

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ocrevus 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține ocrelizumab 300 mg în 10 ml, la o concentrație de 30 mg/ml. Concentrația finală a medicamentului după diluare este de aproximativ 1,2 mg/ml.

Ocrelizumab este un anticorp monoclonal umanizat, produs pe celule ovariene de hamster chinezesc, prin tehnologie ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Soluție limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la maro deschis.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Ocrevus este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu forme recurente de scleroză multiplă (SMR), cu boală activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice (vezi pct. 5.1).

Ocrevus este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă primar progresivă (SMPP), incipientă în ceea ce privește durata bolii și nivelul de dizabilitate și cu caracteristici imagistice ale activității inflamatorii (vezi pct. 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic specialist cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor neurologice, care are acces la suport medical adecvat pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse severe, cum sunt reacțiile asociate perfuziei grave (RAP).

#### Premedicația pentru reacțiile asociate perfuziei

Următoarele două medicamente trebuie administrate înaintea fiecărei perfuzii cu ocrelizumab, pentru a reduce frecvența și severitatea RAP (vezi pct. 4.4 pentru măsuri suplimentare de reducere a RAP):

- metilprednisolon (sau un echivalent) în doză de 100 mg, administrat intravenos cu aproximativ 30 minute înaintea fiecărei perfuzii;
- antihistaminic, cu aproximativ 30-60 minute înaintea fiecărei perfuzii;

În plus, poate fi luată în considerare administrarea ca premedicație și a unui antitermic (de exemplu, paracetamol), cu aproximativ 30-60 minute înaintea fiecărei perfuzii.

#### Doze

##### *Doza inițială*

Doza inițială de 600 mg se administrează sub forma a două perfuzii intravenoase separate; prima perfuzie cu doza de 300 mg, urmată după 2 săptămâni de a doua perfuzie cu doza de 300 mg (vezi Tabelul 1).

### *Dozele ulterioare*

Ulterior, dozele următoare de ocrelizumab se administrează sub forma unei singure perfuzii intravenoase, cu doza de 600 mg, la interval de 6 luni (vezi Tabelul 1). Prima doză ulterioară de 600 mg trebuie administrată la șase luni după prima perfuzie cu doza inițială.

Trebuie menținut un interval de minim 5 luni între administrarea dozelor de ocrelizumab.

### Modificări privind administrarea perfuziei în cazul RAP

#### *RAP care pun viața în pericol*

Perfuzia trebuie oprită imediat și pacientului trebuie să i se administreze tratamentul adecvat în cazul în care apar semne ale unei RAP care pune viața în pericol sau care provoacă dizabilitate, cum sunt hipersensibilitate acută sau sindromul de detresă respiratorie acută. Perfuzia trebuie oprită permanent la acești pacienți (vezi pct. 4.3).

#### *RAP severe*

Dacă un pacient prezintă o RAP severă (cum ar fi dispneea) sau un complex de simptome constând în eritem facial, febră și durere faringiană, perfuzia trebuie întreruptă imediat și pacientului trebuie să i se administreze tratament simptomatic. Perfuzia trebuie reluată numai după remiterea tuturor simptomelor. La momentul reluării, viteza inițială de perfuzare trebuie să fie redusă la jumătate din viteza de perfuzare de la momentul debutului reacției. Nu este necesară nicio modificare a modului de administrare a perfuziei pentru perfuziile ulterioare, cu excepția cazului în care pacientul prezintă o RAP.

#### *RAP ușoare până la moderate*

În cazul în care pacientul prezintă o RAP ușoară până la moderată (de exemplu, cefalee), viteza de perfuzare trebuie scăzută la jumătate din viteza de la debutul evenimentului. Această viteză de perfuzare trebuie menținută timp de cel puțin 30 minute. Dacă este tolerată, viteza de perfuzare poate fi apoi crescută ulterior, conform vitezei inițiale de perfuzare. Nu este necesară nicio modificare a modului de administrare a perfuziei pentru perfuziile ulterioare, cu excepția cazului în care pacientul prezintă o RAP.

### Modificări ale dozei în timpul tratamentului

Încetinirea vitezei de perfuzare și întreruperea administrării dozei, exemplificate mai sus (în cazurile de RAP ușoare/moderate și severe) vor avea ca rezultat modificarea vitezei de perfuzare și creșterea duratei totale a perfuzării, dar nu și doza totală administrată. Nu se recomandă scăderi ale dozei.

### Administrarea cu întârziere sau omiterea dozelor

În cazul în care se omite o perfuzie, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil; nu se așteaptă până la următoarea doză planificată. Pentru tratament trebuie menținut un interval de 6 luni (limita minimă este de 5 luni) între administrarea dozelor (vezi Tabelul 1).

### Grupe speciale de pacienți

#### *Adulți cu vârsta peste 55 de ani și pacienți vârstnici*

Pe baza datelor limitate disponibile (vezi pct. 5.1 și pct. 5.2) nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu vârsta peste 55 de ani. Pacienții înrolați în studiile clinice aflate în desfășurare vor fi tratați în continuare cu ocrelizumab în doză de 600 mg, la interval de șase luni, după ce depășesc vârsta de 55 de ani.

### *Insuficiență renală*

Siguranța și eficacitatea ocrelizumab la pacienții cu insuficiență renală nu au fost studiate oficial. Au fost incluși în studii clinice pacienți cu insuficiență renală ușoară. Nu există experiență la pacienți cu insuficiență renală moderată și severă. Ocrelizumab este un anticorp monoclonal care se elimină prin catabolism (de exemplu, prin descompunere în peptide și aminoacizi), așadar nu este așteptat ca la pacienții cu insuficiență renală să fie necesară o ajustare a dozei (vezi pct. 5.2).

### *Insuficiență hepatică*

Siguranța și eficacitatea ocrelizumab la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost studiate oficial. Au fost incluși în studii clinice pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Nu există experiență la pacienți cu insuficiență hepatică moderată și severă. Ocrelizumab este un anticorp monoclonal care se elimină prin catabolism (și nu prin excreție hepatică), așadar nu este de așteptat ca la pacienții cu insuficiență hepatică să fie necesară ajustare a dozei (vezi pct. 5.2).

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea ocrelizumab la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

După diluare, tratamentul se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă, folosind o linie de perfuzie destinată doar acestui medicament. Perfuzia nu trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus.

Dacă pacienții nu au avut o reacție asociată perfuziei gravă (RAP) în cursul niciunei perfuzii cu ocrelizumab utilizate anterior, dozele ulterioare pot fi administrate sub forma unei perfuzii cu durată mai redusă (2 ore) (Tabelul 1, Opțiunea 2).

