserte respons-titere for å undersøke om enkeltindivider har oppnådd en beskyttende immunrespons.

Sikkerhet og tidspunkt for vaksinering bør diskuteres med barnets lege (se pkt. 4.6).

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som 'natriumfritt'.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført, ettersom ingen interaksjoner forventes via cytokrom P450-enzymer, andre metaboliserende enzymer eller transportører.

Vaksinering

Sikkerhet ved immunisering med levende eller levende, svekkede vaksiner gitt etter behandling med okrelizumab er ikke undersøkt.

Det finnes tilgjengelige data angående effekt av vaksinering med tetanustoksoid, 23-valent pneumokokk-polysakkarid, keyhole limpet hemocyanin-neoantigen og sesonginfluensavaksiner hos pasienter som får okrelizumab (se pkt. 4.4 og 5.1).

Etter behandling i 2 år, var andelen av pasienter med positiv antistoff-titer mot S. pneumoniae, kusma, rubella og varicella generelt tilsvarende andelen ved baseline.

Immunsuppressiva

Det anbefales ikke å bruke andre immunsuppressive behandlinger samtidig med okrelizumab, med unntak av kortikosteroider til symptomatisk behandling ved relapser (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner må bruke prevensjon under behandling med okrelizumab og i 12 måneder etter den siste infusjonen med okrelizumab.

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av okrelizumab hos gravide kvinner. Okrelizumab er et immunglobulin G (IgG). IgG er kjent for å passere over placentabarrieren. Det bør vurderes å utsette vaksinering med levende eller levende, svekkede vaksiner hos nyfødte og spedbarn med mødre som har blitt eksponert for okrelizumab under graviditeten. Ingen data for telling av B-celler er samlet hos nyfødte og spedbarn som ble eksponert for okrelizumab og den potensielle varigheten av B-celledeplesjon hos nyfødte og spedbarn er ukjent (se pkt. 4.4).

Forbigående perifer B-celledeplesjon og lymfocytopeni er rapportert hos spedbarn født av mødre som har vært eksponert for andre typer anti-CD20-antistoffer under graviditet.

Studier gjort på dyr (embryoføtal toksisitet) indikerer ingen teratogene effekter. B-celledeplesjon i livmor ble imidlertid oppdaget. Reproduksjonstoksisitet ble observert i pre- og postnatale utviklingsstudier (se pkt. 5.3).

Okrelizumab skal unngås under graviditet med mindre den potensielle fordelen for moren oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er uvisst hvorvidt okrelizumab/metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data i dyr har påvist utskillelse av okrelizumab i melk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte og spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Kvinner bør rådes til å slutte å amme under behandling.

Fertilitet

Prekliniske data viser ingen spesiell risiko for mennesker basert på studier gjort på mannlig og kvinnelig fertilitet i cynomolgus-aper.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ocrevus har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De viktigste og hyppigst rapporterte bivirkningene var IRR (henholdvis 34,3% og 40,1 % ved RMS og PPMS) og infeksjoner (henholdvis 58,5 % og 72.2 % ved RMS og PPMS) (se pkt. 4.4).

Tabell over bivirkninger

Bivirkninger rapportert i kliniske studier og avledet fra spontanrapportering er oppført nedenfor i tabell 2. Bivirkningene er oppført etter MedDRA-systemorganklasse og frekvenskategorier. Frekvensen er definert etter følgende inndeling: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hvert organklassesystem er bivirkninger presentert med synkende frekvens.

Tabell 2 Bivirkninger

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Ikke kjente[2]
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon, nasofaryngitt, influensa	Sinusitt, bronkitt, oral herpes, gastroenteritt, luftveisinfeksjon, virusinfeksjon, herpes zoster, konjunktivitt, cellulitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Nøytropeni	Sen debut av nøytropeni[2]
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste, katarr	
Undersøkelser	Redusert immunglobulin M i blodet	Redusert immunglobulin G i blodet	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsrelaterte reaksjoner[1]		

[1] Se beskrivelse av utvalgte bivirkninger.
[2] Observert etter markedsføring – frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR)

Symptomer som ble assosiert med IRR på tvers av RMS- og PPMS-studiene inkluderer, men er ikke begrenset til: pruritus, utslett, urtikaria, erytem, rødme, hypotensjon, pyreksi, fatigue, hodepine, svimmelhet, irritasjon i halsen, orofaryngeal smerte, dyspné, faryngealt eller laryngealt ødem, kvalme og takykardi. Det oppstod ingen fatale IRR i de kontrollerte studiene. I tillegg inkluderte symptomer på IRR etter markedsføring anafylaksi.

I kliniske studier med aktiv kontroll (RMS) var IRR den vanligste bivirkningen i behandlingsgruppen som fikk okrelizumab, med en samlet forekomst på 34,3 %, sammenlignet med en forekomst på 9,9 % hos behandlingsgruppen som fikk interferon beta-1a (placeboinfusjon). Forekomsten av IRR var høyest under dose 1, infusjon 1 (27,5 %) og ble redusert over tid til < 10 % ved dose 4. Størstedelen av IRR i begge behandlingsgrupper var lette til moderate. Av pasientene som ble behandlet med okrelizumab opplevde 21,7 % og 10,1 % av pasientene henholdsvis lette og moderate IRR, 2,4 % opplevde alvorlig IRR og 0,1 % opplevde livstruende IRR. .

I den placebokontrollerte (PPMS) kliniske studien var IRR den vanligste bivirkningen i behandlingsgruppen som fikk okrelizumab, med en samlet forekomst på 40,1 %, sammenlignet med en forekomst på 25,5 % hos placebogruppen. Forekomsten av IRR var høyest under dose 1, infusjon 1 (27,4 %) og ble redusert ved påfølgende doser til < 10 % ved dose 4. En større andel av pasientene i hver gruppe opplevde IRR ved den første infusjonen av hver dose sammenlignet med den andre

infusjonen av den samme dosen. Størstedelen av IRR var lette til moderate; 26,7 % og 11,9 % av pasienter behandlet med okrelizumab opplevde henholdsvis lette og moderate IRR, 1,4 % opplevde alvorlig IRR. Det oppstod ingen livstruende IRR. Se pkt. 4.4.

Alternativt kortere infusjon for påfølgende doser

I en studie (MA30143 «Shorter Infusion Substudy») designet for å karakterisere sikkerhetsprofilen til kortere (2-timers) okrelizumab-infusjoner hos pasienter med relapserende remitterende multippel sklerose, var forekomsten, intensiteten og typene symptomer på IRR i samsvar med infusjoner administrert over 3,5 timer (se pkt. 5.1). Det totale antallet intervensjoner som var nødvendig var lavt i begge infusjonsgruppene, men flere intervensjoner (bremsing eller midlertidige avbrudd) var nødvendig for å håndtere IRR i den kortere (2 timers) infusjonsgruppen sammenlignet med 3,5 timers infusjonsgruppen (henholdsvis 8,7 % versus 4,8 %).

Infeksjon

I de aktivt kontrollerte studiene av RMS forekom infeksjoner hos 58,5 % av pasientene som fikk okrelizumab, mot 52,5 % av pasientene som fikk interferon beta-1a. Alvorlig infeksjon oppstod hos 1,3 % av pasientene som fikk okrelizumab, mot 2,9 % av pasientene som fikk interferon beta-1a. I den placebokontrollerte studien av PPMS forekom infeksjoner hos 72,2 % av pasientene som fikk okrelizumab, mot 69,9 % av pasientene som fikk placebo. Alvorlige infeksjoner oppstod hos 6,2 % av pasientene som fikk okrelizumab, mot 6,7 % av pasientene som fikk placebo. Alle pasienter byttet til okrelizumab i løpet av open-label-fase i både RMS og PPMS studeiene. Det ble sett en økning i forekomsten av alvorlige infeksjoner ved RMS mellom år 2 og 3, men ikke i etterfølgende år. Ingen økning ble observert ved PPMS.

Luftveisinfeksjoner

Andelen av luftveisinfeksjoner var høyere hos pasienter behandlet med okrelizumab, sammenlignet med pasientene som fikk interferon beta-1a og placebo.
I de kliniske studiene av RMS opplevde 39,9 % av pasientene som fikk okrelizumab og 33,2 % av pasientene som fikk interferon beta-1a, en øvre luftveisinfeksjon. 7,5 % av pasientene som fikk okrelizumab og 5,2 % av pasientene som fikk interferon beta-1a opplevde en nedre luftveisinfeksjon.
I den kliniske studien av PPMS opplevde 48,8 % av pasientene som fikk okrelizumab og 42,7 % av pasientene som fikk placebo, en øvre luftveisinfeksjon. 9,9 % av pasientene som fikk okrelizumab og 9,2 % av pasientene som fikk placebo opplevde en nedre luftveisinfeksjon.
Luftveisinfeksjonene som ble rapportert hos pasienter behandlet med okrelizumab var primært lette til moderate (80-90 %).

Herpes

I de aktivt kontrollerte studiene av RMS, ble herpesinfeksjoner rapportert hyppigere hos pasienter som fikk okrelizumab, enn hos pasienter som fikk interferon beta-1a, inkludert 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 %) og herpes-virusinfeksjon (0,1 % mot 0 %). Alle infeksjonene var lette til moderate i alvorlighetsgrad, bortsett fra én grad 3 bivirkning, og pasientene ble friske etter standardbehandling.

