

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ocrevus 300 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 300 mg di ocrelizumab in 10 mL a una concentrazione di 30 mg/mL. La concentrazione finale del farmaco dopo diluizione è di circa 1,2 mg/mL.

Ocrelizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato anti-CD20 prodotto da cellule di ovaio di hamster cinese mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione di aspetto da limpido a leggermente opalescente, da incolore a marrone chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ocrevus è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR) con malattia attiva definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche (vedere paragrafo 5.1).

Ocrevus è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla primariamente progressiva (SMPP) in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità, e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Ocrevus deve essere iniziato e supervisionato da un medico specializzato, esperto nella diagnosi e nel trattamento di condizioni neurologiche e che abbia accesso a idonee misure di supporto medico per gestire reazioni severe, come le reazioni gravi correlate all'infusione (*Infusion-Related Reaction*, IRR).

Premedicazione per reazioni correlate all'infusione

Prima di ogni infusione di Ocrevus si devono somministrare le seguenti due premedicazioni allo scopo di ridurre la frequenza e la severità delle IRR (per ulteriori indicazioni su come ridurre le IRR, vedere "Reazioni correlate all'infusione" nel paragrafo 4.4).

- 100 mg di metilprednisolone (o un equivalente) per via endovenosa circa 30 minuti prima di ciascuna infusione di Ocrevus;
- antistaminico circa 30-60 minuti prima di ciascuna infusione di Ocrevus.

Si può inoltre valutare l'opportunità di somministrare una premedicazione con un antipiretico (per es. paracetamolo) circa 30-60 minuti prima di ciascuna infusione di Ocrevus.

Posologia:

Dose iniziale

La dose iniziale di 600 mg è somministrata mediante due diverse infusioni endovenose: una prima infusione da 300 mg, seguita da una seconda infusione da 300 mg 2 settimane più tardi (Tabella 1).

Dosi successive

In seguito le dosi successive di Ocrevus vengono somministrate mediante singola infusione endovenosa da 600 mg ogni 6 mesi (Tabella 1). La prima dose successiva da 600 mg deve essere somministrata sei mesi dopo la prima infusione della dose iniziale.

Se durante le precedenti infusioni di Ocrevus i pazienti non hanno manifestato una grave reazione correlata all'infusione (*Infusion-Related Reaction, IRR*), le dosi successive possono essere somministrate con un'infusione in tempi ridotti (di 2 ore di durata) (Tabella 1, Opzione 2).

Si deve mantenere un intervallo minimo di 5 mesi tra le dosi di Ocrevus.

Modifiche dell'infusione in caso di IRR

In caso di IRR durante un'infusione, procedere con i seguenti aggiustamenti. Ulteriori informazioni sulle IRR sono riportate nel paragrafo 4.4.

IRR potenzialmente letale

Se si osservano segni di una IRR potenzialmente letale o invalidante durante un'infusione, come ipersensibilità acuta o sindrome da distress respiratorio acuto, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e il paziente deve ricevere un trattamento appropriato. In questi pazienti Ocrevus deve essere sospeso in modo permanente (vedere paragrafo 4.3).

IRR severa

Se un paziente manifesta una IRR severa (per es. dispnea) o un insieme di sintomi quali rossore, febbre e mal di gola, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e il paziente deve ricevere un trattamento sintomatico. L'infusione deve essere ripresa soltanto dopo che tutti i sintomi si sono risolti. Alla ripresa la velocità di infusione iniziale deve essere la metà della velocità di infusione utilizzata al momento dell'insorgenza della reazione. Per le successive nuove infusioni non è necessario attuare alcuna modifica dell'infusione, a meno che il paziente manifesti una IRR.

IRR da lieve a moderata

Se un paziente manifesta una IRR da lieve a moderata (per es. cefalea), la velocità di infusione deve essere ridotta e portata a metà della velocità utilizzata al momento dell'insorgenza dell'evento. Questa velocità ridotta deve essere mantenuta per almeno 30 minuti. Se tollerata, la velocità di infusione potrà essere aumentata in base alla velocità di infusione iniziale del paziente. Per le successive nuove infusioni non è necessario attuare alcuna modifica dell'infusione, a meno che il paziente manifesti una IRR.

Modifiche della posologia durante il trattamento

I suddetti esempi di interruzione e rallentamento della somministrazione della dose (per IRR lievi/moderate e severe) determineranno una modifica della velocità di infusione e un aumento della durata complessiva dell'infusione, ma non della dose totale. Non sono raccomandate riduzioni della dose di Ocrevus.

Dosi ritardate o dimenticate

Se si dimentica un'infusione di Ocrevus, questa dovrà essere somministrata il prima possibile; non si deve attendere la successiva dose programmata. Tra una dose e l'altra di Ocrevus si deve mantenere l'intervallo di trattamento di 6 mesi (minimo 5 mesi; vedere Tabella 1).

Popolazioni speciali

Adulti di età superiore a 55 anni e popolazione anziana

In base ai dati limitati disponibili (vedere paragrafo 5.1 e paragrafo 5.2), non è necessaria alcuna correzione della posologia nei pazienti di età superiore a 55 anni. Dopo aver compiuto 55 anni di età, i pazienti arruolati negli studi clinici in corso continuano a essere trattati con ocrelizumab 600 mg ogni sei mesi.

Alterazione della funzionalità renale

La sicurezza e l'efficacia di Ocrevus in pazienti con funzionalità renale alterata non sono state oggetto di studi specifici. Pazienti con lieve compromissione della funzionalità renale sono stati inclusi negli studi clinici. Non vi sono esperienze in pazienti con compromissione della funzionalità renale moderata e severa. Ocrevus è un anticorpo monoclonale ed è eliminato mediante catabolismo (ossia degradazione in peptidi e aminoacidi) e non si prevede la necessità di modifiche posologiche nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 5.2).

Alterazione della funzionalità epatica

La sicurezza e l'efficacia di Ocrevus in pazienti con compromissione epatica non sono state oggetto di studi specifici. Pazienti con una compromissione epatica lieve sono stati inclusi negli studi clinici. Non vi sono esperienze in pazienti con compromissione epatica moderata e severa. Ocrevus è un anticorpo monoclonale ed è eliminato mediante catabolismo (piuttosto che mediante metabolismo epatico) e non si prevede la necessità di modifiche posologiche nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Nei bambini e negli adolescenti da 0 a 18 anni di età la sicurezza e l'efficacia di Ocrevus non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Dopo diluizione, Ocrevus è somministrato mediante infusione endovenosa attraverso una linea dedicata. L'infusione di Ocrevus non deve essere somministrata come push o bolo endovenoso.

Tabella 1 Posologia di Ocrevus

| | | Quantità di Ocrevus da somministrare | Istruzioni per l'infusione |
|---|---|---|--|
| Dose iniziale (600 mg) Suddivisa in 2 infusioni | Infusione 1 | 300 mg in 250 mL | <ul style="list-style-type: none"> • Iniziare l'infusione a una velocità di 30 mL/ora per 30 minuti • La velocità può essere aumentata con incrementi da 30 mL/ora ogni 30 minuti fino a un massimo di 180 mL/ora • Ogni infusione deve essere somministrata nell'arco di circa 2,5 ore |
| | Infusione 2 (2 settimane più tardi) | 300 mg in 250 mL | |
| Dosi successive (600 mg) Infusione singola Una volta ogni 6 mesi | Opzione 1 Infusione di durata pari a circa 3,5 ore | 600 mg in 500 mL | <ul style="list-style-type: none"> • Iniziare l'infusione a una velocità di 40 mL/ora per 30 minuti • La velocità può essere aumentata con incrementi da 40 mL/ora ogni 30 minuti fino a un massimo di 200 mL/ora • Ogni infusione deve essere somministrata nell'arco di circa 3,5 ore |

| | Quantità di Ocrevus da somministrare | Istruzioni per l'infusione |
|--|---|---|
| | OPPURE | |
| | Opzione 2 Infusione di durata pari a circa 2 ore | 600 mg in 500 mL <ul style="list-style-type: none"> • Iniziare l'infusione a una velocità di 100 mL/ora per i primi 15 minuti • Aumentare la velocità di infusione a 200 mL/ora per i successivi 15 minuti • Aumentare la velocità di infusione a 250 mL/ora per i successivi 30 minuti • Aumentare la velocità di infusione a 300 mL/ora per i restanti 60 minuti • Ogni infusione deve essere somministrata nell'arco di circa 2 ore |

Le soluzioni di Ocrevus per infusione endovenosa si preparano diluendo il medicinale in una sacca per infusione contenente sodio cloruro allo 0,9% fino a raggiungere una concentrazione finale di circa 1,2 mg/mL. Per istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

I pazienti devono essere monitorati durante l'infusione e per almeno un'ora dopo il completamento dell'infusione (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- Infezione attiva in corso (vedere paragrafo 4.4)
- Pazienti in stato severamente immunocompromesso (vedere paragrafo 4.4)
- Neoplasie maligne attive note (vedere paragrafo 4.4)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici il nome e numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni correlate all'infusione (IRR)

Ocrevus si associa a IRR, che possono essere correlate al rilascio di citochine e/o a di altri mediatori chimici.

I sintomi di IRR possono presentarsi durante qualsiasi infusione, ma sono stati riferiti con maggiore frequenza durante la prima infusione. Le IRR possono manifestarsi entro 24 ore dall'infusione (vedere paragrafo 4.8). Tali reazioni possono presentarsi in forma di prurito, eruzione cutanea, orticaria, eritema, irritazione della gola, dolore orofaringeo, dispnea, edema della faringe o della laringe, rossore, ipotensione, piresia, stanchezza, cefalea, capogiro, nausea, tachicardia e anafilassi .

Prima dell'infusione:

- Gestione delle reazioni severe: si deve disporre di mezzi adeguati per gestire le reazioni severe, come IRR gravi, reazioni di ipersensibilità e/o reazioni anafilattiche.
- Ipotensione: può verificarsi come sintomo di una IRR durante le infusioni di Ocrevus. Pertanto, nelle 12 ore precedenti ciascuna infusione di Ocrevus e durante l'infusione stessa si deve valutare l'opportunità di sospendere i trattamenti antipertensivi. I pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca congestizia (New York Heart Association III e IV) non sono stati studiati.
- Premedicazione: i pazienti devono ricevere una premedicazione per ridurre la frequenza e la gravità delle IRR (vedere paragrafo 4.2).

Durante l'infusione:

- Nei pazienti che manifestano sintomi polmonari severi, come broncospasmo o esacerbazione dell'asma, devono essere adottate le seguenti misure:
 - si deve interrompere l'infusione immediatamente e in via definitiva
 - deve essere somministrato un trattamento sintomatico
 - si deve monitorare il paziente fino alla risoluzione dei sintomi polmonari poiché un iniziale miglioramento dei sintomi clinici può essere seguito da un peggioramento.
- Può essere difficile distinguere i sintomi di ipersensibilità da quelli di una IRR. In caso di sospetta reazione di ipersensibilità durante l'infusione, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e in via definitiva (vedere di seguito "Reazioni di ipersensibilità").

Dopo l'infusione:

- I pazienti trattati con Ocrevus devono essere posti sotto osservazione per almeno un'ora dopo il completamento dell'infusione per rilevare eventuali sintomi di IRR.
- I medici devono avvisare i pazienti della possibilità che una IRR si verifichi nelle 24 ore successive all'infusione.

Vedere paragrafo 4.2 per una guida sulla posologia nei pazienti che manifestano sintomi di una IRR.

Reazioni di ipersensibilità

Può manifestarsi anche una reazione di ipersensibilità (reazione allergica acuta a un medicinale). Le reazioni di ipersensibilità acute di tipo I (IgE-mediate) possono essere indistinguibili dal punto di vista clinico dai sintomi delle IRR.

Una reazione di ipersensibilità può presentarsi durante qualsiasi infusione, ma in genere non si presenta durante la prima infusione. Nelle infusioni successive, la manifestazione di sintomi più severi di quelli manifestati in precedenza o di nuovi sintomi severi deve indurre a valutare la possibilità di una reazione di ipersensibilità. I pazienti con nota ipersensibilità a ocrelizumab IgE-mediata non devono essere trattati (vedere paragrafo 4.3).

Infezione

La somministrazione di Ocrevus deve essere posticipata nei pazienti con un'infezione attiva fino alla risoluzione della stessa.