**Tabelul 1: Doze și planificarea administrării**

		<b>Cantitatea de ocrelizumab de administrat</b>	<b>Instrucțiuni privind administrarea perfuziei</b>
<b>Doza inițială (600 mg)</b> divizată în 2 perfuzii	Perfuzia 1	300 mg în 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perfuzarea se începe cu o viteză de 30 ml/oră, timp de 30 minute</li> <li>• Viteza poate fi crescută cu câte 30 ml/oră, la interval de 30 minute, până la maxim 180 ml/oră</li> <li>• Fiecare perfuzie trebuie administrată în decurs de aproximativ 2,5 ore</li> </ul>
	Perfuzia 2 (2 săptămâni mai târziu)	300 mg în 250 ml	
<b>Dozele ulterioare (600 mg)</b> o singură perfuzie o dată la 6 luni	Opțiunea 1  Perfuzie cu o durată de aproximativ 3,5 ore	600 mg în 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perfuzarea se începe cu o viteză de 40 ml/oră, timp de 30 minute</li> <li>• Viteza poate fi crescută cu câte 40 ml/oră, la interval de 30 minute, până la maxim 200 ml/oră</li> <li>• Fiecare perfuzie trebuie administrată în decurs de aproximativ 3,5 ore</li> </ul>
	SAU		
	Opțiunea 2  Perfuzie cu o durată de aproximativ 2 ore	600 mg în 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perfuzarea se începe cu o viteză de 100 ml/oră pentru primele 15 minute</li> <li>• Creșteți viteza perfuziei la 200 ml/oră pentru următoarele 15 minute</li> <li>• Creșteți viteza perfuziei la 250 ml/oră pentru următoarele 30 minute</li> <li>• Creșteți viteza perfuziei la 300 ml/oră pentru cele 60 minute rămase</li> <li>• Fiecare perfuzie trebuie administrată în decurs de aproximativ 2 ore</li> </ul>

Soluțiile pentru perfuzie intravenoasă sunt preparate prin diluarea concentratului într-o pungă de perfuzie conținând soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), până la concentrația finală de ocrelizumab de aproximativ 1,2 mg/ml.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Pacienții trebuie supravegheați pe durata administrării perfuziei și timp de cel puțin o oră după terminarea perfuziei (vezi pct. 4.4).

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Infecție activă curentă (vezi pct. 4.4).
- Pacienți cu status imunocompromis severă (vezi pct. 4.4).
- Malignități active cunoscute (vezi pct. 4.4).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Reacții asociate perfuziei (RAP)

Administrarea Ocrelizumab este asociată cu RAP, care pot fi corelate cu eliberarea de citokine și/sau alți mediatori chimici.

Simptomele RAP pot apărea pe durata administrării oricăreia dintre perfuzii cu ocrelizumab, dar au fost mai frecvent raportate pe durata primei perfuzii. RAP pot să apară în primele 24 ore de la administrarea perfuziei (vezi pct. 4.8). Aceste reacții se pot prezenta sub formă de prurit, erupții cutanate, urticarie, eritem, iritație faringiană, durere orofaringiană, dispnee, edem faringian sau laringian, eritem facial, hipotensiune arterială, febră, fatigabilitate, cefalee, amețeli, greață, tahicardie și anafilaxie.

*Înainte de administrarea perfuziei:*

#### Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse

Trebuie să fie disponibile resurse adecvate pentru abordarea terapeutică a reacțiilor severe cum sunt RAP grave, reacții de hipersensibilitate și/sau reacții anafilactice.

#### Hipotensiunea arterială

Ca simptom al RAP, hipotensiunea arterială poate apărea pe durata administrării perfuziei. Prin urmare, întreruperea temporară a tratamentului antihipertensiv trebuie luată în considerare cu 12 ore înainte și pe durata administrării fiecărei perfuzii. Nu au fost incluși în studii pacienți cu antecedente de insuficiență cardiacă congestivă (clasele III și IV New York Heart Association).

#### Premedicație

Pacienților trebuie să li se administreze premedicație pentru a reduce frecvența și severitatea RAP (vezi pct. 4.2).

#### *Pe durata administrării perfuziei*

La pacienții care prezintă simptome pulmonare severe, cum sunt bronhospasm sau acutizare a astmului bronșic, trebuie luate următoarele măsuri:

- întreruperea imediată și permanentă a perfuziei
- administrarea de tratament simptomatic

- monitorizarea pacientului până la remiterea simptomelor pulmonare, deoarece ameliorarea inițială a simptomelor poate fi urmată de deteriorare.

Hipersensibilitatea poate fi dificil de diferențiat de o RAP în ceea ce privește simptomele. Dacă se suspectează o reacție de hipersensibilitate pe durata administrării perfuziei, perfuzia trebuie oprită imediat și permanent (vezi mai jos „Reacții de hipersensibilitate”).

#### *După administrarea perfuziei:*

Pacienții trebuie supravegheați pentru orice simptom de RAP timp de cel puțin o oră după terminarea perfuziei.

Medicii trebuie să avertizeze pacienții cu privire la faptul că o RAP poate apărea în interval de 24 ore de la perfuzie.

Pentru recomandări privind ajustarea perfuziei la pacienții care prezintă simptome de RAP, vezi pct. 4.2.

#### Reacții de hipersensibilitate

De asemenea, poate apărea o reacție de hipersensibilitate (reacție alergică acută la medicament). Simptomele RAP pot fi imposibil de diferențiat din punct de vedere clinic de reacțiile acute de hipersensibilitate de tip I (mediate de IgE).

O reacție de hipersensibilitate poate să apară pe durata administrării oricăreia dintre perfuzii, cu toate că, de obicei, nu apare în timpul primei perfuzii. La perfuziile ulterioare, apariția unor simptome mai severe decât cele prezentate anterior sau apariția unor simptome severe noi, trebuie să ridice imediat suspiciunea unei posibile reacții de hipersensibilitate. Pacienții cu hipersensibilitate mediată de IgE cunoscută la ocrelizumab, nu trebuie tratați cu acest medicament (vezi pct. 4.3).

#### Infecții

Administrarea de ocrelizumab trebuie amânată la pacienții cu infecție activă, până la rezolvarea infecției.

Înainte de administrare se recomandă verificarea statusului imunitar al pacientului, deoarece pacienții cu sistem imun sever compromis (de exemplu, cu limfopenie, neutropenie, hipogamaglobulinemie) nu trebuie tratați (vezi pct. 4.3 și 4.8)

Proporția totală a pacienților care au prezentat infecții severe a fost similară cu cea înregistrată în cazul medicamentelor comparatoare (vezi pct.4.8). Frecvența infecțiilor de grad 4 (care pun în pericol viața) și de grad 5 (letale) a fost scăzută în toate grupurile de tratament, însă la pacienții cu SMPP a fost mai mare în cazul administrării ocrelizumabs, comparativ cu administrarea de placebo, pentru infecțiile care pun în pericol viața (1,6%, comparativ cu 0,4%) și pentru infecțiile letale (0,6%, comparativ cu 0%). Toate infecțiile care pun în pericol viața au fost rezolvate, fără ca tratamentul cu ocrelizumab să fie întrerupt.