I den placebokontrollerte (PPMS) kliniske studien, ble det sett en høyere andel pasienter med oral herpes (2,7 % mot 0,8 %) i okrelizumab-armen.

Unormale laboratorieverdier

Immunglobuliner

Behandling med okrelizumab resulterte i en reduksjon av total immunglobulin i løpet av den kontrollerte perioden av studiene, hovedsakelig på grunn av en reduksjon av IgM. Data fra kliniske

studier har vist en sammenheng mellom reduserte verdier av IgG (og i mindre grad av IgM eller IgA) og alvorlige infeksjoner.

Lymfocytter

Ved RMS ble en reduksjon av lymfocytter < nedre normalgrense observert hos 20,7 % av pasientene som ble behandlet med okrelizumab sammenlignet med 32,6 % av pasientene som ble behandlet med interferon beta-1a. Ved PPMS ble en reduksjon av lymfocytter < nedre normalgrense observert hos 26,3 % av pasientene på okrelizumab sammenlignet med 11,7 % av pasientene på placebo.

Størstedelen av reduksjonene som ble rapportert hos pasienter på okrelizumab var av grad 1 (< nedre normalgrense - 800 celler/mm^3) og 2 (mellom 500 og 800 celler/mm^3) i alvorlighet. Omtrent 1 % av pasientene i okrelizumab-gruppen hadde grad 3 lymfopeni (mellom 200 og 500 celler/mm^3). Det ble ikke rapportert grad 4 lymfopeni (< 200 celler/mm^3) for noen av pasientene.

Det ble observert en økt forekomst av alvorlige infeksjoner under bekreftede reduksjoner av totalt lymfocyttnivå hos pasienter behandlet med okrelizumab. Antallet alvorlige infeksjoner var for lavt til å trekke endelige konklusjoner.

Nøytrofile

I de aktivt kontrollerte (RMS) behandlingsperiodene, ble en reduksjon av nøytrofile < nedre normalgrense observert hos 14,7 % av pasientene behandlet med okrelizumab sammenlignet med 40,9 % av pasientene som ble behandlet med interferon beta-1a. I den placebokontrollerte (PPMS) kliniske studien, var andelen av pasienter på okrelizumab som hadde reduserte nøytrofile høyere (12,9 %) i forhold til pasientene på placebo (10,0 %). Blant disse hadde en høyere andel pasienter (4,3 %) i okrelizumab-gruppen nøytropeni av grad 2 eller høyere, mot 1,3 % i placebogruppen. Omtrent 1 % av pasientene i okrelizumab-gruppen hadde grad 4 nøytropeni, mot 0 % i placebogruppen.

Størstedelen av reduksjonen av nøytrofile var forbigående (kun observert én gang hos en gitt pasient som ble behandlet med okrelizumab) og var av alvorlighetsgrad 1 (mellom < LLN og < 1500 celler/mm^3) og 2 (mellom 1000 og 1500 celler/mm^3). Totalt sett hadde omtrent 1 % av pasientene i okrelizumab-gruppen grad 3 eller 4 nøytropeni. Én pasient med grad 3 (mellom 500 og 1000 celler/mm^3) og én pasient med grad 4 (< 500 celler/mm^3) nøytropeni krevde særskilt behandling med granulocytt-kolonistimulerende faktor og forble på okrelizumab etter hendelsen. Nøytropeni kan forekomme flere måneder etter administrering av okrelizumab (se pkt. 4.4).

Annet

Én pasient som fikk 2000 mg okrelizumab, døde av systemisk inflammatorisk respons-syndrom (SIRS) av ukjent etiologi etter en MR-undersøkelse 12 uker etter siste infusjon. En anafylaktoid reaksjon overfor MR-kontrastmidlet med gadolinium kan ha bidratt til SIRS.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er begrenset med erfaring fra kliniske forsøk med doser høyere enn den godkjente intravenøse dosen med okrelizumab. Den høyeste dosen som til dags dato er testet hos MS-pasienter er 2000 mg, administrert som to 1000 mg intravenøse infusjoner med to ukers mellomrom (fase II dosefinnende studie ved RRMS). Bivirkningene var forenlige med sikkerhetsprofilen i de pivotale kliniske studiene.

Det finnes ingen spesifikk antidot ved eventuell overdose; infusjonen skal avbrytes umiddelbart og pasienten observeres for IRR (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: selektive immunsuppressive midler, ATC-kode: L04A A36

Virkningsmekanisme

Okrelizumab er et rekombinant humanisert monoklonalt antistoff som selektivt binder CD20-uttrykkende B-celler.

CD20 er et antigen på celleoverflaten som finnes på pre-B-celler, modne og hukommelses-B-celler, men som ikke uttrykkes på lymfoide stamceller og plasmaceller.

Hvilke nøyaktige mekanismer okrelizumab bruker for å utøve sin terapeutiske effekt ved MS er ikke fullstendig klarlagt, men antas å involvere immunmodulering gjennom å redusere antallet og funksjonen av CD20-uttrykkende B-celler. Etter binding til celleoverflaten, depleterer okrelizumab selektivt CD20-uttrykkende B-celler via antistoffavhengig cellulær fagocytose (ADCP), antistoffavhengig cellulær cytotoksisitet (ADCC), komplementavhengig cytotoksisitet (CDC) og apoptose. Evnen til å rekonstruere B-celler og preeksisterende humoral immunitet bevares. Medfødt immunitet og totalantallet av T-celler blir heller ikke berørt.

Farmakodynamiske effekter

Behandling med okrelizumab fører til rask deplesjon av CD19+ B-celler i blodet ved 14 dager etter behandling (første vurderingstidspunkt) som en forventet farmakologisk effekt. Dette opprettholdes i hele behandlingsperioden. CD19 brukes for å telle B-celler, ettersom nærværet av okrelizumab forstyrrer gjenkjennelsen av CD20 ved analyse.

I fase III-studiene, mellom hver dose med okrelizumab, viste inntil 5 % av pasientene gjenervervelse av B-celler (> nedre normalgrense eller baseline) ved minst én måling. Omfang og varighet av B-celledeplesjonen var konsekvent i PPMS- og RMS-studiene.

Den lengste oppfølgingstiden etter siste infusjon (fase II-studie WA21493, N=51) indikerte at mediantiden for gjenervervelse av B-celler (tilbake til baseline/nedre normalgrense, ettersom hva som først inntraff) var 72 uker (spredning 27-175 uker). Nitti prosent av alle pasienter hadde gjenervervet B-cellene til nedre normalgrense eller baseline omtrent to og et halvt år etter den siste infusjonen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Relapserende former for multippel sklerose (RMS)

Effekt og sikkerhet av okrelizumab ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblinde, dobbeldummy, aktivt komparator-kontrollerte kliniske studier (WA21092 og WA21093) med identisk design, hos pasienter med relapserende former for MS (i samsvar med McDonald-kriterier 2010) og tegn på sykdomsaktivitet (definert ved kliniske eller bildediagnostiske funn) innen de siste to årene. Studiedesign og egenskaper ved baseline for studiepopulasjonen er oppsummert i tabell 3.

Demografi og egenskaper ved baseline var jevnt fordelt på tvers av de to behandlingsgruppene. Pasientene som fikk okrelizumab (gruppe A) ble gitt 600 mg hver 6. måned (dose 1 som 2 x 300 mg intravenøse infusjoner, administrert med 2 ukers mellomrom, og påfølgende doser ble administrert

som en enkelt 600 mg intravenøs infusjon). Pasientene i gruppe B fikk interferon beta-1a 44 mikrog ved subkutane injeksjoner 3 ganger i uken.

Tabell 3 Studiedesign, demografiske og baseline egenskaper

	Studie 1		**Studie 2**	
Studienavn	**WA21092 (OPERA I) (n=821)**		**WA21093 (OPERA II) (n=835)**	
Studiedesign				
Studiepopulasjon	Pasienter med relapserende former for MS			
Sykdomshistorie ved screening	Minst to tilbakefall innen de to siste årene, eller ett tilbakefall innen det siste året, inklusiv EDSS* mellom 0 og 5,5			
Studiens varighet	2 år			
Behandlingsgrupper	Gruppe A: Okrelizumab 600 mg Gruppe B: interferon beta-1a 44 mikrog s.c. (IFN)			
Egenskaper ved baseline	Okrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mikrog (n=411)	Okrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 mikrog (n=418)
Gjennomsnittsalder (år)	37,1	36,9	37,2	37,4
Aldersspredning (år) ved inklusjon	18-56	18-55	18-55	18-55
Kjønnsfordeling (% menn/% kvinner)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Gjennomsnittlig/median sykdomsvarighet etter diagnose (år)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Pasienter som ikke tidligere har mottatt sykdomsmodifiserende behandling (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Gjennomsnittlig antall tilbakefall det siste året	1,31	1,33	1,32	1,34
Andelen av pasienter med Gd-forsterkende T1-lesjoner	42,5	38,1	39,0	41,4
Gjennomsnittlig EDSS*	2,82	2,71	2,73	2,79

* «Expanded Disability Status Scale»
** Pasienter som ikke var behandlet med noen form for sykdomsmodifiserende behandling («disease-modifying therapy», DMT) de siste 2 årene før randomiseringen.