Prima della somministrazione si raccomanda di verificare lo stato immunitario del paziente, in quanto i pazienti severamente immunocompromessi (per es. con linfopenia, neutropenia, ipogammaglobulinemia) non devono essere trattati (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

La percentuale complessiva di pazienti che hanno manifestato un'infezione grave è risultata simile a quella osservata con i medicinali di confronto (vedere paragrafo 4.8). La frequenza delle infezioni di grado 4 (potenzialmente letali) e 5 (fatali) si è rivelata bassa in tutti i gruppi di trattamento, ma nella SMPP è risultata superiore con Ocrevus rispetto al placebo per infezioni potenzialmente letali (1,6% *versus* 0,4%) e infezioni fatali (0,6% *versus* 0%). Tutte le infezioni potenzialmente letali si sono risolte senza interrompere la somministrazione di ocrelizumab.

I pazienti affetti da SMPP con difficoltà di deglutizione sono maggiormente esposti al rischio di polmonite *ab ingestis*. In questi pazienti, il trattamento con Ocrevus può incrementare ulteriormente il rischio di polmonite severa. I medici devono intervenire tempestivamente nei pazienti che manifestano polmonite.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

Non si può escludere un rischio di PML poiché l'infezione da virus di John Cunningham (JC) con conseguente sviluppo di PML è stata osservata in pazienti trattati con anticorpi anti-CD20 e con altre terapie per la SM, e si è associata a fattori di rischio (popolazione di pazienti per es, con linfopenia, età avanzata, in politerapia con immunosoppressori).

I medici devono prestare attenzione ai primi segni e sintomi di PML, che possono includere qualsiasi nuova insorgenza o peggioramento di segni e sintomi neurologici, poiché questi possono essere simili alla SM.

In caso di sospetta PML, si deve sospendere la somministrazione di Ocrevus. Si deve quindi valutare l'opportunità di eseguire accertamenti, compresa una risonanza magnetica (RM) preferibilmente con contrasto (da confrontare con la RM pre-trattamento), l'analisi di conferma del liquido cerebrospinale (LCS) per ricercare l'acido desossiribonucleico (DNA) del virus di John Cunningham (JC) e la ripetizione degli esami neurologici. Se la PML è confermata, il trattamento deve essere interrotto in via definitiva.

Riattivazione dell'epatite B

La riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), che in alcuni casi determina epatite fulminante, insufficienza epatica e morte, è stata riferita in pazienti trattati con anticorpi anti-CD20.

Lo screening per l'HBV deve essere eseguito in tutti i pazienti prima dell'inizio del trattamento con Ocrevus secondo le linee guida locali. I pazienti con HBV attivo (ossia un'infezione confermata da risultati positivi dei test HBsAg e anti-HB) non devono essere trattati con Ocrevus. I pazienti con sierologia positiva (ossia con risultati negativi per HBsAg e positivi per l'anticorpo core dell'HB (HBcAb +) e i portatori di HBV (positivi per l'antigene di superficie, HBsAg+) devono consultare un esperto in malattie epatiche prima di iniziare il trattamento e devono essere monitorati e gestiti ai sensi degli standard medici locali per prevenire una riattivazione dell'epatite B.

Neutropenia tardiva

Sono stati segnalati casi di neutropenia a esordio tardivo. Sebbene alcuni casi fossero di grado 3 o 4, la maggior parte dei casi è stata di grado 1 o 2. Sono stati segnalati casi di neutropenia tardiva almeno 4 settimane dopo l'ultima infusione di Ocrevus. In pazienti con segni e sintomi di infezione, si raccomanda la misurazione dei neutrofili nel sangue (vedere paragrafo 4.8).

Neoplasie maligne

Negli studi clinici è stato riferito un numero aumentato di neoplasie maligne (tra cui carcinomi mammari) nei pazienti trattati con ocrelizumab rispetto ai gruppi di controllo. L'incidenza rientrava tuttavia nel range di riferimento atteso per la popolazione con SM. Nei pazienti con fattori di rischio noti per lo sviluppo di neoplasie maligne e in quelli sottoposti a monitoraggio attivo per recidiva di neoplasia maligna si deve prendere in considerazione il rapporto beneficio/rischio individuale. I pazienti con neoplasia maligna attiva nota non devono essere trattati con Ocrevus (vedere paragrafo 4.3). I pazienti devono seguire lo screening standard per il carcinoma mammario in funzione delle linee guida locali. Per le popolazioni non studiate, vedere paragrafo 4.2.

Nel periodo controllato degli studi clinici, l'incidenza di carcinomi cutanei diversi dal melanoma è risultata bassa e non è stata osservata alcuna sproporzione tra i gruppi di trattamento. Tra gli anni 3 e 4 del trattamento è stato registrato un aumento dell'incidenza imputabile al carcinoma basocellulare, che non è stato osservato negli anni successivi. L'incidenza rientra nel range di riferimento atteso per la popolazione con SM.

Trattamento dei pazienti severamente immunocompromessi

I pazienti in stato severamente immunocompromesso non devono essere trattati fino a quando la condizione non si risolva (vedere paragrafo 4.3).

In altre patologie autoimmuni l'uso di Ocrevus in concomitanza con medicinali immunosoppressori (per es. terapia cronica con corticosteroidi, farmaci antireumatici modificanti la malattia [*Disease-Modifying Antirheumatic Drug*, DMARD] biologici e non biologici, micofenolato mofetile, ciclofosfamide, azatioprina) ha determinato un incremento di infezioni gravi, incluse infezioni opportunistiche. Le infezioni rilevate hanno incluso, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, polmonite atipica e polmonite da *pneumocystis jirovecii*, polmonite da varicella, tubercolosi, istoplasmosi. In rari casi, alcune di queste infezioni hanno avuto un esito fatale. Un'analisi esplorativa ha identificato i seguenti fattori associati al rischio di infezioni gravi: dosi di Ocrevus più elevate di quanto raccomandato per la SM, altre comorbilità e uso cronico di immunosoppressori/corticosteroidi.

L'uso di altri immunosoppressori in concomitanza con Ocrevus non è raccomandato, eccetto per i corticosteroidi utilizzati per il trattamento sintomatico di recidive. Si dispone di conoscenze limitate in merito alla possibilità che l'uso concomitante di steroidi per il trattamento sintomatico delle recidive sia associato a un aumento del rischio di infezioni nella pratica clinica. Negli studi registrativi condotti con ocrelizumab nella SM, la somministrazione di corticosteroidi per il trattamento delle recidive non si è associata a un aumento del rischio di infezioni gravi.

Quando si inizia il trattamento con Ocrevus dopo una terapia immunosoppressiva o quando si inizia una terapia immunosoppressiva dopo Ocrevus, si deve considerare la possibilità di sovrapposizione degli effetti farmacodinamici (vedere paragrafo 5.1 Effetti farmacodinamici). Occorre osservare la dovuta cautela nel prescrivere Ocrevus e prendere in considerazione la farmacodinamica delle altre terapie per la SM modificanti la malattia.

Vaccinazioni

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini vivi o vivi attenuati dopo la terapia con Ocrevus non è stata studiata e la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati non è raccomandata durante il trattamento e fino a ricostituzione delle cellule B (negli studi clinici, il tempo mediano alla ricostituzione delle cellule B è stato di 72 settimane). Vedere paragrafo 5.1.

In uno studio randomizzato in aperto, i pazienti affetti da SMR sono stati in grado di produrre risposte umorali, anche se ridotte, al vaccino con tossoide tetanico, al vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente con o senza richiamo, al vaccino con il neoantigene emocianina di *Megathura crenulata* e al vaccino antinfluenzale stagionale. Vedere paragrafi 4.5 e 5.1.

Si raccomanda di vaccinare i pazienti trattati con Ocrevus con vaccini antinfluenzali stagionali inattivati.

Nel considerare il trattamento con Ocrevus i medici devono valutare lo stato di immunizzazione del paziente. I pazienti che necessitano di una vaccinazione devono completare la propria immunizzazione almeno 6 settimane prima di iniziare la terapia con Ocrevus.

Per maggiori informazioni sulle vaccinazioni, vedere paragrafi 4.5 e 5.1.

Esposizione a ocrelizumab in utero e vaccinazioni nei neonati e nei lattanti con vaccini vivi o vivi attenuati

A causa della potenziale deplezione delle cellule B nei lattanti di madri che sono state esposte a Ocrevus durante la gravidanza, si raccomanda di posticipare la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati fino a recupero dei livelli di cellule B; pertanto, prima della vaccinazione, si raccomanda di misurare nei neonati e nei lattanti i livelli di cellule B CD19-positive.

Si raccomanda che tutte le vaccinazioni diverse da quelle con vaccini vivi o vivi attenuati seguano il programma di immunizzazione locale. Per verificare che i soggetti abbiano prodotto una risposta immunitaria protettiva è necessario prendere in considerazione la misurazione dei titoli delle risposte anticorpali indotte dal vaccino, in quanto l'efficacia della vaccinazione potrebbe essere ridotta.

La sicurezza e la tempistica delle vaccinazioni devono essere discusse con il pediatra (vedere paragrafo 4.6).

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ossia è essenzialmente senza sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione farmacologica, poiché non si attendono interazioni farmacologiche attraverso gli enzimi del citocromo P450 o altri enzimi metabolizzanti o trasportatori.

Vaccinazioni

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini vivi o vivi attenuati dopo la terapia con Ocrevus non è stata studiata.

Sono disponibili dati sugli effetti del vaccino con tossoide tetanico, del vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente (23-PPV), del vaccino con il neoantigene emocianina di *Megathura crenulata* e del vaccino antinfluenzale stagionale in pazienti trattati con Ocrevus. Vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

Dopo 2 anni di trattamento con Ocrevus, la proporzione di pazienti con titoli positivi degli anticorpi contro *S. pneumoniae*, parotite, rosolia e varicella è stata generalmente simile alle proporzioni basali.

Immunosoppressori

È sconsigliato usare altri immunosoppressori in concomitanza con Ocrevus, fatta eccezione per i corticosteroidi per il trattamento sintomatico delle recidive.

Per informazioni sull'uso degli immunosoppressori prima, durante o dopo il trattamento con Ocrevus, vedere paragrafo 4.4 "Trattamento dei pazienti severamente immunocompromessi".

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare misure contraccettive durante la terapia con Ocrevus e per 12 mesi dopo l'ultima infusione di Ocrevus (vedere di seguito i paragrafi 5.1 e 5.2).

Gravidanza

Ocrevus è un anticorpo monoclonale umanizzato di un sottotipo di immunoglobulina G1 ed è noto che le immunoglobuline attraversano la barriera placentare.

I dati relativi all'uso di Ocrevus in donne in gravidanza sono in numero limitato. Nei neonati e nei lattanti nati da madri esposte ad Ocrevus durante la gravidanza va presa in considerazione la possibilità di posticipare la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati. Nei neonati e nei lattanti esposti a ocrelizumab non sono stati raccolti dati sulla conta delle cellule B e non è nota la potenziale durata della deplezione delle cellule B in queste popolazioni (vedere paragrafo 4.4).

In neonati nati da madri esposte ad altri anticorpi anti-CD20 durante la gravidanza sono state riferite deplezioni transitorie delle cellule B periferiche e linfocitopenia.

Gli studi sugli animali (tossicità embrio-fetale) non indicano effetti teratogeni. È stata rilevata una deplezione delle cellule B in utero. Gli studi sullo sviluppo pre- e post-natale hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Ocrevus deve essere evitato durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre superi il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se i metaboliti di ocrelizumab siano escreti nel latte materno. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili sugli animali hanno mostrato l'escrezione di ocrelizumab nel latte (per maggiori dettagli, vedere paragrafo 5.3). Non può essere esclusa la sussistenza di un rischio per i neonati e i lattanti. Le donne devono essere invitate a interrompere l'allattamento al seno durante la terapia con Ocrevus.

Fertilità

I dati preclinici non rivelano speciali pericoli per l'uomo sulla base degli studi di fertilità maschile e femminile condotti in scimmie cynomolgus.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ocrevus non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) più importanti e segnalate con maggiore frequenza sono state IRR e infezioni. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafi 4.4 e 4.8 (sottoparagrafo "Descrizione di reazioni avverse selezionate").

Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza complessivo di Ocrevus nella sclerosi multipla si basa sui dati in pazienti arruolati negli studi clinici registrativi nella SM (SMR e SMPP).

La Tabella 2 riassume le ADR che sono state riferite in associazione all'uso di Ocrevus in 1311 pazienti (3054 anni-paziente) durante i periodi di trattamento controllato degli studi clinici nella SM.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) molto rara ($\leq 1/10.000$) e non nota (quando non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'intero di ciascun raggruppamento per sistemi e organi, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di frequenza.