Pacienții cu SMPP care prezintă dificultăți de deglutiție au un risc crescut de pneumonie de aspirație. Tratamentul cu ocrelizumab poate amplifica și mai mult riscul de pneumonie severă la această categorie de pacienți. Medicii trebuie să ia măsuri terapeutice imediate în cazul pacienților diagnosticați cu pneumonie.

#### *Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)*

La pacienții tratați cu alți anticorpi anti-CD20, inclusiv ocrelizumab, a fost observată foarte rar infecția cu virusul John Cunningham (JCV), care declanșează LMP și, de cele mai multe ori fiind asociată cu factori de risc (de exemplu populația de pacienți cu limfopenie, vârsta înaintată, politerapie cu imunosupresoare).

Medicii trebuie să fie atenți la semnele și simptomele incipiente de LMP, care pot include orice nouă manifestare de debut sau agravare a semnelor sau simptomelor neurologice, deoarece acestea pot fi asemănătoare cu cele de SM.

Dacă se suspectează LMP, tratamentul cu ocrelizumab trebuie întrerupt temporar. Trebuie luată în considerare evaluarea, incluzând investigația imagistică prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) preferabil cu substanță de contrast (și folosind ca referință investigația RMN anterioară tratamentului), teste de confirmare pentru acidul dezoxiribonucleic (ADN) al JCV în lichidul cefalorahidian (LCR) și evaluări neurologice repetate. Dacă se confirmă LMP, tratamentul trebuie oprit definitiv.

### *Reactivare a hepatitei B*

Reactivarea virusului hepatitic B (VHB), ducând în unele cazuri la hepatită fulminantă, insuficiență hepatică și deces, a fost raportată la pacienți tratați cu anticorpi anti-CD20.

Testarea VHB trebuie efectuată la toți pacienții, conform ghidurilor locale, înainte de inițierea tratamentului. Pacienții cu infecție activă cu VHB (de exemplu o infecție activă, confirmată prin rezultate pozitive ale AgHBs și anticorpilor anti-HB) nu trebuie tratați cu ocrelizumab (vezi pct. 4.3). Pacienții cu serologie pozitivă (de exemplu negativi pentru AgHBs și pozitivi pentru anticorpul central HB (anticorp anti HBcAb+), purtătorii de VHB (pozitivi pentru antigenul de suprafață, Ag HBs+) trebuie să fie consultați de specialiști hepatologi, înainte de începerea tratamentului și trebuie monitorizați, iar conduita terapeutică trebuie să fie în conformitate cu standardele medicale locale pentru prevenirea reactivării hepatitei B.

### *Neutropenie tardivă*

Au fost raportate cazuri de neutropenie tardivă la cel puțin 4 săptămâni după cea mai recentă perfuzie cu ocrelizumab (vezi pct. 4.8). Deși unele cazuri au fost de gradul 3 sau 4, majoritatea cazurilor au fost de gradul 1 sau 2. La pacienții cu semne și simptome de infecție, se recomandă evaluarea neutrofilelor din sânge.

### Afecțiuni maligne

În studiile clinice, s-a înregistrat un număr mai mare de cazuri de afecțiuni maligne (inclusiv neoplasm mamar) la pacienții tratați cu ocrelizumab, comparativ cu grupurile de control. Incidența a fost în concordanță cu rata generală preconizată pentru o populație cu SM. Pacienții cu afecțiuni maligne cunoscute nu trebuie tratați cu ocrelizumab (vezi pct. 4.3). La pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru afecțiuni maligne și la pacienții care sunt monitorizați în mod activ pentru recurența unei afecțiuni maligne trebuie evaluat în mod individual raportul risc-beneficiu. Pacienții trebuie să efectueze testele standard pentru depistarea neoplasmului mamar, conform ghidurilor locale.

În perioada controlată a studiilor clinice, incidența cazurilor de neoplasm cutanat, de alt tip decât melanomul, a fost scăzută și nu au existat diferențe între grupurile de tratament. Între anii 3 și 4 de tratament a fost observată o creștere a incidenței cazurilor de carcinom bazocelular, care nu a mai fost înregistrată în anii următori. Incidența a fost în limitele ratei generale preconizate pentru o populație cu SM.

### Tratamentul pacienților cu sistem imun sever compromis

Pacienții cu sistem imun sever compromis trebuie tratați numai după remediarea imunodepresiei (vezi pct. 4.3).

În alte boli autoimune, utilizarea ocrelizumab concomitent cu imunosupresoare (de exemplu, administrare cronică de corticosteroizi, medicamente antireumatice biologice și medicamente non-biologice modificatoare ale bolii [DMARDS], micofenolat de mofetil, ciclofosamidă, azatioprină) au dus la o incidență crescută a infecțiilor grave, incluzând infecții cu germeni oportuniști. Infecțiile au inclus, fără a se limita la: pneumonie atipică, pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie cu



virusul varicelo-zosterian, tuberculoză, histoplasmoză. În cazuri rare, unele dintre aceste infecții au fost letale. O analiză exploratorie a identificat următorii factori asociați cu riscul pentru infecții grave: doze de ocrelizumab mai mari decât cele recomandate în SM, alte comorbidități și utilizarea cronică de medicamente imunosupresoare/corticosteroizi.

Nu se recomandă utilizarea altor medicamente imunosupresoare concomitent cu tratamentul cu ocrelizumab, cu excepția corticosteroizilor administrați pentru tratamentul simptomatic al recăderilor. Datele din practica clinică cu privire la o posibilă corelație între utilizarea concomitentă a corticosteroizilor pentru tratamentul simptomatic al recăderilor și riscul crescut de infecții sunt limitate. În studiile pivot cu ocrelizumab în indicația SM, administrarea de corticosteroizi pentru tratamentul recăderilor nu s-a asociat cu un risc crescut de infecții grave.

Trebuie luată în considerare posibilitatea suprapunerii efectelor farmacodinamice atunci când se inițiază tratamentul cu ocrelizumab după o terapie imunosupresoare sau atunci când se inițiază o terapie imunosupresoare după tratamentul cu ocrelizumab (vezi pct. 5.1). Se recomandă prudență în prescrierea ocrelizumab, luând în considerare efectele farmacodinamice ale altor terapii modificatoare ale bolii pentru SM.