Viktige kliniske resultater og effekt på MR er presentert i tabell 4 og figur 1.

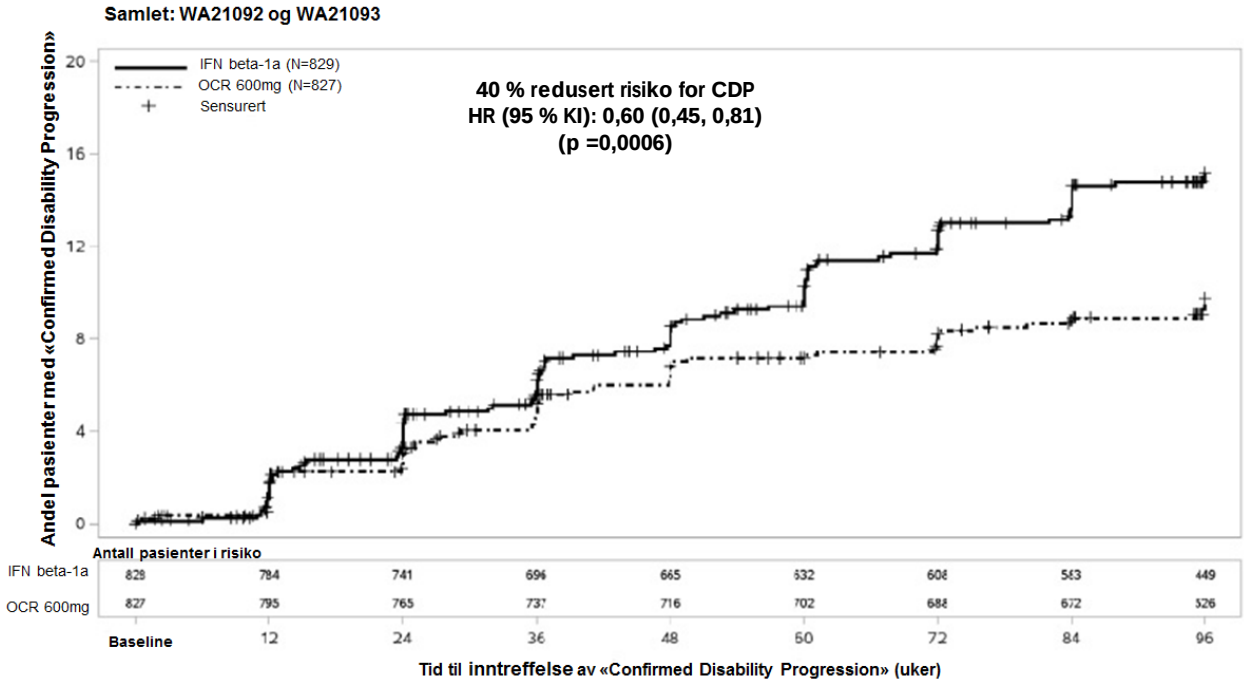
Resultatene av disse studiene viser at okrelizumab signifikant demper tilbakefall, subklinisk sykdomsaktivitet målt ved MR og sykdomsprogresjon sammenlignet med interferon beta-1a 44 mikrog subkutant.

Tabell 4 Viktige kliniske endepunkter og MR-endepunkter fra studie WA21092 og WA21093 (RMS)

Endepunkter	Studie 1: WA21092 (OPERA I)		Studie 2: WA21093 (OPERA II)	
	Okrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mikrog (n=411)	Okrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 mikrog (n=418)
Kliniske endepunkter				
Årlig relapsrate (ARR) (primært endepunkt)[8]	0,156	0,292	0,155	0,290
Relativ reduksjon	46 % (p<0,0001)		47 % (p<0,0001)	
Andel pasienter med 12-ukers bekreftet progresjon av funksjonstap («Confirmed Disability Progression», CDP)[3]	9,8 % okrelizumab mot 15,2 % IFN			
Risikoreduksjon (samlet analyse[1])	40 % (p=0,0006)[7]			
Risikoreduksjon (individuelle studier[2])	43 % (p=0.0139)[7]		37 % (p=0.0169)[7]	
Andel pasienter med 24-ukers bekreftet progresjon av funksjonstap (CDP)[3]	7,6 % okrelizumab mot 12,0 % IFN			
Risikoreduksjon (samlet analyse[1])	40 % (p=0,0025)[7]			
Risikoreduksjon (individuelle studier[2])	43 % (p=0.0278)[7]		37 % (p=0.0370)[7]	
Andel pasienter med minst 12-ukers bekreftet progresjon av funksjonstap	20,7 % okrelizumab mot 15,6 % IFN			
Relativ økning (samlet analyse[1])	33 % (p=0,0194)			
Relativ økning (individuelle studier[2])	61 % (p=0,0106)		14 % (p=0,4019)	
Andel pasienter som var fri for tilbakefall ved 96 uker[2]	80,4 %	66,7 %	78,9 %	64,3 %
	(p<0,0001)		(p<0,0001)	
Andel pasienter uten tegn på sykdomsaktivitet ("No Evidence of Disease Activity") (NEDA)[5]	48 %	29 %	48 %	25 %
Relativ økning[2]	64 % (p<0,0001)		89 % (p<0,0001)	
MR-endepunkter				
Gjennomsnittlig antall Gd-forsterkende T1-lesjoner per MR-scan	0,016	0,286	0,021	0,416
Relativ reduksjon	94 % (p<0,0001)		95 % (p<0,0001)	
Gjennomsnittlig antall nye og/eller forstørrede hyperintense T2-lesjoner per MR-scan	0,323	1,413	0,325	1,904
Relativ reduksjon	77 % (p<0,0001)		83 % (p<0,0001)	
Prosentvis endring i hjernevolum fra uke 24 til uke 96	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Relativ reduksjon i hjernevolumtap	22,8 % (p=0,0042)[6]		14,9 % (p=0,0900)	

[1] Prospektivt samlet data fra studie 1 og 2.
[2] Ikke-bekreftet p-verdianalyse, ikke en del av det pre-spesifiserte test-hierarkiet.
[3] CDP definert som en økning på ≥ 1,0 poeng fra baseline «Expanded Disability Status Scale» (EDSS)-score for pasienter med baselinescore på 5,5 eller mindre, eller ≥ 0,5 når baselinescore er > 5,5, Kaplan-Meier-estimater ved uke 96.
[4] Definert som en reduksjon på ≥ 1,0 poeng fra EDSS-score ved baseline for pasienter med EDSS-score ved baseline ≥ 2 og ≤ 5,5, eller ≥ 0,5 når baselinescore er > 5,5. Pasienter med baselinescore < 2 ble ikke inkludert i analysen.
[5] NEDA er definert som fravær av protokolldefinerte tilbakefall, 12-ukers CDP, og enhver MR-aktivitet (enten Gd-forsterkende T1-lesjoner, eller nye eller forstørrede T2-lesjoner) i løpet av hele behandlingstiden på 96 uker. Forsøksvise resultater er basert på komplette ITT populasjoner.
[6] Ikke-bekreftet p-verdi; hierarkisk testprosedyre ble terminert før endepunkt ble oppnådd.
[7] Log-rank test
[8] Bekreftede relapser (fulgt av en klinisk relevant endring i EDSS).

Figur 1: Kaplan-Meier-graf av tid til første bekreftede progresjon av funksjonstap opprettholdt i minst 12 uker, hvor det første tilfellet av nevrologisk forverring oppstod i løpet av den dobbeltblindede behandlingsperioden (samlet ITT-populasjon fra WA21092 og WA21093)*



*Pre-spesifisert samlet analyse av WA21092 og WA21093

Resultatene fra den pre-spesifiserte samlede analysen av tidspunkt ved inntreffelse av CDP, opprettholdt i minst 12 uker (40 % risikoreduksjon ved bruk av okrelizumab sammenlignet med interferon beta-1a (p=0,0006)), var i stor grad i overensstemmelse med resultatene som ble opprettholdt i minst 24 uker (40 % risikoreduksjon ved bruk av okrelizumab sammenlignet med interferon beta-1a (p=0,0025)).

Studiene inkluderte pasienter med aktiv sykdom. Dette inkluderte både pasienter som var naive overfor aktiv behandling og tidligere behandlede pasienter med utilstrekkelig respons, som definert ved kliniske eller bildediagnostiske funn. Analyser av pasientpopulasjoner med ulike nivåer av sykdomsaktivitet ved baseline, inkludert aktiv og høyaktiv sykdom, viste at effekten av okrelizumab på ARR og 12-ukers CDP var i overensstemmelse med den generelle populasjonen.

Primær progressiv multippel sklerose (PPMS)

Effekt og sikkerhet av okrelizumab ble også vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie hos pasienter med primær progressiv MS (studie WA25046) som var tidlig i sykdomsforløpet i henhold til hovedinklusjonskriteriene, dvs. alder 18-55 år, EDSS ved screening fra 3,0 til 6,5 poeng, sykdomsvarighet fra begynnelsen av MS-symptomer på mindre enn 10 år hos pasienter med EDSS ved screening ≤ 5,0 eller mindre enn 15 år hos pasienter med EDSS ved screening > 5,0. Med hensyn til sykdomsaktivitet, kan karakteristiske kjennetegn for inflammatorisk aktivitet være bilderelaterte, selv i progressiv MS, (dvs. Gd-forsterkende T1 lesjoner og/eller aktive [nye eller førstørrede] T2 lesjoner). MRI-undersøkelse bør utføres for å identifisere inflammatorisk aktivitet hos alle pasienter. Pasienter over 55 år ble ikke undersøkt. Studiedesign og egenskaper ved baseline av studien er presentert i tabell 5.