Tabella 2 ADR riportate con Ocrevus (nella SMR o SMPP)

| MedDRA Classificazione per sistemi e organi | Molto comune | Comune | Non Nota² |
|--|--|--|-------------------------------|
| Infezioni ed infestazioni | Infezione delle vie respiratorie superiori, nasofaringite, influenza | Sinusite, bronchite, herpes orale, gastroenterite, infezione delle vie respiratorie, infezione virale, herpes zoster, congiuntivite, cellulite | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | Tosse, catarro | |
| Esami diagnostici | Immunoglobuline M ematiche ridotte | Immunoglobuline G ematiche ridotte | |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | | Neutropenia | Neutropenia a esordio tardivo |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura | Reazioni correlate all'infusione ¹ | | |

¹ I sintomi segnalati come IRR nelle 24 ore successive all'infusione sono descritti di seguito nel paragrafo "Reazioni correlate all'infusione".

² Osservata nell'esperienza post-marketing - la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni correlate all'infusione

Nei diversi studi sulla SMR e sulla SMPP, i sintomi associati a IRR hanno incluso, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: prurito, eruzione cutanea, orticaria, eritema, rossore, ipotensione, piressia, stanchezza, cefalea, capogiro, irritazione della gola, dolore orofaringeo, dispnea, edema della faringe o della laringe, nausea, tachicardia. Negli studi controllati non sono state registrate IRR con esito fatale. Inoltre, i sintomi di IRR nel contesto post-marketing hanno incluso anafilassi.

Negli studi clinici con controllo attivo (SMR), le IRR hanno rappresentato l'evento avverso più comune nei pazienti trattati con Ocrevus, con un'incidenza complessiva del 34,3% rispetto a

un'incidenza del 9,9% nel gruppo trattato con interferone beta-1a (infusione di placebo). L'incidenza di IRR è stata più elevata in assoluto durante la Dose 1, infusione 1 (27,5%) per poi ridursi nel tempo fino al < 10% alla Dose 4. Nella maggior parte dei casi, in entrambi i gruppi di trattamento le IRR hanno avuto un'intensità da lieve a moderata. Il 21,7% e il 10,1% dei pazienti trattati con Ocrevus hanno manifestato IRR rispettivamente lievi e moderate, il 2,4% ha manifestato IRR severe e lo 0,1% IRR potenzialmente letali. Vedere paragrafo 4.4.

Nello studio clinico controllato con placebo (SMPP), le IRR hanno rappresentato l'evento avverso più comune nei pazienti trattati con Ocrevus, con un'incidenza complessiva del 40,1% rispetto a un'incidenza del 25,5% nel gruppo placebo. L'incidenza di IRR è stata più elevata in assoluto durante la Dose 1, infusione 1 (27,4%) per poi ridursi con le dosi successive fino al < 10% alla Dose 4. Una proporzione maggiore di pazienti in ciascun gruppo ha manifestato IRR con la prima infusione di ogni dose rispetto alla seconda infusione della stessa dose. Nella maggior parte dei casi le IRR hanno avuto un'intensità da lieve a moderata. Il 26,7% e l'11,9% dei pazienti trattati con Ocrevus hanno manifestato IRR rispettivamente lievi e moderate; l'1,4% ha manifestato IRR severe. Non vi sono state IRR potenzialmente letali. Vedere paragrafo 4.4.

L'alternativa dell'infusione in tempi ridotti per le dosi successive

In uno studio (sottostudio *Shorter Infusion* dello studio MA30143) volto a caratterizzare il profilo di sicurezza delle infusioni in tempi ridotti di Ocrevus (della durata di 2 ore) in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente, l'incidenza, l'intensità e la tipologia dei sintomi delle IRR sono risultati in linea con quelli delle infusioni somministrate nell'arco di 3,5 ore (vedere paragrafo 5.1 *Proprietà farmacodinamiche*). Il numero complessivo di interventi necessari è risultato basso in entrambi i gruppi di infusione, tuttavia, sono risultati necessari più interventi (rallentamento o interruzioni temporanee) per gestire le IRR nel gruppo di infusione in tempi ridotti (2 ore) rispetto al gruppo di infusione somministrata in 3,5 ore (8,7% contro il 4,8%, rispettivamente).

Infezione

Negli studi con controllo attivo sulla SMR si sono manifestate infezioni nel 58,5% dei pazienti trattati con Ocrevus e nel 52,5% di quelli trattati con interferone beta-1a. Infezioni gravi sono state sviluppate dall'1,3% dei pazienti trattati con Ocrevus vs il 2,9% dei pazienti trattati con interferone beta-1a. Nello studio controllato con placebo sulla SMPP si sono manifestate infezioni nel 72,2% dei pazienti trattati con Ocrevus e nel 69,9% di quelli trattati con placebo. Infezioni gravi hanno interessato il 6,2% dei pazienti trattati con Ocrevus vs il 6,7% dei pazienti trattati con placebo. Nella SMR è stato osservato un aumento del tasso di infezioni gravi tra gli anni 2 e 3, ma non in quelli successivi. Nella SMPP non è stato registrato alcun incremento.

Infezioni delle vie respiratorie

La proporzione di infezioni delle vie respiratorie è stata più elevata tra i pazienti trattati con Ocrevus rispetto a quelli trattati con interferone beta-1a e placebo.

Negli studi clinici sulla SMR, il 39,9% dei pazienti trattati con Ocrevus e il 33,2% dei pazienti trattati con interferone beta-1a ha manifestato un'infezione delle vie respiratorie superiori, mentre il 7,5% dei pazienti trattati con Ocrevus e il 5,2% dei pazienti trattati con interferone beta-1a ha manifestato un'infezione delle vie respiratorie inferiori.

Nello studio clinico sulla SMPP, il 48,8% dei pazienti trattati con Ocrevus e il 42,7% dei pazienti trattati con placebo ha manifestato un'infezione delle vie respiratorie superiori, mentre il 9,9% dei pazienti trattati con Ocrevus e il 9,2% dei pazienti trattati con placebo ha manifestato un'infezione delle vie respiratorie inferiori.

Le infezioni delle vie respiratorie riferite in pazienti trattati con Ocrevus hanno avuto un'intensità prevalentemente da lieve a moderata (80-90%).

Herpes

Negli studi clinici con controllo attivo (SMR), infezioni da herpes sono state riferite con una frequenza maggiore tra i pazienti trattati con Ocrevus rispetto a quelli trattati con interferone beta-1a e tra queste vi sono state infezioni da herpes zoster (2,1% vs 1,0%), herpes simplex, (0,7 % vs 0,1%) herpes orale (3,0% vs 2,2%), herpes genitale (0,1% vs 0%) ed herpes virus (0,1% vs 0%). Le infezioni hanno avuto una severità prevalentemente da lieve a moderata e i pazienti si sono ripresi ricorrendo a terapie standard.

Nello studio clinico controllato con placebo (SMPP) è stata osservata una proporzione di pazienti con herpes orale maggiore (2,7% vs. 0,8%) nel braccio di trattamento con Ocrevus.

Esami di laboratorio

Immunoglobuline

Il trattamento con Ocrevus ha determinato una riduzione delle immunoglobuline totali nel periodo controllato degli studi, principalmente dovuta a una riduzione delle IgM. I risultati degli studi clinici hanno mostrato un'associazione tra i livelli ridotti di IgG (e meno per IgM o IgA) e le infezioni gravi.

Linfociti

Nella SMR è stata osservata una riduzione dei livelli di linfociti < LLN nel 20,7% dei pazienti trattati con Ocrevus e nel 32,6% di quelli trattati con interferone beta-1a. Con la SMPP è stata osservata una riduzione dei livelli di linfociti < LLN nel 26,3% dei pazienti trattati con Ocrevus e nell'11,7% di quelli trattati con placebo.

La maggior parte di queste riduzioni segnalate nei pazienti trattati con Ocrevus è stata di severità di grado 1 (< LLN - 800 cellule/mm³) e 2 (tra 500 e 800 cellule/mm³). Circa l'1% dei pazienti del gruppo Ocrevus ha manifestato linfopenia di grado 3 (tra 200 e 500 cellule/mm³). Nessuno dei pazienti ha manifestato linfopenia di grado 4 (< 200 cellule/mm³).

Nei pazienti trattati con ocrelizumab, durante episodi di diminuzione confermata della conta linfocitaria totale, è stato osservato un aumento del tasso di infezioni gravi. Il numero di infezioni gravi era troppo basso per trarre conclusioni definitive.

Neutrofili

Nel periodo di trattamento con controllo attivo (SMR) è stata osservata una riduzione dei neutrofili < LNN nel 14,7% dei pazienti trattati con Ocrevus rispetto al 40,9% dei pazienti trattati con interferone beta-1a. Nello studio clinico controllato con placebo (SMPP), la proporzione di pazienti trattati con Ocrevus che ha fatto osservare una riduzione dei neutrofili è stata superiore (12,9%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (10,0%). Tra questi, una percentuale superiore di pazienti (4,3%) nel gruppo Ocrevus ha manifestato neutropenia di grado uguale o superiore a 2, contro l'1,3% registrato nel gruppo placebo; circa l'1% dei pazienti del gruppo Ocrevus ha manifestato neutropenia di grado 4, contro lo 0% registrato nel gruppo placebo.

Nella maggior parte dei casi le riduzioni dei neutrofili sono state transitorie (osservate soltanto una volta per un dato paziente trattato con Ocrevus) e di grado 1 (tra <LLN e 1500 cellule/mm³) e 2 (tra 1000 e 1500 cellule/mm³) di severità. Un paziente con neutropenia di grado 3 (tra 500 e 1000 cellule/mm³) e un paziente con neutropenia di grado 4 (< 500 cellule/mm³) hanno avuto bisogno di trattamento specifico con fattore stimolante le colonie granulocitarie e hanno proseguito la terapia con ocrelizumab dopo l'episodio. La neutropenia può verificarsi diversi mesi dopo la somministrazione di Ocrevus (vedere paragrafo 4.4).

Altro

Un paziente trattato con 2000 mg di Ocrevus è deceduto a causa di sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) di eziologia ignota a seguito di una risonanza magnetica (RM) 12 settimane dopo l'ultima infusione; una reazione anafilattoide al mezzo di contrasto contenente gadolinio usato nella RM può aver contribuito allo sviluppo della SIRS.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Appendice V](#).

4.9 Sovradosaggio

Vi è una limitata esperienza clinica con dosi superiori rispetto alla dose endovenosa approvata di Ocrevus. La dose più alta testata ad oggi in pazienti con SM è 2000 mg, somministrati in due infusioni endovenose da 1000 mg, a distanza di 2 settimane l'una dall'altra (studio di fase II per la determinazione del dosaggio nella SMRR). Le reazioni avverse al farmaco sono state in linea con il profilo di sicurezza di Ocrevus emerso negli studi clinici registrativi.

Per informazioni sulla sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) manifestatasi in un paziente trattato con Ocrevus 2000 mg, vedere paragrafo 4.8.

In caso di sovradosaggio non esiste un antidoto specifico; si deve interrompere immediatamente l'infusione e porre il paziente sotto osservazione per rilevare eventuali IRR (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: gruppo degli agenti immunosoppressori selettivi; codice ATC: L04AA36.

Meccanismo d'azione

Ocrelizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato che si lega selettivamente alle cellule B esprimenti il CD20.

Il CD20 è un antigene di superficie presente sulle cellule pre-B, sulle cellule B mature e sulle cellule B della memoria, ma che non risulta espresso sulle cellule staminali linfoidi e sulle plasmacellule.

I meccanismi precisi con cui ocrelizumab esercita i suoi effetti clinici terapeutici nella SM non sono stati del tutto chiariti, ma si suppone che implicino l'immunomodulazione attraverso la riduzione del numero e della funzione delle cellule B esprimenti CD20. Una volta legati alla superficie cellulare, ocrelizumab determina una deplezione selettiva delle cellule B esprimenti CD20 mediante fagocitosi cellulare anticorpo-mediata (*Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis*, ADCP), citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (*Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity*, ADCC), citotossicità complemento-dipendente (*Complement-Dependent Cytotoxicity*, CDC) e apoptosi. La capacità di ricostituzione delle cellule B e l'immunità umorale preesistente sono preservate. Inoltre, l'immunità innata e la conta totale delle cellule T non sono interessati da questa azione.