### Vaccinări

Nu a fost studiată siguranța imunizării cu vaccinuri cu virusuri vii sau cu virusuri vii atenuate după tratament și nu se recomandă administrarea de vaccinuri cu virusuri vii sau cu virusuri vii atenuate în timpul tratamentului și până la repleția limfocitelor B. În studiile clinice, timpul median până la repleția limfocitelor B a fost de 72 săptămâni (vezi pct. 5.1).

În cadrul unui studiu randomizat deschis, pacienții cu SMR au putut dezvolta răspunsuri imune mediate umoral, deși reduse, la anatoxina tetanică, vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent cu sau fără vaccin de rapel, neoantigenul *Keyhole Limpet Hemocyanin* și vaccinurile împotriva gripei sezoniere (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Se recomandă ca pacienții tratați cu ocrelizumab să fie vaccinați cu vaccinuri împotriva gripei sezoniere care conțin virusuri inactivate.

Medicii trebuie să evalueze statusul imunitar al pacienților, în cazul cărora se ia în considerare tratamentul cu ocrelizumab. Pacienții care necesită vaccinare trebuie să finalizeze imunizarea cu cel puțin 6 săptămâni înainte de inițierea tratamentului.

*Expunerea in utero la ocrelizumab și imunizarea nou-născuților și sugarii cu vaccinuri cu virusuri vii sau cu virusuri vii atenuate*

Din cauza posibilei depleții a limfocitelor B la sugarii ale căror mame au fost expuse la ocrelizumab în timpul sarcinii, se recomandă ca imunizarea cu vaccinuri cu virusuri vii sau vii atenuate să fie amânată, până când nivelurile limfocitelor-B revin la normal; din acest motiv, se recomandă măsurarea nivelurilor limfocitelor B CD19-pozitive, la nou-născuți și sugari, înainte de vaccinare.

Este recomandat ca toate celelalte imunizări, în afara celor cu vaccinuri cu virus viu sau viu atenuat, să respecte schema de imunizare de pe plan local și să se aibă în vedere măsurarea titrurilor de anticorpi induse de vaccin pentru a verifica dacă a apărut răspunsul imun protector, deoarece este posibil ca eficacitatea vaccinului să fie diminuată.

Siguranța și momentul oportun pentru vaccinare trebuie discutate cu medicul pediatru al sugarului (vezi pct. 4.6)

### Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile, deoarece nu se preconizează interacțiuni pe calea enzimelor citocromului P450, altor enzime implicate în metabolism sau transportorilor.

##### Vaccinări

Nu a fost studiată siguranța imunizării cu vaccinuri cu virusuri vii sau cu virusuri vii atenuate după tratamentul cu ocrelizumab.

Există date disponibile cu privire la efectele imunizării cu anatoxină tetanică, cu vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent, neoantigenul *Keyhole Limpet Hemocyanin* și vaccinurile împotriva gripei sezoniere la pacienții tratați cu ocrelizumab (vezi pct. 4.4 și 5.1).

După o perioadă de tratament mai mare de 2 ani, proporția pacienților cu titruri pozitive de anticorpi împotriva *S. Pneumoniae*, oreionului, rubeolei și varicelei a fost, în general, similară cu proporția dinaintea de începerea tratamentului.

##### Imunosupresoare

Nu se recomandă utilizarea altor imunosupresoare concomitent cu ocrelizumab, cu excepția corticosteroizilor pentru tratamentul simptomatic al recăderilor (vezi pct. 4.4).

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive în timpul tratamentului cu ocrelizumab și încă 12 luni după administrarea ultimei perfuzii de ocrelizumab.

##### Sarcina

Există date limitate privind utilizarea ocrelizumab la femeile gravide. Ocrelizumab este o imunoglobulină G (IgG). Se cunoaște faptul că IgG traversează bariera placentară. Trebuie luată în considerare amânarea vaccinării cu vaccinuri cu virusuri vii sau vii atenuate la nou-născuții și sugarii expuși *in utero*, ale căror mame au fost tratate cu ocrelizumab. Nu au fost colectate date referitoare la numărul limfocitelor B la nou-născuții și sugarii expuși la ocrelizumab și nu se cunoaște durata posibilă a depleției limfocitelor B la nou-născuții și sugari (vezi pct. 4.4).

Scăderea tranzitorie a limfocitelor B periferice și limfocitopenia au fost raportate la nou-născuții ale căror mame au fost expuse la alți anticorpi anti-CD20 în timpul sarcinii.

Studiile la animale (toxicitate embrio-fetală) nu evidențiază efecte teratogene. Cu toate acestea, a fost detectată depleția limfocitelor B *in utero*. Efectele toxice asupra funcției de reproducere au fost observate în studii de dezvoltare pre- și post-natală (vezi pct. 5.3).

Tratamentul cu ocrelizumab trebuie evitat pe durata sarcinii, cu excepția cazului în care potențialul beneficiu pentru mamă depășește riscul potențial la făt.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ocrelizumab/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. La animale, datele farmacodinamice/toxicologice au evidențiat excreția ocrelizumab în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți și sugari. Femeile trebuie sfătuite să întrerupă alăptarea pe durata tratamentului .

## Fertilitatea

Pe baza studiilor de fertilitate efectuate la maimuțe cynomolgus masculi și femele, datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Ocrevus are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai importante și frecvente reacții adverse raportate au fost RAP (34,3% în SMR și, respectiv 40,1% în SMPP) și infecțiile (58,5% în SMR și, respectiv 72,2% în SMPP) (vezi pct. 4.4).

#### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice și derivate din raportările spontane sunt listate mai jos în Tabelul 2. Reacțiile adverse sunt listate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de categoria de frecvență. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței.

**Tabelul 2 Reacții adverse**

<b>Clasificarea MedDRA Aparate, sisteme și organe (ASO)</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Infecții și infestări</b>	Infecții ale tractului respirator superior, rinofaringită, gripă	Sinuzită, bronșită, herpes bucal, gastroenterită, infecții ale tractului respirator, infecții virale, herpes zoster, conjunctivită, celulită	
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		Neutropenie	Neutropenie cu debut tardiv <sup>2</sup>
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		Tuse, coriză	
<b>Investigații diagnostice</b>	Titru scăzut de imunoglobulină M în sânge	Titru scăzut de imunoglobulină G în sânge	
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>	Reacții asociate perfuziei <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> Vezi descrierea reacțiilor adverse selectate.

<sup>2</sup> Observate în perioada după punerea pe piață - frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Reacții asociate perfuziei*

În studiile clinice pentru SMR și SMPP, simptomele asociate cu RAP au inclus, dar nu au fost limitate la: prurit, erupții cutanate, urticarie, eritem, eritem facial, hipotensiune arterială, febră, fatigabilitate, cefalee, amețeli, iritație faringiană, durere orofaringiană, dispnee, edem faringian sau laringian, greață, tahicardie. Nu au existat cazuri de RAP letale în studiile clinice controlate. În plus, simptome ale RAP, în perioada după punerea pe piață, au inclus anafilaxie.