Demografiske og baseline egenskaper var balanserte i de to behandlingsgruppene. Kranial MRI viste bildediagnostiske funn karakteristiske for inflammatorisk aktivitet enten ved Gd-forsterkende T1-lesjoner eller T2-lesjoner.

I løpet av fase III-studien av PPMS fikk pasientene 600 mg okrelizumab hver 6. måned som to infusjoner à 300 mg, gitt med to ukers mellomrom, gjennom hele behandlingsperioden. Infusjonen på 600 mg ved RMS og infusjonen på 2 x 300 mg ved PPMS hadde tilsvarende farmakokinetiske/farmakodynamiske profiler. IRR-profilen per infusjon var også lik, uavhengig av om dosen på 600 mg ble gitt som en enkeltstående infusjon på 600 mg eller som to infusjoner på 300 mg med to ukers mellomrom (se pkt. 4.8 og 5.5). På grunn av hyppigere infusjoner ved regimet på 2 x 300 mg, var det totale antallet IRR høyere. Av den grunn er det anbefalt å administrere okrelizumab i én infusjon på 600 mg (se pkt. 4.2) etter at dose 1 er gitt, for å redusere det totale antallet infusjoner (og samtidig eksponering overfor profylaktisk metylprednisolon og antihistamin) og de infusjonsrelaterte reaksjonene.

Tabell 5 Studiedesign, demografisk og karakteristikk ved baseline i studie WA25046

Studienavn	**Studie WA25046 ORATORIO (n=732)**	
Studiedesign		
Studiepopulasjon	Pasienter med en primær progressiv form for MS	
Studiens varighet	Hendelsesstyrt (*minimum 120 uker og 253 «confirmed disability progression»-hendelser)* *(Median oppfølgingstid: Okrelizumab 3,0 år, placebo 2,8 år)*	
Sykdomshistorie ved screening	Alder 18-55 år, EDSS mellom 3,0 og 6,5	
Behandlingsgrupper	Gruppe A: Okrelizumab 600 mg Gruppe B: Placebo, randomisert til 2:1	
Karakteristikk ved baseline	Okrelizumab 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Gjennomsnittsalder (år)	44,7	44,4
Aldersspredning (år) ved inklusjon	20-56	18-56
Kjønnsfordeling (% menn/% kvinner)	51,4/48,6	49,2/50,8
Gjennomsnittlig/median sykdomsvarighet siden PPMS diagnose (år)	2,9/1,6	2,8/1,3
Gjennomsnittlig EDSS	4,7	4,7

Viktige kliniske resultater og effekt på MR er presentert i tabell 6 og figur 2.

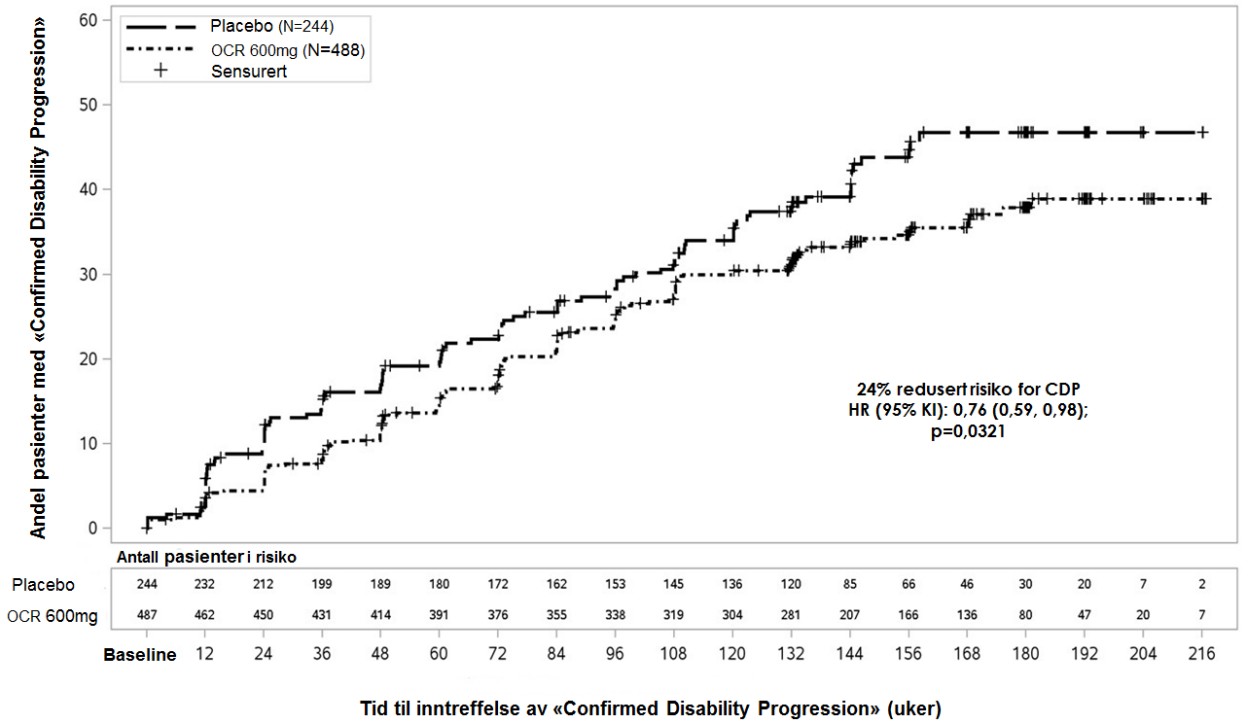
Resultatene fra denne studien viser at okrelizumab signifikant utsetter sykdomsprogresjon og reduserer forverring i ganghastighet, sammenlignet med placebo.

Tabell 6 Viktige kliniske endepunkter og MR-endepunkter fra studie WA25046 (PPMS)

	Studie 3	
Endepunkter	**WA25046 (Oratorio)**	
	Okrelizumab 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Kliniske endepunkter		
Primært effektendepunkt Andel pasienter med 12-ukers bekreftet progresjon i funksjonstap («Confirmed Disability Progression»)[1] (primært endepunkt)	30,2 %	34,0 %
Risikoreduksjon	24 % (p=0,0321)	
Andel pasienter med 24-ukers bekreftet progresjon i funksjonstap («Confirmed Disability Progression»)[1]	28,3 %	32,7 %
Risikoreduksjon	25 % (p=0,0365)	
Prosentvis endring ved en tidsmålt 25-fots gangtest, fra baseline til uke 120	38,9	55,1
Relativ reduksjon av progresjonshastighet i gangtid	29,4 % (p=0,0404)	
MR-endepunkter		
Prosentvis endring i hyperintens T2-lesjonsvolum, fra baseline til uke 120	-3,4	7,4
	(p<0,0001)	
Prosentvis endring i hjernevolum fra uke 24 til uke 120	-0,902	-1,093
Relativ hastighetsreduksjon i tap av hjernevolum	17,5 % (p=0,0206)	

[1] Definert som en økning på ≥ 1,0 poeng fra EDSS-score ved baseline for pasienter med baselinescore på 5,5 eller lavere, eller ≥ 0,5 når baselinescore er > 5,5, Kaplan-Meier estimater ved uke 120**.**

Figur 2: Kaplan-Meier-graf av tid til første bekreftede progresjon av funksjonstap (CDP)opprettholdt i minst 12 uker, hvor det første tilfellet av nevrologisk forverring oppstod i løpet av den dobbeltblindede behandlingsperioden (ITT-populasjon fra WA25046)*



* Alle pasientene i denne analysen hadde minimum 120 ukers oppfølging. Den primære analysen er basert på alle akkumulerte resultater.

En prespesifisert, ikke styrkeberegnet subgruppeanalyse av det primære endepunktet antyder at yngre pasienter eller de med Gd-forsterkende T1 lesjoner ved baseline har større nytte av behandlingen enn eldre pasienter eller pasienter som ikke har GD-forsterkende T1 lesjoner [≤ 45 år: HR 0,64 [0,45, 0,92], > 45 år: HR 0,88 [0,62, 1,26] med Gd-forsterkende T1 lesjoner ved baseline: HR 0,65 [0,40-1,06), uten Gd-forsterkende T1 lesjoner ved baseline: HR 0,84 [0,62-1,13].
Dessuten har post-hoc analyser antydet at yngre pasienter med Gd-forsterkende T1 lesjoner ved baseline har bedre behandlingseffekt ≤ 45 år: HR 0.52 [0.27-1.00]; ≤ 46 år [median alder i studie WA25046); HR 0.48 [0.25-0.92]; <51 år: HR 0.53 [0.31-0.89].