Effetti farmacodinamici

Il trattamento con Ocrevus determina una rapida deplezione delle cellule B CD19+ nel sangue entro 14 giorni dal trattamento (primo punto temporale di valutazione) come effetto farmacologico atteso. Questo effetto è risultato sostenuto per l'intera durata del periodo di trattamento. Per i conteggi delle cellule B si utilizza il CD19 poiché la presenza di Ocrevus interferisce con il riconoscimento di CD20 mediante saggio.

Negli studi di fase III, tra una dose di Ocrevus e l'altra, fino al 5% dei pazienti ha mostrato ricostituzione delle cellule B (> limite inferiore della norma (LLN) o valore basale) in almeno un punto temporale. L'entità e la durata della deplezione delle cellule B è stata coerente negli studi sulla SMPP e sulla SMR.

Il follow-up più lungo effettuato dopo l'ultima infusione di Ocrevus (studio di fase II WA21493, N = 51) indica che la mediana del tempo di ricostituzione delle cellule B (ritorno al basale/LLN, a seconda del caso che si verifica per primo) è stata di 72 settimane (range: 27-175 settimane). Il 90% di tutti i pazienti ha fatto osservare una ricostituzione delle cellule B al valore LLN o al basale entro circa due anni e mezzo dopo l'ultima infusione.

Efficacia e sicurezza clinica

Forme recidivanti di SM

L'efficacia e la sicurezza di Ocrevus sono state valutate in due studi clinici randomizzati di disegno identico (WA21092 e WA21093), in doppio cieco, con doppia simulazione, con controllo attivo, condotti in pazienti con forme recidivanti di SM (ai sensi dei criteri McDonald 2010) ed evidenza di attività di malattia (in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche) nei due anni precedenti. Disegno dello studio e caratteristiche basali della popolazione in studio sono riassunti nella Tabella 3.

Le caratteristiche demografiche e basali sono risultate ben bilanciate tra i due gruppi di trattamento. I pazienti trattati con Ocrevus (Gruppo A) hanno ricevuto 600 mg ogni 6 mesi (Dose 1 in forma di 2 infusioni endovenose da 300 mg, somministrate a distanza di 2 settimane l'una dall'altra, e dosi successive somministrate mediante singola infusione endovenosa da 600 mg). I pazienti del Gruppo B hanno ricevuto interferone beta-1a (Rebif) alla dose di 44 mcg mediante iniezione sottocutanea 3 volte a settimana.

Tabella 3 Disegno dello studio, caratteristiche basali e demografiche

| | Studio 1 | | Studio 2 | |
|---|---|----------------------------|--|----------------------------|
| Nome dello studio | WA21092 (OPERA I) (n = 821) | | WA21093 (OPERA II) (n = 835) | |
| Disegno dello studio | | | | |
| Popolazione in studio | Pazienti con forme recidivanti di SM | | | |
| Storia della malattia allo screening | Almeno due recidive nei due anni precedenti o una recidiva nell'anno precedente; punteggio EDSS* compreso tra 0 e 5,5 incluso | | | |
| Durata dello studio | 2 anni | | | |
| Gruppi di trattamento | Gruppo A: Ocrevus 600 mg Gruppo B: interferone beta-1a 44 mcg SC (IFN) | | | |
| Caratteristiche basali | Ocrevus 600 mg (n = 410) | IFN 44 mcg (n = 411) | Ocrevus 600 mg (n = 417) | IFN 44 mcg (n = 418) |
| Età media (anni) | 37,1 | 36,9 | 37,2 | 37,4 |
| Fascia d'età (anni) all'inclusione | 18 - 56 | 18 - 55 | 18 - 55 | 18 - 55 |
| Distribuzione dei sessi (% maschi /% femmine) | 34,1/65,9 | 33,8/66,2 | 35,0/65,0 | 33,0/67,0 |
| Durata media/mediana della malattia dalla diagnosi (anni) | 3,82/1,53 | 3,71/1,57 | 4,15/2,10 | 4,13/1,84 |
| Pazienti naïve a precedenti DMT (%)** | 73,4 | 71,0 | 72,7 | 74,9 |
| Numero medio di recidive nell'ultimo anno | 1,31 | 1,33 | 1,32 | 1,34 |
| Proporzione di pazienti con lesioni in T1 captanti il gadolinio | 42,5 | 38,1 | 39,0 | 41,4 |
| Punteggio EDSS medio* | 2,82 | 2,71 | 2,73 | 2,79 |

**Expanded Disability Status Scale.*

**Pazienti che non erano stati trattati con medicinali per la SM nei 2 anni precedenti la randomizzazione.

Nella Tabella 4 e nella Figura 1 sono presentati i principali risultati di efficacia clinica e della RM.

I risultati di questi studi dimostrano che Ocrevus sopprime in modo significativo le recidive, l'attività sub-clinica della malattia misurata alla RM e la progressione della malattia rispetto a interferone beta-1a 44 mcg per via sottocutanea.

Tabella 4 Principali endpoint clinici e di RM degli studi WA21092 e WA21093 (SMR)

| Endpoint | Studio 1: WA21092 (OPERA I) | | Studio 2: WA21093 (OPERA II) | |
|---|--|----------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| | Ocrevus 600 mg (n = 410) | IFN 44 mcg (n = 411) | Ocrevus 600 mg (n = 417) | IFN 44 mcg (n = 418) |
| Endpoint clinici | | | | |
| Tasso annualizzato di ricadute (ARR) (endpoint primario) Riduzione relativa | 0,156 | 0,292 | 0,155 | 0,290 |
| | 46 % (p<0,0001) | | 47 % (p<0,0001) | |
| Proporzione di pazienti con progressione della disabilità confermata per 12 settimane ³ Riduzione del rischio (analisi dei dati aggregati ¹) Riduzione del rischio (singoli studi ²) | 9,8% Ocrevus vs 15,2% IFN 40% (p=0,0006) ⁷ | | | |
| | 43 % (p=0,0139) ⁷ | | 37 % (p=0,0169) ⁷ | |
| Proporzione di pazienti con progressione della disabilità confermata per 24 settimane ³ Riduzione del rischio (analisi dei dati aggregati ¹) Riduzione del rischio (singoli studi ²) | 7,6% Ocrevus vs 12,0% IFN 40% (p=0,0025) ⁷ | | | |
| | 43 % (p=0,0278) ⁷ | | 37 % (p=0,0370) ⁷ | |
| Proporzione di pazienti con miglioramento della disabilità confermato per almeno 12 settimane ⁴ Aumento relativo (analisi dei dati aggregati ¹) Aumento relativo (singoli studi ²) | 20,7% Ocrevus vs 15,6% IFN 33% (p=0,0194) | | | |
| | 61% (p=0,0106) | | 14% (p=0,4019) | |
| Proporzione di pazienti liberi da ricadute a 96 settimane ² | 80,4% | 66,7% | 78,9% | 64,3% |
| | (p<0,0001) | | (p<0,0001) | |
| Proporzione di pazienti con nessuna evidenza di attività della malattia (<i>No Evidence of Disease Activity</i> , NEDA) ⁵ Aumento relativo ² | 48% | 29% | 48% | 25% |
| | 64% (p<0,0001) | | 89% (p<0,0001) | |
| Endpoint di RM | | | | |
| Numero medio di lesioni in T1 captanti il gadolinio per scansione RM Riduzione relativa | 0,016 | 0,286 | 0,021 | 0,416 |
| | 94% (p<0,0001) | | 95% (p<0,0001) | |
| Numero medio di lesioni iperintense in T2 nuove e/o in espansione per scansione RM Riduzione relativa | 0,323 | 1,413 | 0,325 | 1,904 |
| | 77% (p<0,0001) | | 83% (p<0,0001) | |
| Variazione percentuale del volume cerebrale dalla Settimana 24 alla Settimana 96 Riduzione relativa della perdita di volume cerebrale | -0,572 | -0,741 | -0,638 | -0,750 |
| | 22,8% (p=0,0042) ⁶ | | 14,9% (p=0,0900) | |

¹Dati aggregati in modo prospettico dallo studio 1 e 2.

²Analisi non confermativa del valore p; esula dalla gerarchia di analisi pre-specificata.

³Definita come incremento di $\geq 1,0$ punti dal basale del punteggio della scala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) per i pazienti con un punteggio basale $\leq 5,5$ oppure di $\geq 0,5$ quando il punteggio basale è $> 5,5$; stime di Kaplan-Meier alla Settimana 96.

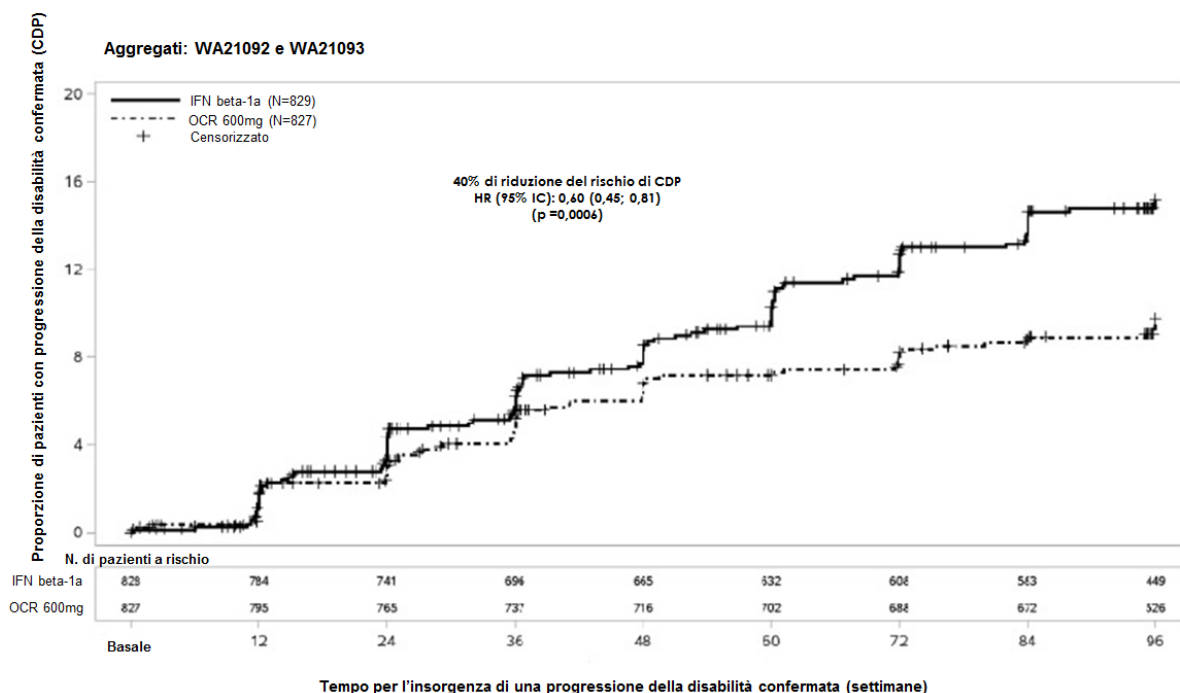
⁴Definita come una riduzione di $\geq 1,0$ punti dal punteggio EDSS basale per i pazienti con un punteggio EDSS basale ≥ 2 e $\leq 5,5$ oppure di $\geq 0,5$ quando il punteggio basale è $> 5,5$. I pazienti con un punteggio basale < 2 non sono stati inclusi nell'analisi.

⁵Si definisce NEDA l'assenza di recidive secondo la definizione del protocollo, progressione confermata della disabilità (*Confirmed Disability Progression*, CDP) per 12 settimane e qualsiasi attività rilevabile alla RM (lesioni in T1 captanti il gadolinio oppure lesioni in T2 nuove o in espansione) durante l'intero periodo di trattamento di 96 settimane. Risultato esplorativo basato sull'intera popolazione ITT.

⁶Valore p non confermativo; procedura di analisi gerarchica interrotta prima del raggiungimento dell'endpoint.

⁷Log-rank test.

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier sul tempo per l'insorgenza di progressione della disabilità confermata e sostenuta per almeno 12 settimane, il peggioramento della disabilità deve essersi manifestato durante il periodo di trattamento in doppio cieco (popolazione ITT aggregata degli studi WA21092 e WA21093)*



* Analisi pre-specificata dei dati aggregati degli studi WA21092 e WA21093

I risultati delle analisi pre-specificate dei dati aggregati relativi al tempo al conseguimento di una CDP sostenuta per almeno 12 settimane (riduzione del rischio del 40% per Ocrevus rispetto all'interferone beta-1a (p = 0,0006) sono stati altamente coerenti con i risultati sostenuti per almeno 24 settimane (riduzione del rischio del 40% per Ocrevus rispetto all'interferone beta-1a, p = 0,0025).