În studiile clinice controlate activ (SMR), RAP a fost cea mai frecventă reacție adversă la pacienții tratați în grupul de tratament cu ocrelizumab, cu o incidență generală de 34,3%, comparativ cu o incidență de 9,9% în grupul de tratament cu interferon beta-1a (perfuzie placebo). Incidența RAP a atins cele mai mari valori pe parcursul administrării Dozei 1, perfuziei 1 (27,5%) și a scăzut în timp la <10% în cazul administrării Dozei 4. Majoritatea RAP, în ambele grupuri de tratament, a fost de intensitate ușoară până la moderată. În total, dintre pacienții tratați cu ocrelizumab, 21,7% au prezentat RAP ușoare, 10,1% au prezentat RAP moderate, 2,4% au prezentat RAP severe și 0,1% au prezentat RAP care au pus viața în pericol.

În studiul clinic controlat cu placebo (SMPP), RAP a fost cea mai frecventă reacție adversă la pacienții tratați în grupul de tratament cu ocrelizumab, cu o incidență generală de 40,1%, comparativ cu o incidență de 25,5% în grupul în care s-a administrat placebo. Incidența RAP a atins cele mai mari valori pe parcursul administrării Dozei 1, perfuziei 1 (27,4%) și a scăzut la administrarea dozelor ulterioare până la valori <10% în cazul administrării Dozei 4. O proporție mai mare de pacienți din fiecare grup a prezentat RAP la prima perfuzie a fiecărei doze, comparativ cu a doua perfuzie a acelei doze. Majoritatea RAP a fost de intensitate ușoară până la moderată. În total, dintre pacienții tratați cu ocrelizumab, 26,7% au prezentat RAP ușoare, 11,9% au prezentat RAP moderate, iar 1,4% au prezentat RAP severe. Nu au existat RAP care să pună viața în pericol. Vezi pct. 4.4.

#### *Perfuzie alternativă cu durată mai scurtă pentru doze ulterioare*

În cadrul unui studiu (Substudiu MA30143 privind Perfuzia cu Durată mai Scurtă) menit să caracterizeze profilul de siguranță al perfuziilor cu ocrelizumab cu durată mai scurtă (2 ore) la pacienții cu Scleroză Multiplă Recurent-Remisivă, incidența, intensitatea și tipurile de simptome ale RAP au fost compatibile cu cele ale perfuziilor administrate pe parcursul a 3,5 ore (vezi pct. 5.1). Numărul total de intervenții necesare a fost scăzut în ambele grupuri de perfuzie, cu toate acestea, au fost necesare mai multe intervenții (încetinirea sau întreruperile temporare) pentru a gestiona RAP în grupul cu administrare mai scurtă a perfuziei (2 ore), comparativ cu grupul cu administrare a perfuzie de 3,5 ore (respectiv 8,7% comparativ cu 4,8%).

#### *Infecții*

În studiile clinice controlate activ în SMR, infecțiile au survenit la 58,5% dintre pacienții tratați cu ocrelizumab, comparativ cu 52,5% dintre pacienții la care s-a administrat interferon beta-1a. Infecțiile grave au survenit la 1,3% dintre pacienții tratați cu ocrelizumab, comparativ cu 2,9% dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a. În studiul controlat cu placebo în SMPP, infecțiile au survenit la 72,2% dintre pacienții tratați cu ocrelizumab, comparativ cu 69,9% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Infecțiile grave au survenit la 6,2% dintre pacienții tratați cu ocrelizumab, comparativ cu 6,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. În ambele studii pentru indicațiile SMR și SMPP, toți pacienții au trecut la administrarea de ocrelizumab pe perioada fazei deschise. S-a observat o creștere a incidenței infecțiilor severe în SMR între anii 2 și 3 de tratament, însă nu și în anii ulteriori. În SMPP nu a fost observată nicio creștere.

#### *Infecțiile tractului respirator*

Incidența infecțiilor tractului respirator a fost mai mare la pacienții tratați cu ocrelizumab, comparativ cu pacienții la care s-au administrat interferon beta-1a și placebo.

În studiile clinice în SMR, 39,9% dintre pacienții tratați cu ocrelizumab și 33,2% dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a au prezentat o infecție a tractului respirator superior, iar 7,5% dintre pacienții tratați cu ocrelizumab și 5,2% dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a au prezentat o infecție a tractului respirator inferior.

În studiul clinic în SMPP, 48,8% dintre pacienții tratați cu ocrelizumab și 42,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au avut o infecție a tractului respirator superior, iar 9,9% dintre pacienții tratați cu ocrelizumab și 9,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au avut o infecție a tractului respirator inferior.

Infecțiile tractului respirator raportate la pacienții tratați cu ocrelizumab au fost predominant de intensitate ușoară până la moderată (80-90%).

#### *Herpes*

În studiile clinice controlate activ (SMR), infecțiile herpetice au fost raportate mai frecvent la pacienții tratați cu ocrelizumab, decât la pacienții tratați cu interferon beta-1a, acestea incluzând herpes zoster (2,1%, versus 1,0%), herpes simplex (0,7%, versus 0,1%), herpes bucal (3,0%, versus 2,2%), herpes genital (0,1%, versus 0%) și infecție cu virus herpetic (0,1%, versus 0%). Toate infecțiile au fost de

intensitate moderată până la severă, cu excepția unui eveniment de grad 3, iar pacienții s-au recuperat cu tratament standard.

În studiul clinic controlat cu placebo (SMPP), s-a observat o proporție mai mare de pacienți cu herpes bucal (2,7%, versus 0,8%) în brațul de tratament cu ocrelizumab.

#### *Valori anormale ale testelor de laborator*

##### Imunoglobuline

Tratamentul cu ocrelizumab a determinat o reducere a titrului imunoglobulinelor totale pe parcursul perioadelor controlate ale studiilor, în special prin reducerea titrului IgM. Datele din studiile clinice au arătat că există o corelație între reducerea titrurilor IgG (și mai puțin pentru IgM sau IgA) și infecțiile grave.

##### Limfocite

În SMR a fost observată o scădere a numărului de limfocite  $< \text{LIVN}$  la 20,7% dintre pacienții tratați cu ocrelizumab, comparativ cu 32,6% dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a. În SMPP s-a observat o scădere a numărului de limfocite  $< \text{LIVN}$  la 26,3% dintre pacienții tratați cu ocrelizumab, față de 11,7% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Majoritatea acestor scăderi raportate la pacienții tratați cu ocrelizumab au avut severitate de grad 1 ( $< \text{LIVN} - 800 \text{ celule/mm}^3$ ) și 2 (între 500 și 800 celule/mm<sup>3</sup>). Aproximativ 1% dintre pacienții din grupul de tratament cu ocrelizumab a prezentat limfopenie de grad 3 (între 200 și 500 celule/mm<sup>3</sup>). Limfopenia de grad 4 ( $< 200 \text{ celule/mm}^3$ ) nu a fost raportată la niciunul dintre pacienții.