Post-hoc-analyser ble utført i den utvidede kontrollerte perioden (Extended Control Period, ECP), som inkluderer dobbeltblindet behandling og ytterligere ca. 9 måneders kontrollert oppfølging før fortsettelse i Open-Label Extension (OLE) eller til tilbaketrekning fra studiebehandlingen. Andelen pasienter med 24 ukers bekreftet funksjonshemmingsprogresjon av EDSS ≥ 7.0 (24W-CDP av EDSS ≥ 7.0, tid til rullestol) var 9,1 % i placebogruppen sammenlignet med 4,8 % i okrelizumab-gruppen i uke 144, noe som resulterte i en 47 % risikoreduksjon av tiden til rullestol (HR 0,53, [0,31, 0,92]) under ECP. Ettersom disse resultatene var utforskende og inkluderte data etter avblinding, bør resultatene tolkes med forsiktighet.

Kortere infusjon sub-studie

Sikkerheten for den kortere (2-timers) okrelizumab-infusjonen ble evaluert i en prospektiv, multisenter, randomisert, dobbeltblind, kontrollert, parallell arm sub-studie til studie MA30143 (Ensemble) hos pasienter med relapserende remitterende multippel sklerose som var naive til andre sykdomsmodifiserende behandlinger. Den første dosen ble administrert som to 300 mg infusjoner (600 mg totalt) separert med 14 dager. Pasientene ble randomisert fra sin andre dose og fremover (dose 2 til 6) i et forhold på 1:1 til enten den konvensjonelle infusjonsgruppen med okrelizumab infusert over ca. 3,5 timer hver 24. uke, eller den kortere infusjonsgruppen med okrelizumab infusert over ca. 2 timer

hver 24. uke. Randomiseringen ble stratifisert etter region og dosen som pasientene først ble randomisert til.

Det primære endepunktet var andelen pasienter med IRR som forekom i løpet av eller innen 24 timer etter den første randomiserte infusjonen. Den primære analysen ble utført da 580 pasienter ble randomisert. Andelen pasienter med IRR som oppstod i løpet av eller innen 24 timer etter den første randomiserte infusjonen var 24,6 % i den kortere infusjonsgruppen, sammenlignet med 23,1 % i den konvensjonelle infusjonsgruppen. Den stratifiserte gruppeforskjellen var lik. Totalt sett, i alle randomiserte doser, var majoriteten av IRR milde eller moderat, og bare to IRR var alvorlige i intensitet, med en alvorlig IRR i hver gruppe. Det var ingen livstruende, dødelige eller alvorlige IRR.

Immunogenisitet

Pasientene i MS studiene (WA21092, WA21093 og WA25046) ble testet ved flere tidspunkt (baseline og hver 6 måned etter behandling i løpet av hele studien) for antistoffer mot legemidlet (ADAs). 12 av 1311 (~1 %) okrelizumab-behandlede pasienter testet positivt for behandlingsoppståtte ADAs, hvorav 2 pasienter testet positivt for nøytraliserende antistoffer. Betydningen av de behandlingsoppståtte ADAs kan ikke vurderes ut ifra den lave insidensen av ADA som ble knyttet til okrelizumab.

Immuniseringer

I en randomisert åpen studie med RMS-pasienter (N=102) var andelen pasienter med positiv respons på tetanusvaksine 8 uker etter vaksinasjon 23,9 % i okrelizumab-gruppen, sammenlignet med 54,5 % i kontrollgruppen (ingen sykdomsmodifiserende behandling eller interferon-beta). Geometrisk gjennomsnitt av anti-tetanustoksoid-spesifikke antistoff-titere ved 8 uker var henholdsvis 3,74 og 9,81 IE/ml. Positiv respons på ≥ 5 serotyper av 23-PPV 4 uker etter vaksinasjon var 71,6 % i okrelizumab-gruppen og 100 % i kontrollgruppen. Hos pasienter behandlet med okrelizumab ga en boostervaksine (13-PCV) gitt 4 uker etter 23-PPC ingen markant forbedring av responsen til 12 serotyper felles med 23-PPV. Andelen pasienter med seroprotektive titere mot fem influensastammer varierte fra henholdsvis 20,0-60,0 % og 16,7-43,8 % før vaksinasjon og 4 uker etter vaksinasjon fra 55,6-80,0 % hos pasienter behandlet med okrelizumab og 75,0-97,0 % i kontrollgruppen. Se pkt. 4.4 og 4.5.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Ocrevus i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av multippel sklerose (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til okrelizumab i MS-studiene er beskrevet ved en to-kompartmentmodell med tidsavhengig clearance, og med farmakokinetiske parametre som er typisk for et IgG1 monoklonalt antistoff. Den samlede eksponeringen (AUC i løpet av doseringsintervallet på 24 uker) var identisk i studiene med 2 x 300 mg hos PPMS og 1 x 600 mg ved RMS, som forventet ettersom en identisk dose ble administrert. Arealet under kurven (AUCτ) etter den fjerde dosen med 600 mg okrelizumab var 3510 mikrog/ml•dag, og gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon (C_{max}) var 212 mikrog/ml ved RMS (600 mg infusjon) og 141 mikrog/ml ved PPMS (300 mg infusjon).

Absorpsjon

Okrelizumab administreres som en intravenøs infusjon. Det er ikke gjennomført studier med andre administrasjonsveier.

Distribusjon

Det populasjonsfarmakokinetiske estimatet av sentralt distribusjonsvolum var 2,78 l. Perifert volum og inter-kompartment clearance er estimert til 2,68 l og 0,294 l/dag.

Biotransformasjon

Det er ikke undersøkt direkte hvordan okrelizumab metaboliseres, ettersom antistoffer hovedsakelig fjernes via katabolisme (dvs. brytes ned til peptider og aminosyrer).

Eliminasjon

Den konstante clearance er estimert til 0,17 l/dag, med initiell tidsavhengig clearance på 0,0489 l/dag som synker med en halveringstid på 33 uker. Den terminale halveringstiden til okrelizumab er 26 dager.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Ingen studier er gjennomført for å undersøke farmakokinetikken til okrelizumab hos barn og unge < 18 år.

Eldre

Det er ingen farmakokinetikkstudier av okrelizumab hos pasienter som er ≥ 55 år på grunn av begrenset klinisk erfaring (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formell studie på farmakokinetikk er gjennomført. Pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon ble inkludert i de kliniske studiene og det ble ikke oppdaget endring i farmakokinetikken til okrelizumab hos disse pasientene. Det finnes ingen tilgjengelig farmakokinetisk informasjon hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formell studie på farmakokinetikk er gjennomført. Pasienter med lett nedsatt leverfunksjon ble inkludert i de kliniske studiene og det ble ikke oppdaget endring i farmakokinetikken til Ocrevus hos disse pasientene. Det finnes ingen tilgjengelig farmakokinetisk informasjon hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og embryoføtal utvikling. Verken karsinogenitet- eller mutagenitetsstudier har blitt utført med okrelizumab.

I to pre- og postnatale utviklingsstudier hos cynomolgus-aper, var administrering av okrelizumab fra dag 20 i drektigheten til minst fødsel assosiert med glomerulopati, lymfoid folikkeldannelse i benmargen, lymfoplasmacytær nyrebetennelse, og nedsatt testikkelvekt hos avkommet. De maternale dosene som ble gitt i disse studiene resulterte i en gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) som var 4,5 til 21ganger høyere i forhold til det som var forventet i kliniske bruk.

Det var fem tilfeller av dødfødsler, ett ble tilskrevet svakhet på grunn av prematur fødsel ledsaget av opportunistisk bakteriell infeksjon, ett på grunn av en infeksiøs meningoencefalitt i den nyfødtes cerebellum på grunn av en mor med en aktiv bakteriell infeksjon (mastitt) og tre med bevis på gulsott

og leverskade, med mistanke om viral etiologi, muligens et polyomavirus. Utfallet av disse fem bekreftede eller mistenkte infeksjonene kan potensielt ha vært påvirket av B-celledeplesjon. Nyfødt avkom fra maternale dyr som var utsatt for okrelizumab var tomme for B-cellepopulasjoner i løpet av den postnatale fasen. Målbare nivåer av okrelizumab ble oppdaget i melken (omtrent 0,2 % av steady state trough-serumnivåer) i løpet av laktasjonsperioden.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumacetattrihydrat (E 262)
Konsentrert eddiksyre
Trehalosedihydrat
Polysorbat 20 (E 432)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Det er ikke observert uforlikeligheter mellom dette legemidlet og poser eller utstyr for intravenøs administrasjon som er laget av polyvinylklorid (PVC) eller polyolefin (PO).

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

2 år

Fortynnet oppløsning til intravenøs infusjon

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er blitt vist i 24 timer ved 2 °C - 8 °C og deretter i 8 timer i romtemperatur.

Av mikrobiologiske hensyn bør den klargjorte infusjonen benyttes umiddelbart. Hvis den ikke benyttes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid under bruk og oppbevaringsforhold før bruk. Det skal normalt ikke gå lenger enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C og deretter i 8 timer ved romtemperatur, med mindre fortynningen har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Dersom det oppstår en situasjon hvor en infusjon ikke kan gjennomføres samme dag, skal den gjenværende oppløsningen kasseres.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml konsentrat i et hetteglass (fargeløst type I glass).
Pakningsstørrelse på 1 eller 2 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner vedrørende fortynning

Legemidlet skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk. Hetteglasset skal ikke ristes. En steril kanyle og sprøyte skal brukes for å tilberede den fortynnede infusjonsoppløsningen.