Gli studi hanno arruolato pazienti con malattia attiva. Tra questi erano compresi pazienti con risposta inadeguata pretrattati e *naïve* al trattamento attivo, in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche. Le analisi condotte su popolazioni di pazienti con diversi livelli basali di attività di malattia, inclusa malattia attiva e altamente attiva, hanno dimostrato che l'efficacia di Ocrevus sia sul tasso annualizzato di ricadute (ARR) che sulla CDP a 12 settimane era in linea con la popolazione complessiva.

SM primariamente progressiva

L'efficacia e la sicurezza di Ocrevus sono state valutate anche in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in pazienti con SM primariamente progressiva (studio WA25046) nelle fasi precoci del decorso della malattia in base ai principali criteri di inclusione, ossia età compresa tra 18 e 55 anni, punteggio EDSS allo screening compreso tra 3,0 e 6,5, durata della malattia dall'insorgenza di sintomi di SM inferiore a 10 anni nei pazienti con punteggio EDSS allo screening $\leq 5,0$ o inferiore a 15 anni nei pazienti con punteggio EDSS allo screening $> 5,0$. Per quanto riguarda l'attività di malattia, anche nella SM progressiva, i segni di attività infiammatoria possono essere correlati alle indagini radiologiche (ossia, lesioni in T1 captanti Gd e/o lesioni in T2 attive [nuove o in espansione]). Le evidenze alla RM devono essere usate per confermare l'attività infiammatoria in tutti i pazienti. I pazienti di età superiore a 55 anni non sono stati oggetto di studio. Nella Tabella 5 sono riassunti il disegno e le altre caratteristiche basali della popolazione in studio.

Le caratteristiche demografiche e basali sono risultate ben bilanciate tra i due gruppi di trattamento. La RM encefalica ha evidenziato caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria attraverso lesioni in T1 captanti Gd o lesioni in T2.

Durante lo studio di fase III sulla SMPP, i pazienti hanno ricevuto Ocrevus 600 mg ogni 6 mesi sotto forma di due infusioni da 300 mg, somministrate a distanza di 2 settimane l'una dall'altra, per l'intero periodo di trattamento. Le infusioni da 600 mg nei pazienti con SMR e le due infusioni da 300 mg nei pazienti con SMPP hanno dimostrato profili di PK/PD coerenti. Anche i profili delle IRR per infusione sono risultati simili, a prescindere dalla modalità di somministrazione della dose da 600 mg: in singola infusione da 600 mg oppure in due infusioni da 300 mg a distanza di due settimane l'una dall'altra (vedere paragrafi 4.8 e 5.2), ma il numero totale di IRR è stato superiore nel regime da due infusioni in considerazione del numero complessivamente superiore di infusioni. Pertanto, dopo la Dose 1 si raccomanda di somministrare Ocrevus mediante singola infusione da 600 mg (vedere paragrafo 4.2) per ridurre il numero totale di infusioni (e la concomitante esposizione alla somministrazione profilattica di metilprednisolone e un antistaminico) e le relative reazioni associate all'infusione.

Tabella 5 Disegno dello studio, caratteristiche basali e demografiche dello studio WA25046.

| Nome dello studio | Studio WA25046 ORATORIO (n = 732) | |
|---|---|-----------------|
| Disegno dello studio | | |
| Popolazione in studio | Pazienti con una forma primariamente progressiva di SM | |
| Durata dello studio | Guidata dagli eventi (<i>almeno 120 settimane e 253 eventi di progressione confermata della disabilità</i>) (Tempo di follow-up mediano: Ocrevus 3,0 anni, placebo 2,8 anni) | |
| Storia della malattia allo screening | Età 18-55 anni, punteggio EDSS compreso tra 3,0 e 6,5 | |
| Gruppi di trattamento | Gruppo A: Ocrevus 600 mg Gruppo B: Placebo, con una randomizzazione di 2:1 | |
| Caratteristiche basali | Ocrevus 600 mg (n=488) | Placebo (n=244) |
| Età media (anni) | 44,7 | 44,4 |
| Fascia d'età (anni) all'inclusione | 20 - 56 | 18 - 56 |
| Distribuzione dei sessi (% maschi/% femmine) | 51,4/48,6 | 49,2/50,8 |
| Durata media/mediana della malattia dalla diagnosi di SMPP (anni) | 2,9/1,6 | 2,8/1,3 |
| Punteggio EDSS medio | 4,7 | 4,7 |

Nella Tabella 6 e nella Figura 2 sono presentati i principali risultati di efficacia clinica e della RM.

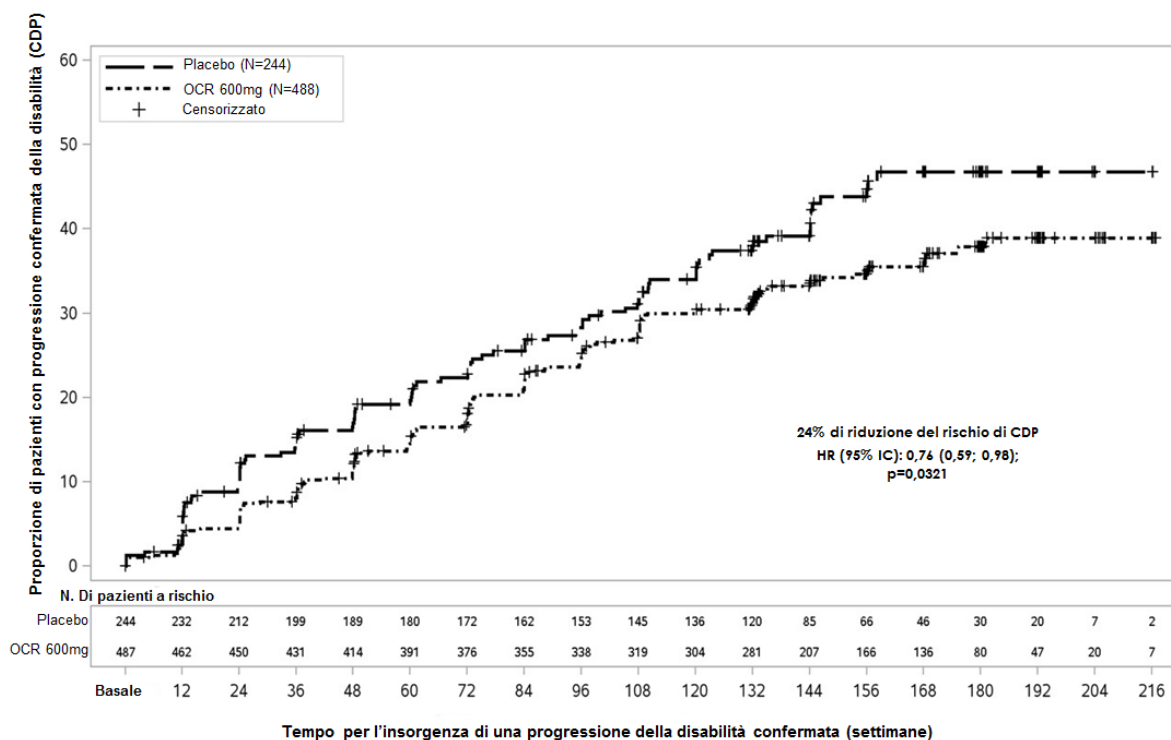
I risultati di questo studio dimostrano che Ocrevus ritarda in modo significativo la progressione della malattia e riduce il peggioramento della velocità di deambulazione rispetto al placebo.

Tabella 6 Principali endpoint clinici e di RM dello studio WA25046 (SMPP)

| Endpoint | Studio 3 | |
|--|-----------------------------|----------------------|
| | WA25046 (Oratorio) | |
| | Ocrevus 600 mg (n = 488) | Placebo (n = 244) |
| Endpoint clinici | | |
| Endpoint primario di efficacia | 30,2% | 34,0% |
| Proporzione di pazienti con progressione della disabilità confermata per 12 settimane ¹ (endpoint primario) | | |
| Riduzione del rischio | 24% (p= 0,0321) | |
| Proporzione di pazienti con progressione della disabilità confermata per 24 settimane ¹ | 28,3% | 32,7% |
| Riduzione del rischio | 25% (p= 0,0365) | |
| Variatione percentuale dei risultati del test del cammino <i>Timed 25-Foot Walk</i> dal basale alla Settimana 120 | 38,9 | 55,1 |
| Riduzione relativa della velocità di progressione del tempo di deambulazione | 29,4% (p= 0,0404) | |
| Endpoint di RM | | |
| Variatione percentuale del volume delle lesioni iperintense in T2 dal basale alla Settimana 120 | -3,4 | 7,4 |
| | (p<0,0001) | |
| Variatione percentuale del volume cerebrale dalla Settimana 24 alla Settimana 120 | -0,902 | -1,093 |
| Riduzione relativa del tasso di perdita di volume cerebrale | 17,5% (p= 0,0206) | |

¹Definita come un aumento di $\geq 1,0$ punti dal basale del punteggio EDSS per i pazienti con un punteggio basale $\leq 5,5$ oppure di $\geq 0,5$ in presenza di un punteggio basale $> 5,5$; stime di Kaplan-Meier alla Settimana 120.

Figura 2 Curva di Kaplan-Meier* sul tempo per l'insorgenza di progressione della disabilità confermata e sostenuta per almeno 12 settimane, l'evento iniziale di peggioramento neurologico deve essersi manifestato durante il periodo di trattamento in doppio cieco (popolazione ITT dello studio WA25046)*



*Tutti i pazienti inclusi in questa analisi sono stati sottoposti a un follow-up minimo di 120 settimane. L'analisi primaria si basa su tutti gli eventi verificatisi.

L'analisi pre-specificata dell'endpoint primario per sottogruppo, la cui numerosità del campione non era valida, suggerisce che i pazienti di età inferiore o con lesioni in T1 captanti Gd al basale traggono maggior beneficio dal trattamento rispetto a quelli di età superiore o senza lesioni in T1 captanti Gd al basale: [età ≤ 45 anni: HR 0,64 [0,45, 0,92], età > 45 anni: HR 0,88 [0,62, 1,26] con lesioni in T1 captanti Gd al basale: HR 0,65 [0,40-1,06], senza lesioni in T1 captanti Gd al basale: HR 0,84 [0,62-1,13]. Inoltre, le analisi *post-hoc* hanno suggerito che i pazienti di età inferiore con lesioni in T1 captanti Gd al basale ottengono il miglior effetto terapeutico (età ≤ 45 anni: HR 0,52 [0,27-1,00]; età ≤ 46 anni [età mediana dello studio WA25046]; HR 0,48 [0,25-0,92]; età < 51 anni: HR 0,53 [0,31-0,89].

Sono state eseguite analisi *post-hoc* nel periodo esteso di controllo (*Extended Controlled Period - ECP*), che include il trattamento in doppio cieco e circa 9 mesi aggiuntivi di follow-up controllato prima di continuare con l'estensione in aperto (*Open-Label Extension - OLE*) o fino all'interruzione del trattamento in studio. La proporzione di pazienti con progressione della disabilità confermata a 24 settimane di EDSS ≥ 7,0 (24W-CDP di EDSS ≥ 7,0, tempo alla sedia a rotelle) è stata del 9,1% nel gruppo placebo rispetto al 4,8% nel gruppo trattato con Ocrevus alla settimana 144, risultando in una riduzione del 47 % del rischio di dover ricorrere alla sedia a rotelle (HR 0,53, [0,31, 0,92]) durante l'ECP. Questi risultati devono essere interpretati con cautela poiché sono di natura esplorativa ed includono dati dopo l'apertura del cieco.

Sottostudio "Shorter Infusion"

La sicurezza dell'infusione in tempi ridotti di Ocrevus (della durata di 2 ore) è stata valutata in un sottostudio prospettico, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato e a bracci paralleli dello studio MA30143 (Ensemble) su pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente naïve ad altre terapie per la SM modificanti la malattia. La prima dose di Ocrevus è stata somministrata sotto forma di due infusioni da 300 mg (600 mg in totale) a distanza di 14 giorni l'una dall'altra. Dalla

seconda dose in poi (dosi dalla 2 alla 6), i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 al gruppo di infusione convenzionale con Ocrevus, somministrato nell'arco di circa 3,5 ore ogni 24 settimane, o al gruppo di infusione in tempi ridotti con Ocrevus somministrato nell'arco di circa 2 ore ogni 24 settimane. La randomizzazione è stata stratificata in funzione dell'area geografica e del numero di dosi a cui i pazienti sono stati inizialmente randomizzati.