La pacienții tratați cu ocrelizumab a fost observată o creștere a incidenței de infecții grave pe parcursul episoadelor de scădere confirmată a numărului total de limfocite. Numărul de pacienți cu infecții grave a fost prea redus pentru a permite formularea unor concluzii definitive.

##### Neutrofile

În perioada de tratament activ controlat (SMR), o scădere a numărului de neutrofile  $< \text{LIVN}$  a fost observată la 14,7% dintre pacienții tratați cu ocrelizumab, comparativ cu 40,9% dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a. În studiul clinic controlat cu placebo (SMPP), proporția de pacienți tratați cu ocrelizumab care au prezentat o reducere a numărului de neutrofile a fost mai mare (12,9%), decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo (10,0%); dintre aceștia, o proporție mai mare de pacienți (4,3%) din grupul tratat cu ocrelizumab a prezentat neutropenie de grad 2 sau superior ca severitate comparativ cu 1,3% dintre pacienții la care s-a administrat placebo; aproximativ 1% dintre pacienții din grupul de tratament cu ocrelizumab au prezentat neutropenie de grad 4, comparativ cu 0% în grupul la care s-a administrat placebo.

Majoritatea neutropeniilor au fost tranzitorii (observate o singură dată, la un anumit pacient tratat cu ocrelizumab) și au fost definite ca având severitate de grad 1 (între  $< \text{LIVN}$  și 1500 celule/mm<sup>3</sup>) și 2 (între 1000 și 1500 celule/mm<sup>3</sup>). În general, aproximativ 1% dintre pacienții din grupul tratat cu ocrelizumab au avut neutropenie de grad 3 sau 4. Un pacient cu neutropenie de grad 3 (între 500 și 1000 celule/mm<sup>3</sup>) și un pacient cu neutropenie de grad 4 ( $< 500 \text{ celule/mm}^3$ ) au necesitat tratament specific cu factor de stimulare a coloniilor granulocitare și au continuat tratamentul cu ocrelizumab după încheierea episodului. Neutropenia poate apărea la câteva luni de la administrarea ocrelizumab (vezi pct. 4.4).

##### *Alte reacții*

Un pacient căruia i s-a administrat o doză de ocrelizumab 2000 mg a decedat prin sindrom de răspuns inflamator sistemic (SIRS) de etiologie necunoscută, diagnosticat după un examen imagistic prin

rezonanță magnetică nucleară (RMN) efectuat la 12 săptămâni de la ultima perfuzie; este posibil ca la SIRS să fi contribuit o reacție anafilactoidă la gadoliniu, substanța de contrast utilizată pentru RMN.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

#### **4.9 Supradozaj**

În studiile clinice, experiența cu doze mai mari decât doza aprobată pentru administrare intravenoasă a ocrelizumab este limitată. Cea mai mare doză testată până în prezent la pacienții cu SM este de 2000 mg, administrată sub forma a două perfuzii intravenoase a câte 1000 mg, la interval de 2 săptămâni (studiul de fază II de stabilire a dozei în SMRR). Reacțiile adverse au fost în concordanță cu profilul de siguranță a ocrelizumab din studiile clinice pilot.

În cazul unui supradozaj, nu există un antidot specific; se întrerupe imediat perfuzia și se monitorizează pacientul pentru apariția RAP (vezi pct. 4.4).

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA36

#### Mecanism de acțiune

Ocrelizumab este un anticorp monoclonal umanizat recombinant care acționează selectiv asupra limfocitelor B care exprimă CD20.

CD20 este un antigen de suprafață celulară care se găsește pe limfocitele-B precursoră, limfocitele-B mature și de memorie, dar nu este exprimat de celulele stem limfoide și plasmocite.

Mecanismele exacte prin care ocrelizumab își exercită efectele terapeutice clinice în SM nu sunt pe deplin elucidate, dar se presupune că implică imunomodulare prin reducerea numărului și funcției limfocitelor-B care exprimă CD20. După legarea la suprafața celulei, ocrelizumab elimină selectiv limfocitele-B care exprimă CD20 prin fagocitoză celulară dependentă de anticorpi (ADCP - *antibody-dependent cellular phagocytosis*), citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi (ADCC - *antibody-dependent cellular cytotoxicity*), citotoxicitate dependentă de complement (CDC) și apoptoză. Capacitatea de repleție a limfocitelor B și imunitatea umorală pre-existentă se păstrează. În plus, imunitatea înăscută și numărul total de limfocite T nu sunt afectate.

#### Efecte farmacodinamice

Tratamentul cu ocrelizumab duce la scăderea rapidă a limfocitelor B CD19+ din sânge până la 14 zile după tratament (prima evaluare) ca un efect farmacologic așteptat. Acest efect s-a menținut pe întreaga perioadă de tratament. Pentru numărătoarea limfocitelor B se folosește CD19, deoarece prezența ocrelizumab interferă cu recunoașterea CD20 de către test.

În studiile de fază III, în perioada dintre administrarea dozelor de ocrelizumab, până la 5% dintre pacienți au prezentat, cel puțin la un moment dat, scădere a numărului de limfocite B (> limita inferioară a valorilor normalului (LIVN) sau valoarea inițială). Amploarea și durata depleției limfocitelor B au fost consecvente în studiile SMPP și SMR.

Cea mai îndelungată perioadă de urmărire după ultima perfuzie cu ocrelizumab (studiul de Fază II WA21493, N=51) indică faptul că intervalul median de repleție a limfocitelor B (revenirea la valoarea inițială/LIVN, oricare din acestea se înregistrează prima) a fost de 72 săptămâni (interval cuprins între 27 - 175 săptămâni). La 90% din totalul pacienților s-a înregistrat revenirea numărului de limfocite B la LIVN sau la valorile inițiale după aproximativ 2 ani jumătate de la ultima perfuzie.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### *Scleroză multiplă formă recurentă (SMR)*

Eficacitatea și siguranța ocrelizumab au fost evaluate în două studii clinice randomizate, dublu-orb, cu mascare a formei farmaceutice, controlate cu comparator activ (WA21092 și WA21093), cu un protocol identic, efectuate la pacienți cu forme recurente de SM (definite în conformitate cu criteriile McDonald 2010) și cu dovezi de boală activă (definită prin caracteristici clinice sau imagistice) în ultimii doi ani. Protocolul studiului și caracteristicile inițiale ale populației incluse în studiu sunt rezumate în Tabelul 3.