Legemidlet er kun beregnet til engangsbruk.

Ikke bruk konsentratet hvis det er misfarget eller hvis konsentratet inneholder fremmede partikler (se pkt. 3).

Legemidlet må fortynnes før administrering. Oppløsning til intravenøs administrasjon forberedes ved å fortynne konsentratet i en infusjonspose med isotont natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (300 mg/250 ml eller 600 mg/500 ml) til en endelig okrelizumab-konsentrasjon på omtrent 1,2 mg/ml.

Den fortynnede oppløsningen til infusjon skal administreres ved å benytte et infusjonssett med 0,2 eller 0,22 mikron in-line filter.

Før oppstart av den intravenøse infusjonen bør innholdet i infusjonsposen være romtemperert.

Avfallshåndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. januar 2018
Dato for siste fornyelse: 21. september 2022

10. OPPDATERINGSDATO

<{DD måned ÅÅÅÅ}>

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
USA

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ocrevus 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
okrelizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass med 10 ml inneholder 300 mg okrelizumab (30 mg/ml)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumacetattrihydrat
Konsentrert eddiksyre
Trehalosedihydrat
Polysorbat 20
Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
300 mg/10 ml
1 hetteglass
2 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Til intravenøs bruk etter fortynning
Hetteglasset skal ikke ristes

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Skal ikke fryses
Oppbevar hetteglasset i yttereskenfor å beskytte mot lys
Oppbevar hetteglassene i yttereskenfor å beskytte mot lys

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1231/001 Pakning à 1 hetteglass
EU/1/17/1231/002 Pakning à 2 hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt for krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ocrevus 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Okrelizumab
i.v. etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

300 mg/10 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Ocrevus 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
okrelizumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ocrevus er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gis Ocrevus
3. Hvordan gis du Ocrevus
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Ocrevus skal oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ocrevus er og hva det brukes mot

Hva Ocrevus er

Ocrevus inneholder virkestoffet okrelizumab. Det er en type protein som kalles et monoklonalt antistoff. Antistoffer virker ved at de fester seg til konkrete mål i kroppen din.

Hva Ocrevus brukes mot

Ocrevus brukes til å behandle voksne med:
- Relapserende former for multippel sklerose (RMS)
- Tidlig primær progressiv multippel sklerose (PPMS)

Hva er multippel sklerose

Multippel sklerose (MS) påvirker sentralnervesystemet, spesielt nervene i hjernen og ryggmargen. Når du har MS, vil immunforsvaret (kroppens forsvarssystem) virke feil og angripe et beskyttende lag (som kalles myelinskjede) rundt nervecellene og føre til betennelse. Nedbrytning av myelinskjeden hindrer normal funksjon av nervene.

Symptomer på MS er avhengig av hvilken del av sentralnervesystemet som er påvirket og kan omfatte problemer med gange og balanse, svakhet, nummenhet, dobbeltsyn og uklart syn, nedsatt koordinasjon og blæreproblemer.

- **Ved relapserende former for MS** har pasienten gjentagende attakker (relapser/tilbakefall) av symptomer. Symptomene kan oppstå raskt, innen et par timer, eller langsomt over flere dager. Symptomene forsvinner eller forbedres mellom tilbakefallene, men skader kan bygge seg opp og føre til permanent funksjonssvikt.

- **Ved primær progressiv MS** vil symptomene generelt fortsette å forverres helt fra sykdommen først oppstår.

Hvordan virker Ocrevus?

Ocrevus fester seg til konkrete B-celler, som er en type hvite blodceller som er en del av immunsystemet og spiller en rolle ved MS. Ocrevus angriper og fjerner disse konkrete B-cellene. Dette reduserer betennelsen og angrepet på myelinskjeden, reduserer sjansene for tilbakefall og bremser sykdommens forløp.

- **Ved relapserende former for MS (RMS)** bidrar Ocrevus til å betydelig redusere antall attakker (tilbakefall) og betydelig forsinke forverring av sykdommen. Ocrevus øker også sjansene betydelig for at en pasient ikke opplever noen tegn til sykdomsaktivitet (forandringer i hjernen, tilbakefall og forverring av funksjonsevne).

- **Ved primær progressiv MS (PPMS)** bidrar Ocrevus til å bremse utviklingen av sykdommen og begrenser forverring av ganghastighet.

2. Hva du må vite før du blir gitt Ocrevus

Du må ikke få Ocrevus:

- dersom du er allergisk overfor okrelizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en infeksjon.
- dersom du har blitt fortalt at du har alvorlige problemer med immunsystemet ditt.
- dersom du har kreft.

Hvis du er usikker, snakk med legen din før du får Ocrevus.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du blir gitt Ocrevus hvis noe av det følgende gjelder for deg. Legen din kan velge å utsette behandlingen med Ocrevus eller bestemme at du ikke kan få Ocrevus dersom:
- du har en **infeksjon**. Legen din vil vente til infeksjonen er borte før du kan få Ocrevus.
- du noensinne har hatt **hepatitt B** eller er bærer av hepatitt B-viruset. Årsaken er at andre legemidler som Ocrevus kan forårsake at hepatitt B-viruset blir aktivt igjen. Før du blir behandlet med Ocrevus, vil legen din undersøke om det er noen risiko for at du kan utvikle en hepatitt B-infeksjon. Pasienter som har hatt hepatitt B eller er bærere av hepatitt B-viruset tar en blodprøve og blir fulgt opp av lege for å se etter tegn på hepatitt B-infeksjon.
- du har **kreft** eller tidligere har hatt kreft. Legen din kan velge å utsette behandlingen med Ocrevus.

Effekt på immunforsvaret:

- **Sykdommer som påvirker immunforsvaret ditt:** dersom du har en annen sykdom som påvirker immunforsvaret. Det kan hende at du ikke kan få Ocrevus.
- **Legemidler som påvirker immunforsvaret:** dersom du har tatt, tar, eller planlegger å ta legemidler som påvirker immunforsvaret – slik som kjemoterapi, legemidler som hemmer immunforsvaret eller andre legemidler mot MS. Legen din kan velge å utsette behandlingen med Ocrevus eller be deg om å slutte med slike legemidler før du blir behandlet med Ocrevus. Se «Andre legemidler og Ocrevus» nedenfor for mer informasjon.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

- Infusjonsrelaterte reaksjoner er de vanligste bivirkningene ved behandling med Ocrevus.
- **Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du får en infusjonsrelatert reaksjon** (se avsnitt 4 for en liste med infusjonsrelaterte reaksjoner). Infusjonsrelaterte reaksjoner kan oppstå i løpet av infusjonen eller opptil 24 timer etter infusjonen.
- For å redusere risikoen for en infusjonsrelatert reaksjon, vil legen gi deg noen andre legemidler før hver Ocrevus-infusjon (se avsnitt 3). Du vil bli fulgt opp nøye i løpet av infusjonen og i minst én time etter at infusjonen er gitt.

Infeksjoner

- Snakk med lege før du får Ocrevus dersom du tror du har en infeksjon. Legen din vil vente til infeksjonen er over før du får Ocrevus.
- Med Ocrevus kan du oppleve at du lettere får infeksjoner. Årsaken til dette er at de samme immuncellene som Ocrevus er målrettet mot, også kan kjempe mot infeksjoner.
- Før du starter behandling med Ocrevus og før påfølgende infusjoner kan legen din ta en blodprøve for å undersøke immunforsvaret ditt, ettersom infeksjoner kan oppstå oftere hvis du har alvorlige problemer med immunforsvaret.
- Dersom du får Ocrevus mot primær progressiv MS og har problemer med å svelge, kan Ocrevus øke risikoen for alvorlig lungebetennelse.
- **Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende tegn på infeksjon i løpet av eller etter behandling med Ocrevus:**
  - feber eller frysninger
  - hoste som ikke vil gi seg
  - herpes (slik som forkjølelsessår, helvetesild eller sår på kjønnsorganet)
- **Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du tror at MS-sykdommen din forverres eller du oppdager nye symptomer**. Årsaken til dette er at en svært sjelden og livstruende hjerneinfeksjon kalt progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), kan ha symptomer som ligner på de man ser ved MS. PML kan oppstå hos pasienter som har tatt Ocrevus.
- **Snakk med partner eller pårørende** om behandlingen med Ocrevus. Det kan være de oppdager symptomer på PML som du ikke ser, men som legen må undersøke nærmere, slik som hukommelsessvikt, vansker med å tenke, gangvansker, synstap og endringer i måten du snakker på.

Vaksiner

- Snakk med lege dersom du nylig har fått en vaksine eller muligens skal få en vaksine i nær fremtid.
- Så lenge du er under behandling med Ocrevus, skal du ikke motta levende eller svekkede vaksiner (for eksempel BCG mot tuberkulose eller vaksiner mot gulfeber).
- Det kan hende legen vil anbefale at du får vaksine mot sesonginfluensa.
- Legen vil undersøke om du trenger noen vaksiner før oppstart av behandling med Ocrevus. Alle vaksiner skal gis minst 6 uker før oppstart av behandling med Ocrevus.