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti con IRR comparse durante o nelle 24 ore successive alla prima infusione di Ocrevus dopo randomizzazione in uno dei due bracci. L'analisi primaria è stata condotta dopo la randomizzazione di 580 pazienti. La percentuale di pazienti con IRR comparse durante o nelle 24 ore successive alla prima infusione dopo randomizzazione in uno dei due bracci si è attestata al 24,6% nel gruppo di infusione in tempi ridotti e al 23,1% nel gruppo di infusione convenzionale. La differenza stratificata tra i gruppi è risultata simile. Nel complesso, in tutte le dosi somministrate nel periodo randomizzato, la maggior parte delle IRR è stata di intensità lieve o moderata e solo due IRR sono state di intensità severa, con una IRR severa in ogni gruppo. Non sono state osservate IRR potenzialmente letali, fatali o gravi.

Immunogenicità

I pazienti degli studi sulla SM (WA21092, WA21093 e WA25046) sono stati sottoposti ad analisi in diversi punti temporali (al basale e ogni 6 mesi post-trattamento per l'intera durata dello studio) per rilevare la presenza di anticorpi anti-farmaco (*Anti-Drug Antibody*, ADA). Dei 1311 pazienti trattati con Ocrevus, 12 (~1%) sono risultati positivi ad ADA emergenti dal trattamento e 2 di questi pazienti sono risultati positivi agli anticorpi neutralizzanti. L'impatto degli ADA emergenti dal trattamento sulla sicurezza e l'efficacia non possono essere valutati in considerazione della bassa incidenza di ADA associati ad Ocrevus.

Immunizzazioni

In uno studio randomizzato in aperto condotto su pazienti affetti da SMR (N = 102), la percentuale di pazienti con risposta positiva al vaccino antitetanico a 8 settimane dopo la vaccinazione era il 23,9% nel gruppo ocrelizumab contro il 54,5% nel gruppo di controllo (nessuna terapia modificante la malattia tranne l'interferone-beta). La media geometrica dei titoli anticorpali specifici per il tossoide tetanico a 8 settimane era rispettivamente di 3,74 e di 9,81 UI/mL. La risposta positiva a ≥ 5 sierotipi contenuti nel vaccino 23-PPV a 4 settimane dopo la vaccinazione era il 71,6% nel gruppo ocrelizumab e il 100% nel gruppo di controllo. Nei pazienti trattati con ocrelizumab, un vaccino di richiamo (13-PCV) somministrato 4 settimane dopo il vaccino 23-PPV non ha determinato un miglioramento marcato della risposta a 12 sierotipi in comune con il vaccino 23-PPV. La percentuale di pazienti con titoli sieroprotettivi contro cinque ceppi influenzali era compresa tra il 20,0% e il 60,0% e tra il 16,7% e il 43,8% pre-vaccinazione, nonché tra il 55,6% e l'80,0% e tra il 75,0% e il 97,0% a 4 settimane post-vaccinazione, rispettivamente nei pazienti trattati con ocrelizumab e nel gruppo di controllo. Vedere paragrafi 4.4 e 4.5.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha posticipato l'obbligo di presentare i risultati degli studi condotti con Ocrevus in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della sclerosi multipla (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di ocrelizumab negli studi sulla SM è stata descritta mediante un modello bicompartimentale che ha incluso la clearance tempo-dipendente e i parametri di PK tipici di un anticorpo monoclonale IgG1.

L'esposizione complessiva (AUC nell'arco di 24 settimane di somministrazione) è stata identica negli studi sulla SMPP che hanno previsto 2 somministrazioni da 300 mg e negli studi sulla SMR che hanno previsto la somministrazione di un'unica dose da 600 mg, com'era prevedibile in considerazione della dose identica somministrata. L'area sottesa alla curva (AUC τ) dopo la quarta dose da 600 mg di

ocrelizumab è stata di 3510 µg/mL/die e la concentrazione sierica massima (C_{max}) media è stata di 212 µg/mL nello studio sulla SMR (infusione da 600 mg) e di 141 µg/mL nello studio sulla SMPP (infusioni da 300 mg).

Assorbimento

Ocrevus è somministrato mediante infusione endovenosa. Non sono stati effettuati studi su altre vie di somministrazione.

Distribuzione

La stima della farmacocinetica di popolazione del volume di distribuzione centrale è stata di 2,78 l. Il volume periferico e la clearance inter-compartmenti sono stati stimati in 2,68 l e 0,294 l/die.

Biotrasformazione

Il metabolismo di Ocrevus non è stato studiato direttamente, poiché gli anticorpi vengono eliminati principalmente mediante catabolismo (ossia degradazione in peptidi e aminoacidi).

Eliminazione

La clearance costante è stata stimata in 0,17 l/die e la clearance tempo-dipendente iniziale in 0,0489 l/die, che si è ridotta con un'emivita di 33 settimane. L'emivita terminale di eliminazione di ocrelizumab è stata di 26 giorni.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi per analizzare la farmacocinetica di ocrelizumab in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Anziani

A causa della limitata esperienza clinica, non sono stati condotti studi farmacocinetici dedicati per analizzare ocrelizumab in pazienti di età ≥ 55 anni (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Non sono stati effettuati studi specifici di farmacocinetica. Pazienti con lieve alterazione della funzionalità renale sono stati inclusi negli studi clinici e in questi pazienti non è stata osservata alcuna modifica della farmacocinetica di Ocrevus. Non sono disponibili dati di PK in pazienti affetti da compromissione renale moderata o severa.

Compromissione epatica

Non sono stati effettuati studi specifici di farmacocinetica. Pazienti con lieve alterazione della funzionalità epatica sono stati inclusi negli studi clinici e in questi pazienti non è stata osservata alcuna modifica della farmacocinetica. Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti affetti da compromissione epatica moderata o severa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e sviluppo embrio-fetale. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità o mutagenicità con ocrelizumab.

In due studi pre- e post-natale condotti su scimmie cynomolgus, la somministrazione di ocrelizumab dal giorno 20 di gestazione fino almeno al parto è associata a glomerulopatia, formazione di follicoli linfoidi nel midollo osseo, infiammazione renale linfoplasmacitica e ridotto peso testicolare nella prole. Le dosi materne somministrate in questi studi hanno determinato concentrazioni medie a livello sierico (C_{max}) che sono risultate da 4,5 fino a 21 volte superiori a quelle previste nel contesto clinico.

Sono stati registrati cinque casi di agonia neonatale: uno attribuito a debolezza dovuta a nascita prematura associata a infezione batterica opportunistica, uno attribuito a meningoencefalite infettiva che ha coinvolto il cervelletto del neonato, trasmessa da una madre con infezione batterica attiva (mastite) e tre con evidenza di ittero e danno epatico, con sospetta eziologia virale, probabilmente da poliomavirus. Il decorso di queste cinque infezioni confermate o sospette potrebbe essere stato potenzialmente influenzato dalla deplezione delle cellule B. Nella prole delle madri animali esposte a ocrelizumab è stata osservata la deplezione delle cellule B durante la fase postnatale. Livelli misurabili di ocrelizumab sono stati rilevati nel latte (circa lo 0,2% dei livelli sierici allo stato stazionario) durante il periodo della lattazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio acetato triidrato
Acido acetico glaciale
Trealosio diidrato
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non sono state osservate incompatibilità tra Ocrevus e le sacche in cloruro di polivinile (PVC) o poliolefine (PO) né con i set per infusione endovenosa.

Per diluire Ocrevus non si devono usare diluenti diversi da quelli specificati nel paragrafo 6.6 poiché il loro utilizzo non è stato testato.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli indicati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

24 mesi

Soluzione diluita per infusione endovenosa

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore alla temperatura di 2-8 °C e successivamente per 8 ore a temperatura ambiente.

Da un punto di vista microbiologico, l'infusione preparata deve essere utilizzata immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non si dovrebbero normalmente superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2-8 °C e successivamente per 8 ore a temperatura ambiente, a meno che la diluizione avvenga in condizioni asettiche controllate e validate.

Qualora non fosse possibile completare l'infusione endovenosa il giorno stesso, la soluzione rimanente deve essere eliminata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 mL di concentrato in un flaconcino di vetro. Confezioni da 1 o 2 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la diluizione

Ocrevus deve essere preparato da un operatore sanitario utilizzando una tecnica asettica. Non agitare il flaconcino. Utilizzare un ago e una siringa sterili per preparare la soluzione per infusione diluita.

Il prodotto è solo monouso.

Non usare la soluzione se il suo colore appare alterato o se la soluzione contiene particelle estranee (per una descrizione della soluzione, vedere paragrafo 3).

Il medicinale Ocrevus deve essere diluito prima della somministrazione. Le soluzioni di Ocrevus per somministrazione endovenosa sono preparate diluendo il medicinale in una sacca per infusione contenente soluzione isotonica di cloruro di sodio allo 0,9% (300 mg/250 mL o 600 mg/500 mL), fino a raggiungere una concentrazione finale di farmaco di circa 1,2 mg/mL.

La soluzione per infusione diluita deve essere somministrata utilizzando un set per infusione con un filtro in linea da 0,2 o 0,22 micron.

Prima di iniziare l'infusione endovenosa, il contenuto della sacca per infusione deve essere a temperatura ambiente.

Smaltimento

Smaltimento dei medicinali inutilizzati/scaduti

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1231/001

EU/1/17/1231/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 gennaio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{GG mese AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
Stati Uniti

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSURs)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ocrevus 300 mg concentrato per soluzione per infusione
ocrelizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 300 mg di ocrelizumab in 10 mL (30 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio acetato triidrato
Acido acetico glaciale
Trealosio diidrato
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
300 mg/10 mL
1 flaconcino
2 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso endovenoso dopo diluizione
Non agitare il flaconcino

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1231/001 confezione da 1 flaconcino

EU/1/17/1231/002 confezione da 2 flaconcini

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ocrevus 300 mg concentrato per soluzione per infusione
Ocrelizumab
e.v. dopo diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

300 mg/10 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Ocrevus 300 mg concentrato per soluzione per infusione ocrelizumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Ocrevus e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Ocrevus
3. Come viene somministrato Ocrevus
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ocrevus
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Ocrevus e a cosa serve

Cos'è Ocrevus

Ocrevus contiene il principio attivo "ocrelizumab". Si tratta di un tipo di proteina chiamata "anticorpo monoclonale". Gli anticorpi agiscono legandosi a specifici bersagli presenti nel corpo.

A cosa serve Ocrevus

Ocrevus è usato per trattare gli adulti affetti da:

- Forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR)
- Sclerosi multipla primariamente progressiva (SMPP) in fase precoce.

Cos'è la sclerosi multipla

La sclerosi multipla (SM) colpisce il sistema nervoso centrale, soprattutto i nervi nel cervello e il midollo spinale. Nella SM il sistema immunitario (il sistema di difesa dell'organismo) non funziona correttamente e attacca lo strato protettivo (la cosiddetta guaina mielinica) che circonda le cellule nervose, provocando infiammazione. La distruzione della guaina mielinica impedisce ai nervi di continuare a funzionare in modo corretto.

I sintomi della SM dipendono dalla parte del sistema nervoso centrale che viene colpita e possono includere problemi nel camminare e di equilibrio, debolezza, intorpidimento, visione doppia e offuscata, scarsa coordinazione e problemi della vescica.

- **Nelle forme recidivanti di SM**, il paziente ha ripetuti attacchi di sintomi (recidive). I sintomi possono comparire improvvisamente entro qualche ora o lentamente nell'arco di diversi giorni. I sintomi svaniscono o migliorano tra le recidive ma i danni possono accumularsi e portare a una disabilità permanente.
- **Nella SM primariamente progressiva**, i sintomi generalmente continuano a peggiorare sin dall'inizio della malattia.

Come funziona Ocrevus?

Ocrevus si lega a specifiche cellule B, un tipo di globuli bianchi che fanno parte del sistema immunitario e svolgono un ruolo nella SM. Ocrevus prende di mira e rimuove queste specifiche cellule B. Ciò riduce l'infiammazione e gli attacchi a carico della guaina mielinica, riduce le probabilità di manifestare una recidiva e rallenta la progressione della malattia.