Caracteristicile demografice și cele inițiale au fost echilibrate între cele două grupuri de tratament. Pacienților tratați cu ocrelizumab (Grupul A) li s-au administrat doze de 600 mg la interval de 6 luni (doza 1 sub forma a 2 perfuzii intravenoase a câte 300 mg, administrate la interval de 2 săptămâni, iar dozele ulterioare au fost administrate ca doză unică de 600 mg în perfuzie intravenoasă). Pacienților din Grupul B li s-a administrat interferon beta-1a 44 mcg prin injecție subcutanată (s.c.) de 3 ori pe săptămână.



**Tabelul 3** Protocolul studiului, caracteristicile demografice și inițiale

	<b>Studiul 1</b>		<b>Studiul 2</b>	
<b>Denumirea studiului</b>	<b>WA21092 (OPERA I) (n=821)</b>		<b>WA21093 (OPERA II) (n=835)</b>	
<b>Protocolul studiului</b>				
Populația inclusă în studiu	Pacienți cu forme recurente de SM			
Istoricul bolii la momentul screening-ului	Cel puțin două recăderi în cei doi ani anteriori sau o recădere în anul anterior; EDSS* între 0 și 5,5, inclusiv			
Durata studiului	2 ani			
Grupurile de tratament	Grupul A: Ocrelizumab 600 mg Grupul B: interferon beta-1a 44 mcg s.c. (IFN)			
<b>Caracteristicile inițiale</b>	Ocrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Vârsta medie (ani)	37,1	36,9	37,2	37,4
Intervalul de vârstă (ani) la includerea în studiu	18 - 56	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Distribuția pe sexe (% masculin/% feminin)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Durata medie/mediană a bolii de la diagnosticare (ani)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Pacienți netratați anterior cu medicamente modificatoare ale bolii (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Numărul mediu de recăderi în ultimul an	1,31	1,33	1,32	1,34
Proporția de pacienți cu leziuni T1 captante de Gd	42,5	38,1	39,0	41,4
Valoarea medie a EDSS*	2,82	2,71	2,73	2,79

\* Scala statusului extins de dizabilitate (EDSS - Expanded Disability Status Scale)

\*\* Pacienți care nu au fost tratați cu o terapie modificatoare a evoluției bolii (DMT) pe durata a 2 ani anteriori randomizării.

Principalele rezultate cu privire la eficacitate, pe baza tabloului clinic și investigațiilor RMN sunt prezentate în Tabelul 4 și Figura 1.

Rezultatele acestor studii arată că ocrelizumab reduce semnificativ recăderile, activitatea subclinică a bolii evaluată prin RMN și progresia bolii, comparativ cu administrarea subcutanată de interferon beta-1a în doză de 44 mcg.

**Tabelul 4 Criteriile principale de evaluare din punct de vedere al tabloului clinic și investigațiilor RMN din studiile WA21092 și WA21093 (SMR)**

Criterii principale de evaluare	Studiul 1: WA21092 (OPERA I)		Studiul 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
<b>Criterii de evaluare din punct de vedere clinic</b>				
Rata anuală de recădere (criteriu principal) <sup>8</sup>	0,156	0,292	0,155	0,290
Reducere relativă	46% (p<0,0001)		47% (p<0,0001)	
Proporția de pacienți cu progresie confirmată a dizabilității la săptămâna 12 <sup>3</sup>	9,8% Ocrelizumab comparativ cu 15,2% IFN			
Reducere a riscului (Analiză combinată <sup>1</sup> )	40% (p=0,0006) <sup>7</sup>			
Reducere a riscului (Studii individuale <sup>2</sup> )	43% (p=0,0139) <sup>7</sup>		37% (p=0,0169) <sup>7</sup>	
Proporția de pacienți cu progresie confirmată a dizabilității (CDP) la săptămâna 24 <sup>3</sup>	7,6% Ocrelizumab comparativ cu 12,0% IFN			
Reducere a riscului (Analiză combinată <sup>1</sup> )	40% (p=0,0025) <sup>7</sup>			
Reducere a riscului (Studii individuale <sup>2</sup> )	43% (p=0,0278) <sup>7</sup>		37% (p=0,0370) <sup>7</sup>	
Proporția de pacienți cu cel puțin 12 săptămâni de ameliorare confirmată a dizabilității <sup>4</sup>	20,7% Ocrelizumab comparativ cu 15,6% IFN			
Creștere relativă (Analiză combinată <sup>1</sup> )	33% (p=0,0194)			
Creștere relativă (Studii individuale <sup>2</sup> )	61% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
Proporția de pacienți fără recădere la 96 săptămâni <sup>2</sup>	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
	(p<0,0001)		(p<0,0001)	
Proporția de pacienți fără semne de activitate a bolii (NEDA - No Evidence of Disease Activity) <sup>5</sup>	48%	29%	48%	25%
Creștere relativă <sup>2</sup>	64% (p<0,0001)		89% (p<0,0001)	
<b>Criterii din punct de vedere al investigațiilor RMN</b>				
Numărul mediu de leziuni T1 captante de Gd per investigație RMN	0,016	0,286	0,021	0,416
Reducere relativă	94% (p<0,0001)		95% (p<0,0001)	
Numărul mediu de leziuni T2 hipercaptante nou apărute și/sau în creștere per investigație RMN	0,323	1,413	0,325	1,904
Reducere relativă	77% (p<0,0001)		83% (p<0,0001)	
Modificarea procentuală a volumului cerebral din săptămâna 24 până în săptămâna 96	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Reducere relativă a pierderii de volum cerebral	22,8% (p=0,0042) <sup>6</sup>		14,9% (p=00900)	

<sup>1</sup> Date cumulate prospectiv din Studiile 1 și 2

<sup>2</sup> Analiză fără putere de confirmare a valorii p; nu este parte a testării ierarhice pre-sificate

<sup>3</sup> CDP definită ca o creștere de  $\geq 1,0$  punct față de scorul inițial pe Scala statusului extins de dizabilitate (EDSS) pentru pacienții cu scor inițial de 5,5 sau mai puțin sau  $\geq 0,5$  atunci când scorul inițial este  $> 5,5$ , estimări Kaplan-Meier la săptămâna 96

<sup>4</sup> Definită ca o scădere de  $\geq 1,0$  punct față de scorul inițial pe EDSS pentru pacienți cu scor inițial EDSS  $\geq 2$  și  $\leq 5,5$ , sau  $\geq 0,5$  atunci când scorul inițial este  $> 5,5$ . Pacienții cu scor inițial  $< 2$  nu au fost incluși în analiză.