Barn og ungdom

Ocrevus er ikke tiltenkt bruk hos barn og unge under 18 år. Årsaken er at det ikke er gjennomført noen studier med denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Ocrevus

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
Vær nøye med å rådføre deg med lege dersom:

- du har tatt, tar eller planlegger å ta **legemidler som påvirker immunforsvaret** – slik som kjemoterapi, legemidler som hemmer immunforsvaret eller andre legemidler mot MS. Disse legemidlene sammen med Ocrevus kan ha for sterk effekt på immunforsvaret. Legen din kan velge å utsette behandlingen med Ocrevus eller be deg om å slutte med slike legemidler før du blir behandlet med Ocrevus.
- du tar **legemidler mot høyt blodtrykk**. Årsaken er at Ocrevus kan senke blodtrykket. Legen din kan be deg om å slutte å ta blodtrykkslegemidlene 12 timer før du skal få en Ocrevus-infusjon.

Snakk med legen før du får Ocrevus hvis noe av det som står ovenfor gjelder deg (eller hvis du er usikker).

Graviditet

- Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Årsaken er at Ocrevus kan gå over til morkaken og påvirke barnet.
- Ikke bruk Ocrevus dersom du er gravid, med mindre du har diskutert det med lege. Legen vil vurdere fordelene av at du bruker Ocrevus mot risikoen det utgjør for barnet.
- Snakk med lege før barnet ditt får vaksiner.

Prevensjon for kvinner

Kvinner som kan bli gravide, må bruke prevensjon:

- under behandling med Ocrevus og
- i 12 måneder etter den siste infusjonen med Ocrevus.

Amming

Du skal ikke amme mens du er under behandling med Ocrevus. Årsaken er at Ocrevus kan gå over i morsmelken.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ukjent om Ocrevus påvirker evnen til å kjøre, bruke verktøy eller bruke maskiner. Legen vil informere deg dersom din MS-sykdom kan påvirke evnen din til å trygt kjøre eller bruke verktøy og maskiner.

Ocrevus inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan Ocrevus vil bli gitt

En lege eller sykepleier med erfaring fra denne type behandling vil gi deg Ocrevus. De vil passe nøye på deg mens du får dette legemidlet. Dette er i tilfelle du får noen bivirkninger. Du vil alltid få Ocrevus som et drypp (intravenøs infusjon).

Andre legemidler du får før du får Ocrevus

Før du får Ocrevus vil du få andre legemidler for å forebygge eller redusere mulige bivirkninger, slik som infusjonsrelaterte reaksjoner (se avsnitt 2 og 4 for informasjon om infusjonsrelaterte reaksjoner). Du vil få et kortikosteroid og et antihistamin før hver infusjon, og det kan hende du får febernedsettende legemidler.

Hvor mye og hvor ofte vil du bli gitt Ocrevus

Du vil få en total dose på 600 mg med Ocrevus hver 6. måned.

- Den første dosen på 600 mg med Ocrevus blir gitt som to separate infusjoner (på 300 mg hver), og gis med 2 ukers mellomrom. Hver infusjon varer i omtrent 2 timer og 30 minutter.
- De neste dosene på 600 mg med Ocrevus blir gitt som én enkelt infusjon. Avhengig av hastigheten på påfølgende infusjoner, vil hver infusjon enten vare i omtrent 3 timer og 30 minutter eller 2 timer.

Hvordan Ocrevus vil bli gitt

- Du får Ocrevus av en lege eller sykepleier. Det gis som en infusjon i en vene (intravenøs infusjon eller i.v.-infusjon).
- Du blir fulgt opp nøye mens du får Ocrevus og i minst én time etter du har fått infusjonen. Det gjøres i tilfelle du får noen bivirkninger, slik som infusjonsrelaterte reaksjoner. Det kan hende at infusjonen blir bremset, midlertidig avbrutt eller permanent avbrutt dersom du opplever en infusjonsrelatert reaksjon, avhengig av alvorlighetsgraden (se avsnitt 2 og 4 for informasjon om infusjonsrelaterte reaksjoner).

Dersom du går glipp av en Ocrevus-infusjon

- Dersom du går glipp av en Ocrevus-infusjon, må du snakke med legen for å få den så snart som mulig. Ikke vent til neste planlagte infusjon.
- For å få fullt utbytte av Ocrevus, er det viktig at du mottar hver infusjon som planlagt.

Dersom du avbryter behandlingen med Ocrevus

- Det er viktig å fortsette behandlingen så lenge du og legen din har vurdert at det hjelper deg.
- Noen bivirkninger kan skyldes lavt B-cellenivå. Når du avslutter behandlingen med Ocrevus, kan du fortsatt oppleve bivirkninger inntil B-cellene dine går tilbake til normalt. B-cellene i blodet ditt vil gradvis øke til normalt nivå. Dette kan ta alt fra seks måneder til to og et halvt år, eller i sjeldne tilfeller opptil flere år.
- Før du begynner med andre legemidler, bør du informere legen om når du fikk den siste infusjonen med Ocrevus.

Spør legen dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger er rapportert ved bruk av Ocrevus:

Alvorlige bivirkninger:

Infusjonsrelaterte reaksjoner

- Infusjonsrelaterte reaksjoner er de vanligste bivirkningene ved behandling med Ocrevus (svært vanlige: kan inntreffe hos flere enn 1 av 10 personer). I de fleste tilfeller er dette lette reaksjoner, men noen alvorlige reaksjoner kan forekomme.
- **Informer lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen tegn eller symptomer på en infusjonsrelatert reaksjon i løpet av infusjonen eller opptil 24 timer etter infusjonen.** Symptomene kan inkludere, men er ikke begrenset til:
  - hudkløe
  - utslett
  - elveblest
  - rødhet i huden
  - irritasjon eller smerte i halsen
  - kortpustethet
  - hevelse i halsen
  - rødme
  - lavt blodtrykk
  - feber
  - trøtthetsfølelse
  - hodepine
  - svimmelhet
  - kvalme
  - hjertebank
- Dersom du får en infusjonsrelatert reaksjon, vil du bli behandlet med legemidler og det kan hende infusjonen må bremses eller avbrytes. Når reaksjonen har stoppet, kan infusjonen gjenstartes. Dersom den infusjonsrelaterte reaksjonen er livstruende, vil legen permanent avslutte behandlingen med Ocrevus.

Infeksjoner

- Du kan bli mer utsatt for infeksjoner når du får Ocrevus.
- Følgende infeksjoner er sett hos pasienter som behandles med Ocrevus mot MS.
  - **Svært vanlige** (kan inntreffe hos flere enn 1 av 10 personer)
    - sår hals og rennende nese (øvre luftveisinfeksjon)
    - influensa
  - **Vanlige** (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer)
    - bihulebetennelse
    - bronkitt (betennelse i luftrøret)
    - herpesinfeksjon (forkjølelsessår eller helvetesild)
    - infeksjon i mage-tarmsystemet (gastroenteritt)
    - luftveisinfeksjon
    - virusinfeksjon
    - hudinfeksjon (cellulitt)

Noen av dem kan være alvorlige.

- **Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du legger merke til noen av disse tegnene på infeksjon:**

  - feber eller frysninger
  - hoste som ikke vil gi seg
  - herpes (slik som forkjølelsessår, helvetesild eller sår på kjønnsorganet)

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan inntreffe hos flere enn 1 av 10 personer)
- nedsatt antall av visse proteiner i blodet (immunglobuliner) som bidrar til å beskytte mot infeksjoner

Vanlige (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer)
- renning fra øyet med kløe, rødhet og hevelse (konjunktivitt)
- hoste
- opphopning av tykt slim i nese, hals eller bryst
- lavt nivå av en type hvite blodceller (nøytropeni)

Ikke kjent (det er ikke kjent hvor ofte disse bivirkningene kan forekomme)
- en reduksjon i hvite blodceller som kan være forsinket

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Ocrevus skal oppbevares

Ocrevus blir oppbevart av helsepersonell på sykehus eller klinikk under følgende betingelser:
- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytteremballasjen og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Ocrevus må fortynnes før det blir gitt til deg. Fortynningen blir gjort av helsepersonell. Det er anbefalt å bruke legemidlet med en gang etter fortynning. Hvis det ikke brukes med en gang, er det helsepersonellet som har ansvar for oppbevaringstid under bruk og oppbevaringsforhold før bruk. Normalt vil det ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, og påfølgende 8 timer i romtemperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ocrevus

- Virkestoffet er okrelizumab. Hvert hetteglass med 10 ml inneholder 300 mg okrelizumab i en konsentrasjon på 30 mg/ml.
- Andre innholdsstoffer er natriumacetattrihydrat (se avsnitt 2 ‘Ocrevus inneholder natrium’), konsentrert eddiksyre, trehalosedihydrat, polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Ocrevus ser ut og innholdet i pakningen

- Ocrevus er en klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt brunfarget oppløsning.
- Det leveres som et konsentrat til infusjonsvæske.
- Dette legemidlet er tilgjengelig i esker med 1 eller 2 hetteglass (hetteglass med 10 ml konsentrat). Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

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

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

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

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

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

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

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

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

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Malta
(See Ireland)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu og på nettstedet til www.felleskatalogen.no

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

For utfyllende informasjon, les SPC.

For å bedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemiddlet protokollføres.