- **Nelle forme recidivanti di SM (SMR)**, Ocrevus aiuta a ridurre significativamente il numero di attacchi (recidive) e rallenta in misura significativa la progressione della malattia. Ocrevus aumenta inoltre significativamente la possibilità di un paziente di non presentare evidenze di attività della malattia (lesioni cerebrali, recidive e peggioramento della disabilità).
- **Nella SM primariamente progressiva (SMPP)**, Ocrevus aiuta a rallentare la progressione della malattia e a ridurre il peggioramento della velocità di camminata.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Ocrevus

Non deve esserle somministrato Ocrevus:

- se è allergico ad ocrelizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se attualmente ha un'infezione
- se le è stato comunicato che soffre di gravi problemi a carico del sistema immunitario
- se ha un tumore maligno.

Se ha dubbi, si rivolga al medico prima che le venga somministrato Ocrevus.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Ocrevus se una qualsiasi delle seguenti situazioni la riguarda. Il medico può decidere di posticipare la somministrazione del trattamento con Ocrevus, oppure può stabilire che lei non può ricevere Ocrevus se:

- Lei ha un'**infezione**. Il medico attenderà fino alla risoluzione dell'infezione prima di somministrarle Ocrevus.
- Lei ha avuto in passato l'**epatite B** oppure è un portatore del virus dell'epatite B. Infatti i medicinali come Ocrevus possono provocare una riattivazione del virus dell'epatite B. Prima di trattarla con Ocrevus, il medico verificherà che lei non sia a rischio di sviluppare un'infezione da epatite B. I pazienti che hanno avuto l'epatite B o sono portatori del virus dell'epatite B saranno sottoposti a regolari analisi del sangue e monitorati da parte del medico per rilevare segni di infezione da epatite B.
- Lei ha un **tumore maligno** o lo ha avuto in passato. Il medico può decidere di posticipare il trattamento con Ocrevus.

Effetto sul sistema immunitario:

- **Malattie che influiscono sul sistema immunitario:** se lei ha un'altra malattia che influisce sul sistema immunitario. Può non essere possibile somministrarle Ocrevus.
- **Medicinali che influiscono sul sistema immunitario:** se lei ha assunto in passato, sta assumendo o prevede di assumere medicinali che influiscono sul sistema immunitario, come chemioterapia, immunosoppressori o altri medicinali utilizzati per trattare la SM. Il medico può decidere di posticipare il trattamento con Ocrevus o può chiederle di smettere di assumere questi medicinali prima di iniziare il trattamento con Ocrevus. Per maggiori informazioni, vedere di seguito "Altri medicinali e Ocrevus".

Reazioni correlate all'infusione

- Le reazioni correlate all'infusione sono l'effetto indesiderato più comune di Ocrevus.
- **Informi subito l'infermiere o il medico se manifesta una reazione correlata all'infusione** (vedere paragrafo 4 per un elenco delle reazioni correlate all'infusione). Le reazioni correlate all'infusione possono avvenire durante l'infusione o fino a 24 ore dopo.
- Per ridurre il rischio di una reazione correlata all'infusione, il medico le somministrerà dei medicinali prima di ogni infusione di Ocrevus (vedere paragrafo 3) e la terrà sotto stretta osservazione durante l'infusione e per almeno un'ora dopo la somministrazione dell'infusione.

Infezioni

- Informi il medico prima che le venga somministrato Ocrevus se sospetta di avere un'infezione. Il medico attenderà fino alla risoluzione dell'infezione prima di somministrarle Ocrevus.
- Può sviluppare infezioni più facilmente con Ocrevus. Infatti le cellule immunitarie che Ocrevus prende di mira aiutano anche a combattere le infezioni.
- Prima di iniziare il trattamento con Ocrevus e prima delle infusioni successive, il medico può chiederle di sottoporsi a un esame del sangue per verificare il sistema immunitario. In caso di gravi problemi a carico del sistema immunitario, è infatti possibile che si sviluppino infezioni con maggiore frequenza.
- Se viene trattato con Ocrevus per la sclerosi multipla primariamente progressiva e manifesta difficoltà di deglutizione, Ocrevus può incrementare il rischio di polmonite grave.
- **Informi immediatamente il medico o l'infermiere se durante o dopo il trattamento con Ocrevus nota la comparsa di questi segni di infezione:**
 - febbre o brividi
 - tosse che non passa
 - herpes (per esempio sulle labbra, fuoco di Sant'Antonio o herpes genitale).
- **Informi immediatamente il medico o l'infermiere se ritiene che la sua SM stia peggiorando o se osserva nuovi sintomi.** Esiste infatti un'infezione del cervello molto rara e potenzialmente letale, chiamata "leucoencefalopatia multifocale progressiva" (PML), che può provocare sintomi simili a quelli della SM. La PML può manifestarsi in pazienti trattati con medicinali come Ocrevus e altri medicinali usati per trattare la SM.
- **Informi il suo partner o chi si occupa di lei** del suo trattamento con Ocrevus, perché può notare dei sintomi di PML che lei non nota, come vuoti di memoria, difficoltà a pensare, difficoltà a camminare, perdita della vista, cambiamenti nel modo di camminare, che il dottore può voler approfondire.

Vaccinazioni

- Informi il medico se le è stato somministrato di recente qualsiasi vaccino o le potrebbe essere somministrato un vaccino nel prossimo futuro.
- Durante il trattamento con Ocrevus, non dovrà ricevere vaccini vivi o vivi attenuati (per esempio il vaccino BCG per la tubercolosi o vaccini contro la febbre gialla).
- Il medico potrebbe raccomandare di somministrarle un vaccino antinfluenzale stagionale.

- Il medico verificherà se lei ha bisogno di ricevere vaccini prima di iniziare il trattamento con Ocrevus. Eventuali vaccinazioni dovranno essere somministrate almeno 6 settimane prima di iniziare il trattamento con Ocrevus.

Bambini e adolescenti

Ocrevus non è raccomandato per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni d'età. Infatti non è stato studiato ancora in questa fascia d'età.

Altri medicinali e Ocrevus

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare informi il medico:

- se ha assunto in passato, sta assumendo o prevede di assumere **medicinali che influiscono sul sistema immunitario** – come chemioterapia, immunosoppressori o altri medicinali usati per trattare la SM. L'effetto di questi medicinali sul sistema immunitario, se somministrati con Ocrevus, può essere troppo forte. Il medico può decidere di posticipare il trattamento con Ocrevus o può chiederle di smettere di assumere questi medicinali prima di iniziare il trattamento con Ocrevus.
- se sta assumendo **medicinali per la pressione alta**. Infatti Ocrevus può comportare un abbassamento della pressione del sangue. Il medico può chiederle di smettere di prendere i medicinali per la pressione nelle 12 ore precedenti l'infusione di Ocrevus.

Se uno dei casi sopra elencati si riferisce a lei (o non è sicuro), parli con il medico prima che le venga somministrato Ocrevus.

Gravidanza

- Informi il medico prima che le venga somministrato Ocrevus se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza. Questo perché Ocrevus può attraversare la placenta e avere effetti sul bambino.
- Non usi Ocrevus se è in stato di gravidanza a meno che ne abbia prima parlato con il medico. Il medico valuterà i benefici del trattamento con Ocrevus e i possibili rischi per il suo bambino.
- Si rivolga al medico prima di vaccinare il suo bambino.

Contracezione per le donne

Se è in grado di avere figli (concepire), dovrà usare delle misure contraccettive:

- durante il trattamento con Ocrevus e
- per 12 mesi dopo l'ultima infusione di Ocrevus.

Allattamento

Non allatti al seno durante il trattamento con Ocrevus. Ocrevus può infatti passare nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non è noto se Ocrevus abbia un effetto sulla sua capacità di guidare o usare attrezzi o macchinari. Il medico le dirà se la sua SM può influire sulla sua capacità di guidare o usare strumenti e macchinari in modo sicuro.

Ocrevus contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di **sodio** (23 mg) per dose, pertanto è essenzialmente senza sodio.

3. Come viene somministrato Ocrevus

Ocrevus le verrà somministrato da un medico o un infermiere esperto nell'uso di questo trattamento, che la terrà sotto stretto controllo durante la somministrazione del medicinale, in modo da rilevare l'insorgenza di eventuali effetti indesiderati. Ocrevus le verrà sempre somministrato goccia a goccia (infusione endovenosa).

Medicinali che deve assumere prima di ricevere Ocrevus

Prima di ricevere Ocrevus riceverà altri medicinali per prevenire o ridurre possibili effetti indesiderati, come le reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafi 2 e 4 per informazioni sulle reazioni correlate all'infusione).

Prima di ogni infusione riceverà un corticosteroide e un antistaminico e può ricevere anche medicinali per abbassare la febbre.

Come viene somministrato Ocrevus

- Ocrevus verrà somministrato da un medico o da un infermiere. Le verrà somministrato mediante infusione in una vena (infusione endovenosa o infusione e.v.).
- Sarà tenuto sotto stretto controllo durante la somministrazione di Ocrevus e per almeno 1 ora dopo la somministrazione dell'infusione, in caso dovesse manifestare effetti indesiderati come reazioni all'infusione. Se dovesse manifestare una reazione correlata all'infusione, l'infusione può essere rallentata, sospesa temporaneamente o interrotta permanentemente in funzione della sua gravità (vedere paragrafi 2 e 4 per informazioni sulle reazioni correlate all'infusione).

In che dosi e con quale frequenza riceverà Ocrevus

Le sarà somministrata una dose totale di 600 mg di Ocrevus ogni 6 mesi.

- La prima dose da 600 mg di Ocrevus sarà somministrata in due infusioni separate (da 300 mg ciascuna), a distanza di 2 settimane l'una dall'altra. Ogni infusione durerà circa 2 ore e 30 minuti.
- Le successive dosi da 600 mg di Ocrevus saranno somministrate in una singola infusione. A seconda della velocità della successiva infusione, ogni infusione durerà circa 3 ore e 30 minuti o 2 ore.

Se salta un'infusione di Ocrevus

- Se salta un'infusione di Ocrevus, si accordi con il medico per riceverla il prima possibile. Non attenda fino alla successiva infusione programmata.
- Per ottenere il pieno beneficio da Ocrevus, è importante che riceva ogni infusione nel momento giusto.

Se interrompe il trattamento con Ocrevus

- È importante che prosegua il trattamento fintanto che lei e il medico riterrete che le sarà d'aiuto.
- Alcuni effetti indesiderati possono essere correlati ai bassi livelli di cellule B. Dopo aver interrotto il trattamento con Ocrevus, possono comunque manifestarsi effetti indesiderati fino a quando i livelli di cellule B non saranno rientrati nella norma. Le sue cellule B del sangue ritorneranno gradualmente a livelli normali. Ciò può richiedere da sei mesi e due anni e mezzo, o in rari casi fino a diversi anni.
- Prima di iniziare ad assumere qualsiasi altro medicinale, informi il medico della data dell'ultima infusione di Ocrevus.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Con Ocrevus sono stati riferiti i seguenti effetti indesiderati:

Reazioni correlate all'infusione

- Le reazioni correlate all'infusione sono l'effetto indesiderato più comune del trattamento con Ocrevus (molto comune: può interessare più di 1 persona su 10). Nella maggior parte dei casi tali reazioni hanno un'intensità lieve, ma possono verificarsi anche alcune reazioni gravi.
- **Informi subito il medico o l'infermiere se manifesta uno qualsiasi dei segni o sintomi di una reazione correlata all'infusione durante l'infusione o fino a 24 ore dopo l'infusione.** I sintomi includono i seguenti, ma non si tratta di un elenco completo:
 - prurito alla pelle
 - eruzione cutanea
 - orticaria
 - arrossamento della pelle
 - irritazione o dolore alla gola
 - respiro affannoso
 - rigonfiamento della gola
 - rossore
 - pressione del sangue bassa
 - febbre
 - senso di stanchezza
 - mal di testa
 - capogiri
 - malessere (nausea)
 - battito del cuore accelerato.
- Se dovesse manifestare una reazione correlata all'infusione, le saranno somministrati dei medicinali per trattarla e può essere necessario rallentare o interrompere l'infusione. Una volta che la reazione si sarà arrestata, l'infusione potrà proseguire. Se la reazione all'infusione comporterà una minaccia per la sua vita, il medico interromperà il trattamento con Ocrevus in modo permanente.

Infezioni

- Può sviluppare infezioni più facilmente con Ocrevus. Le seguenti infezioni sono state osservate in pazienti trattati con Ocrevus per la SM:
 - **Molto comune:** può interessare più di 1 persona su 10
 - infiammazione del tratto respiratorio superiore
 - influenza.
 - **Comune:** può interessare fino a 1 persona su 10
 - infezione dei seni nasali
 - bronchite (infiammazione dei bronchi)
 - infezioni da herpes (herpes labiale o herpes zoster)
 - infezione dello stomaco e dell'intestino (gastroenterite)
 - infezione delle vie respiratorie
 - infezione virale
 - infezione della pelle (cellulite).

Alcune di queste possono essere gravi.

- **Informi immediatamente il medico o l'infermiere se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi segni di infezione:**
 - febbre o brividi
 - tosse che non passa
 - herpes (per esempio sulle labbra, fuoco di Sant'Antonio e herpes genitale).

Altri effetti indesiderati

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- riduzione di specifiche proteine nel sangue (immunoglobuline) che aiutano a proteggere dalle infezioni

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- tosse
- un accumulo di muco denso nel naso, nella gola o nel torace
- bassi livelli di un tipo di globuli bianchi (neutropenia).

Non noti: non è noto con quale frequenza si verificano questi effetti indesiderati

- una riduzione dei globuli bianchi che può comparire tardivamente

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Appendice V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Ocrevus

Ocrevus sarà conservato dagli operatori sanitari presso l'ospedale o la clinica alle seguenti condizioni:

- Questo medicinale deve essere tenuto fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Questo medicinale non deve essere usato dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Questo medicinale deve essere conservato in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non deve essere congelato. I flaconcini devono essere conservati nella confezione esterna per proteggerli dalla luce.

Ocrevus deve essere diluito prima di esserle somministrato. La diluizione sarà eseguita da un operatore sanitario. Si raccomanda di utilizzare il prodotto immediatamente dopo la diluizione. Se non usato immediatamente, tempi e condizioni di conservazione prima dell'utilizzo sono responsabilità dell'operatore sanitario e non devono di norma superare le 24 ore a 2-8 °C e successivamente le 8 ore a temperatura ambiente.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ocrevus

- Il principio attivo è ocrelizumab. Ogni flaconcino contiene 300 mg di ocrelizumab in 10 mL, a una concentrazione di 30 mg/mL.
- Gli altri componenti sono sodio acetato triidrato, acido acetico glaciale, trealosio diidrato, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Ocrevus e contenuto della confezione

- Ocrevus è una soluzione di aspetto da limpido a leggermente opalescente, da incolore a marrone chiaro.
- È fornito come concentrato per soluzione per infusione.
- Questo medicinale è disponibile in confezioni contenenti 1 o 2 flaconcini (flaconcini di 10 mL di concentrato). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a <{MM/AAAA}>

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Per maggiori informazioni, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Posologia

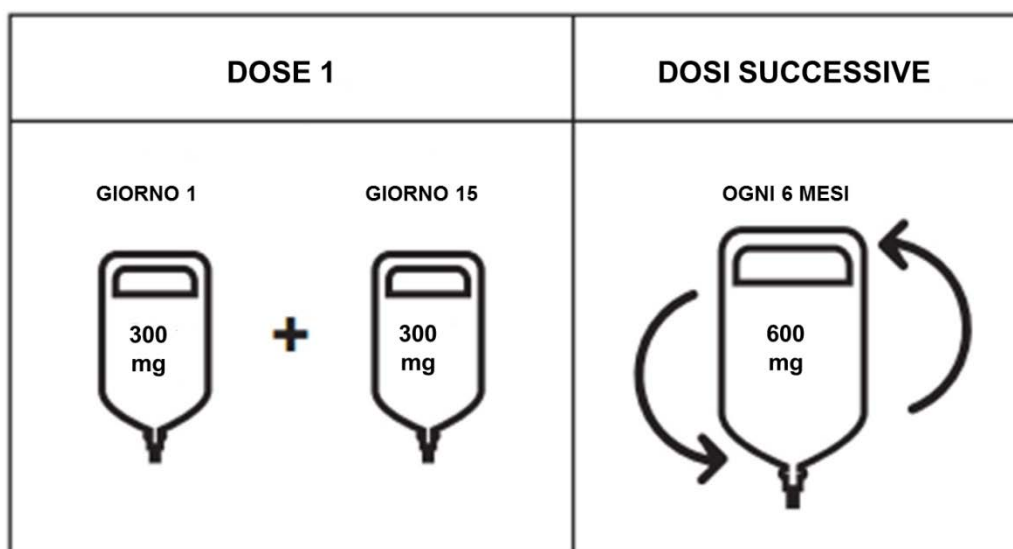
- Dose iniziale

La dose iniziale di 600 mg è somministrata in due infusioni endovenose distinte: la prima infusione da 300 mg è seguita 2 settimane più tardi da una seconda infusione da 300 mg.

- Dosi successive

Le dosi successive di Ocrevus vengono somministrate mediante singola infusione endovenosa da 600 mg ogni 6 mesi (Tabella 1). La prima dose successiva da 600 mg deve essere somministrata sei mesi dopo la prima infusione della dose iniziale. Si deve mantenere un intervallo minimo di 5 mesi tra le dosi di Ocrevus.

Figura 1. Posologia di Ocrevus



Gestione delle IRR prima dell'infusione

- Il trattamento con Ocrevus deve essere iniziato e supervisionato da un operatore sanitario esperto, in grado di accedere a idonee misure di supporto medico per gestire reazioni gravi, come le reazioni correlate all'infusione (IRR), le reazioni di ipersensibilità e/o le reazioni anafilattiche.

- Premedicazione per le IRR

Prima di ogni infusione di Ocrevus si devono somministrare le seguenti due premedicazioni allo scopo di ridurre la frequenza e la gravità delle IRR:

- 100 mg di metilprednisolone (o un equivalente) per via endovenosa circa 30 minuti prima di ciascuna infusione di Ocrevus;
- antistaminico circa 30-60 minuti prima di ciascuna infusione di Ocrevus.

Si può inoltre valutare l'opportunità di somministrare una premedicazione con un antipiretico (per es. paracetamolo) circa 30-60 minuti prima di ciascuna infusione di Ocrevus.

- Durante le infusioni di Ocrevus può manifestarsi, come sintomo di IRR, l'ipotensione. Pertanto, nelle 12 ore precedenti ciascuna infusione di Ocrevus e durante l'infusione stessa si deve valutare l'opportunità di sospendere i trattamenti antipertensivi. I pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca congestizia (New York Heart Association III e IV) non sono stati studiati.

Istruzioni per la diluizione

- Ocrevus deve essere preparato da un operatore sanitario con una tecnica asettica. Non agitare il flaconcino. Utilizzare un ago e una siringa sterili per preparare la soluzione per infusione diluita.
- Il prodotto è solo monouso.
- Ocrevus può contenere piccole particelle traslucide e/o riflettenti associate ad aumentata opalescenza. Non usare la soluzione se presenta alterazioni del colore o se contiene particelle estranee.
- Il medicinale Ocrevus deve essere diluito prima della somministrazione. Le soluzioni di Ocrevus per somministrazione endovenosa vengono preparate diluendo il farmaco in una sacca per infusione contenente soluzione isotonica di cloruro di sodio allo 0,9% (300 mg/250 mL o 600 mg/500 mL), fino a raggiungere una concentrazione finale del farmaco pari a circa 1,2 mg/mL.
- La soluzione per infusione diluita deve essere somministrata mediante un set per infusione con un filtro in linea da 0,2 o 0,22 micron.
- Prima di iniziare l'infusione endovenosa, il contenuto della sacca per infusione deve essere a temperatura ambiente, al fine di evitare una reazione all'infusione dovuta alla somministrazione della soluzione a temperature basse.

Modo di somministrazione

- Dopo diluizione, Ocrevus viene somministrato mediante infusione endovenosa attraverso una linea dedicata.
- Le infusioni di Ocrevus non devono essere somministrate mediante infusione rapida endovenosa o bolo endovenoso.

Tabella 1: posologia di Ocrevus

| | | Quantità di Ocrevus da somministrare: | Istruzioni per l'infusione |
|---|--|--|--|
| Dose iniziale (600 mg) suddivisa in 2 infusioni | Infusione 1 | 300 mg in 250 mL | <ul style="list-style-type: none"> • Iniziare l'infusione a una velocità di 30 mL/ora per 30 minuti • La velocità può essere aumentata con incrementi da 30 mL/ora ogni 30 minuti fino a un massimo di 180 mL/ora • Ogni infusione deve essere somministrata nell'arco di circa 2,5 ore |
| | Infusione 2 (2 settimane più tardi) | 300 mg in 250 mL | |
| Dosi successive (600 mg) Infusione singola Una volta ogni 6 mesi | Opzione 1 | 600 mg in 500 mL | <ul style="list-style-type: none"> • Iniziare l'infusione a una velocità di 40 mL/ora per 30 minuti • La velocità può essere aumentata con incrementi da 40 mL/ora ogni 30 minuti fino a un massimo di 200 mL/ora • Ogni infusione deve essere somministrata nell'arco di circa 3,5 ore |
| | Infusione di durata pari a circa 3,5 ore | | |
| | OPPURE | | |
| | Opzione 2 | 600 mg in 500 mL | <ul style="list-style-type: none"> • Iniziare l'infusione a una velocità di 100 mL/ora per i primi 15 minuti • Aumentare la velocità di infusione a 200 mL/ora per i successivi 15 minuti • Aumentare la velocità di infusione a 250 mL/ora per i successivi 30 minuti • Aumentare la velocità di infusione a 300 mL/ora per i restanti 60 minuti • Ogni infusione deve essere somministrata nell'arco di circa 2 ore |
| | Infusione di durata pari a circa 2 ore | | |

Gestione delle IRR durante e dopo l'infusione

I pazienti devono essere posti sotto osservazione durante l'infusione e per almeno un'ora dopo il completamento dell'infusione.

Durante l'infusione

- Modifiche dell'infusione in caso di IRR

In caso di IRR durante una qualsiasi infusione, consultare le seguenti indicazioni di modifica.

IRR potenzialmente letali

Se si osservano segni di una IRR potenzialmente letale o invalidante durante un'infusione, come ipersensibilità acuta o sindrome da distress respiratorio acuta, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e il paziente deve ricevere un trattamento appropriato. In questi pazienti Ocrevus deve essere sospeso in modo permanente (vedere paragrafo 4.3).

IRR grave

Se un paziente manifesta una IRR grave (per es. dispnea) o un insieme di sintomi che includono rossore, febbre e mal di gola, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e il paziente deve ricevere un trattamento sintomatico. L'infusione può essere ripresa soltanto dopo che tutti i sintomi si sono risolti. La velocità di infusione iniziale deve essere la metà della velocità di infusione utilizzata al momento dell'insorgenza della reazione. Per le successive nuove infusioni non è necessario attuare alcuna modifica dell'infusione, a meno che il paziente manifesti una IRR.

IRR da lievi a moderate

Se un paziente manifesta una IRR da lieve a moderata (per es. cefalea), la velocità di infusione deve essere ridotta e portata a metà della velocità utilizzata al momento dell'insorgenza dell'evento. Questa velocità ridotta deve essere mantenuta per almeno 30 minuti. Se tollerata, la velocità di infusione potrà essere aumentata in base alla velocità di infusione iniziale del paziente. Per le successive nuove infusioni non è necessario attuare alcuna modifica dell'infusione, a meno che il paziente manifesti una IRR.

- I pazienti che manifestano sintomi polmonari severi, come broncospasmo o riacutizzazione dell'asma, devono interrompere immediatamente e in via permanente l'infusione. Dopo aver somministrato il trattamento sintomatico, si deve monitorare il paziente fino alla risoluzione dei sintomi polmonari del paziente poiché un iniziale miglioramento dei sintomi clinici può essere seguito da un peggioramento.
- Può essere difficile distinguere i sintomi di ipersensibilità da quelli di una IRR. In caso di sospetta reazione di ipersensibilità durante l'infusione, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e in via definitiva.

Dopo l'infusione

- I pazienti trattati con Ocrevus devono essere posti sotto osservazione per almeno un'ora dopo il completamento dell'infusione per rilevare eventuali sintomi di una IRR.
- I medici devono avvisare i pazienti della possibilità che una IRR si verifichi nelle 24 ore successive all'infusione.

Periodo di validità

Flaconcino integro

24 mesi

Soluzione diluita per infusione endovenosa

- La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore alla temperatura di 2-8 °C e successivamente per 8 ore a temperatura ambiente.
- Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per l'infusione preparata deve essere utilizzata immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non si devono normalmente superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2-8 °C e successivamente per 8 ore a temperatura ambiente, a meno che la diluizione avvenga in condizioni asettiche controllate e validate.
- Qualora non fosse possibile effettuare l'infusione endovenosa il giorno stesso, la soluzione rimanente deve essere scartata.