Dosering

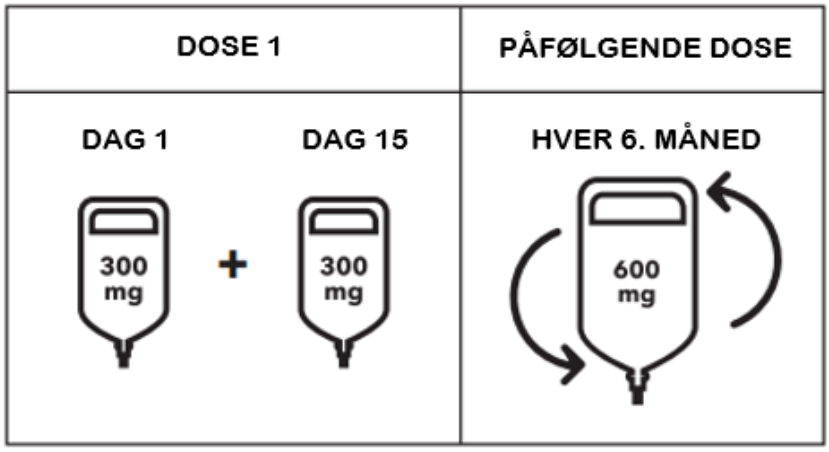
- Innledende dose

Den innledende dosen på 600 mg administreres som to separate intravenøse infusjoner, først som én infusjon med 300 mg, etterfulgt av én infusjon med 300 mg to uker senere.

- Påfølgende dosering

Påfølgende dosering av okrelizumab administreres deretter som en enkelt intravenøs infusjon på 600 mg hver 6. måned (se tabell 1). Den første påfølgende dosen på 600 mg bør administreres 6 måneder etter den første infusjonen av den innledende dosen. Et minimumsintervall på 5 måneder skal opprettholdes mellom hver dose med okrelizumab.

Figur 1: Dosering og tidsramme for Ocrevus



Håndtering av infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) før infusjonen

- Behandling skal initieres og overvåkes av erfarent helsepersonell som har tilgang på nødvendig medisinsk utstyr til å håndtere alvorlige reaksjoner slik som alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR), overfølsomhetsreaksjoner og/eller anafylaktiske reaksjoner.

- Premedisinering for IRR

  De to følgende typene av premedisinering skal administreres før hver okrelizumab-infusjon for å redusere hyppighet og alvorlighetsgrad av IRR.

  - 100 mg intravenøs metylprednisolon (eller tilsvarende) omtrent 30 minutter før hver infusjon
  - antihistamin omtrent 30-60 minutter før hver infusjon

  I tillegg kan det vurderes å premedisinere med et antipyretikum (f. eks. paracetamol) omtrent 30-60 minutter før hver infusjon.

- Hypotensjon, som et symptom på IRR, kan oppstå i løpet av en infusjon. Det bør derfor vurderes å stanse behandling med antihypertensiva 12 timer før og under hver infusjon med Ocrevus. Pasienter som har hatt hjertesvikt (New York Heart Association III & IV) er ikke undersøkt i studier.

Instruksjoner vedrørende fortynning

- Legemidlet skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk. Hetteglasset skal ikke ristes. En steril kanyle og sprøyte skal brukes for å tilberede den fortynnede infusjonsoppløsningen.
- Legemidlet er kun beregnet til engangsbruk.
- Konsentratet kan inneholde små gjennomsiktige og/eller reflekterende partikler forbundet med økt opalisering. Ikke bruk konsentratet hvis det er misfarget eller hvis konsentratet inneholder fremmede partikler.
- Legemidlet må fortynnes før administrering. Oppløsning til intravenøs administrasjon forberedes ved å fortynne konsentratet i en infusjonspose med isotont natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (300 mg/250 ml eller 600 mg/500 ml) til en endelig okrelizumab-konsentrasjon på omtrent 1,2 mg/ml.
- Den fortynnede infusjonsoppløsningen skal administreres ved å benytte et infusjonssett med 0,2 eller 0,22 mikron in-line filter.
- Før oppstart av den intravenøse infusjonen må innholdet i infusjonsposen være romtemperert, for å unngå en infusjonsreaksjon relatert til for lav temperatur ved administrering av oppløsningen.

Admininistrasjonsmåte

- Etter fortynning administreres behandlingen som en intravenøs infusjon gjennom en egen slange.
- Infusjon skal ikke administreres som en intravenøs støtdose eller bolus.

Tabell 1: Dosering og tidsramme

<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>Mengde av okrelizumab som skal administreres</th><th>Infusjonsinstruksjoner</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Innledende dose (600 mg)
fordelt på 2 infusjoner</td><td>Infusjon 1</td><td>300 mg i 250 ml</td><td rowspan="2">• Start infusjonshastigheten på 30 ml/time i 30 minutter
• Hastigheten kan økes gradvis med 30 ml/time hvert 30. minutt til maksimalt 180 ml/time.
• Hver infusjon skal gis over et tidsrom på omtrent 2,5 time</td></tr>
<tr><td>Infusjon 2
(2 uker senere)</td><td>300 mg i 250 ml</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Påfølgende doser (600 mg)
én enkelt infusjon én gang hver 6. måned</td><td>Alternativ 1

Infusjon med ca. 3,5 timers varighet</td><td>600 mg i 500 ml</td><td>• Start infusjonshastigheten på 40 ml/time i 30 minutter
• Hastigheten kan økes gradvis med 40 ml/time hvert 30. minutt til maksimalt 200 ml/time.
• Hver infusjon skal gis over et tidsrom på omtrent 3,5 time</td></tr>
<tr><td colspan="3">ELLER</td></tr>
<tr><td>Alternativ 2

Infusjon med ca. 2 timers varighet</td><td>600 mg i 500 ml</td><td>• Start infusjonen med en hastighet på 100 ml/time i de første 15 minuttene

• Øk infusjonshastigheten til 200 ml/time i de neste 15 minuttene

• Øk infusjonshastigheten til 250 ml/time i de neste 30 minuttene

• Øk infusjonshastigheten til 300 ml/time i de resterende 60 minuttene

• Hver infusjon skal gis over et tidsrom på omtrent 2 timer</td></tr>
</table>

Håndtering av IRR under og etter infusjonen

Pasienter bør overvåkes under infusjonen og i minst 1 time etter avsluttet infusjon.

Under infusjonen

- Infusjonsjusteringer ved tilfeller av IRR

  Dersom det skulle oppstå IRR i løpet av en infusjon, se følgende justeringer.

Livstruende IRR

Ved tegn på livstruende eller invalidiserende IRR under en infusjon, slik som akutt overfølsomhet eller akutt respiratorisk distressyndrom, må infusjonen avbrytes umiddelbart og pasienten få egnet behandling. Okrelizumab skal seponeres permanent hos disse pasientene (se pkt. 4.3).

Alvorlige IRR

Dersom en pasient opplever en alvorlig IRR (for eksempel dyspné) eller en kombinasjon av rødme, feber, og halssmerter, må infusjonen avbrytes umiddelbart og pasienten få symptomatisk behandling. Infusjonen skal kun gjenstartes etter at alle symptomene er borte. Den initielle infusjonshastigheten ved gjenstart skal være halvparten av infusjonshastigheten som var gjeldende når reaksjonen inntraff. Det er ikke nødvendig å justere infusjonen ved påfølgende infusjoner, med mindre pasienten opplever IRR.

Lett til moderate IRR

Dersom en pasient opplever en lett til moderat IRR (f. eks. hodepine), skal infusjonshastigheten halveres i forhold til hastigheten som var gjeldende når reaksjonen inntraff. Dersom dette tolereres, kan infusjonshastigheten økes i henhold til pasientens initielle infusjonshastighet. Det er ikke nødvendig å justere infusjonen ved påfølgende infusjoner, med mindre pasienten opplever IRR.

- Hos pasienter som opplever alvorlige lungesymptomer, som bronkospasme eller forverring av astma, må infusjonen avbrytes umiddelbart og permanent. Etter at symptomatisk behandling er gitt, skal pasienten overvåkes inntil lungesymptomene ikke lenger er til stede, ettersom en innledende forbedring kan etterfølges av en forverring.

- Overfølsomhet kan være vanskelig å skille fra en IRR med tanke på symptomer. Dersom man mistenker en overfølsomhetsreaksjon under en infusjon, må infusjonen avbrytes umiddelbart og permanent.

Etter infusjonen

- Pasienter bør observeres for symptomer på IRR i minst én time etter fullført infusjon.
- Legen bør informere pasienten om at en IRR kan oppstå innen 24 timer etter en infusjon.

Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

2 år

Fortynnet oppløsning til intravenøs infusjon

- Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er blitt vist i 24 timer ved 2 °C - 8 °C og deretter i 8 timer i romtemperatur.
- Av mikrobiologiske hensyn bør den klargjorte infusjonen benyttes umiddelbart. Hvis den ikke benyttes umiddelbart, vil brukeren være ansvarlig for oppbevaringstid under bruk og oppbevaringsforhold før bruk. Det skal normalt ikke gå lenger enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C og deretter i 8 timer ved romtemperatur, med mindre fortynningen har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.
- Dersom det oppstår en situasjon hvor en infusjon ikke kan gjennomføres samme dag, skal den gjenværende oppløsningen kasseres.