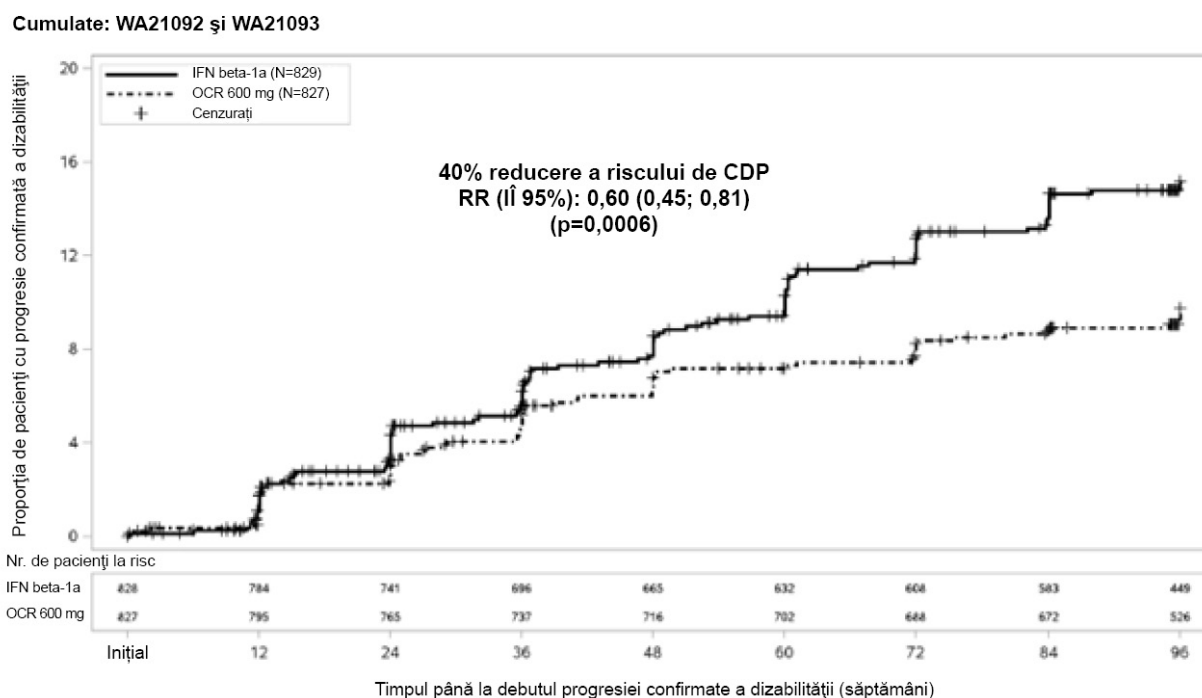
<sup>5</sup> NEDA definit ca absența recăderilor definite în protocol, progresie confirmată a dizabilității la săptămâna 12 CDP și orice activitate la investigația RMN (fie leziuni T1 captante de Gd, fie leziuni T2 noi sau în creștere) pe întreaga perioadă de tratament de 96 săptămâni. Rezultat exploratoriu bazat pe populația ITT completă.

<sup>6</sup> Valoare p fără putere de confirmare; procedura de testare ierarhică încheiată înainte de atingerea criteriului de evaluare.

<sup>7</sup> Testul Log-rank

<sup>8</sup> Recăderi confirmate (însoțite de modificări relevante clinic în EDSS).

**Figura 1: Diagrama Kaplan-Meier\* a timpului până la debutul progresiei confirmate a dizabilității susținută timp de cel puțin 12 săptămâni, cu evenimentul inițial de agravare neurologică survenind în perioada de tratament dublu orb (populația ITT comună din studiile WA21092 și WA21093)\***



\* Analiza cumulată pre-specificată a studiilor WA21092 și WA21093.

Rezultatele analizei cumulate pre-specificate a timpului până la CDP susținută timp de cel puțin 12 săptămâni (reducere a riscului de 40% pentru ocrelizumab, comparativ cu interferon beta-1a (p=0,0006)) au fost pe deplin concordante cu rezultatele susținute timp de cel puțin 24 săptămâni (reducere a riscului de 40% pentru ocrelizumab, comparativ cu interferon beta-1a (p=0,0025)).

Studiile au înrolat pacienți cu boală activă. Studiile au inclus atât pacienți netratați anterior, cât și pacienți tratați anterior, cu răspuns inadecvat la tratamentul activ, definit pe baza caracteristicilor clinice sau imagistice. Analiza populațiilor de pacienți cu diferite grade de activitate a bolii la momentul inițial, inclusiv boală activă sau foarte activă, a arătat faptul că eficacitatea ocrelizumab asupra ARR și CDP la săptămâna 12 a fost în concordanță cu populația generală.

#### *Scleroza multiplă primar progresivă (SMPP)*

Eficacitatea și siguranța ocrelizumab au fost, de asemenea, studiate într-un studiu clinic randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, efectuat la pacienți cu SM primar progresivă (Studiul WA25046) în stadii incipiente de evoluție a bolii, conform criteriilor principale de includere, și anume cu vârsta cuprinsă între 18 și 55 de ani, inclusiv; scor EDSS la screening între 3,0 și 6,5 puncte; durată a bolii de la debutul simptomelor de SM mai mică de 10 ani la pacienți cu scor EDSS ≤5,0 la screening sau mai mică de 15 ani la pacienții cu scor EDSS >5,0 la screening. În ceea ce privește activitatea bolii, caracteristicile activității inflamatorii, chiar și în SM progresivă, au putut fi asociate cu rezultatele imagistice (de exemplu, leziuni T1 captante de Gd și/sau leziuni T2 active [noi sau în creștere]). Investigația RMN trebuie utilizată pentru a confirma activitatea inflamatorie la toți pacienții. Pacienții cu vârsta peste 55 de ani nu au fost incluși în studiu. Protocolul studiului și caracteristicile inițiale ale populației studiate sunt prezentate în Tabelul 5.

Caracteristicile demografice și cele inițiale au fost echilibrate între cele două grupuri de tratament. Investigația RMN craniană a arătat caracteristici imagistice ale activității inflamatorii fie prin leziuni T1 captante de Gd, fie prin leziuni T2.

Pe durata fazei III a studiului SMPP, pacienților li s-a administrat ocrelizumab 600 mg la interval de 6 luni, sub forma a două perfuzii a câte 300 mg, la interval de două săptămâni, pe parcursul perioadei de tratament. Perfuzia cu doza de 600 mg în SMR și cele 2 doze a câte 300 mg administrate sub formă de perfuzii intravenoase în SMPP, au demonstrat profiluri consistente de FC/FD. Profilurile RAP au fost, de asemenea, similare, indiferent dacă doza de 600 mg a fost administrată sub forma unei singure perfuzii intravenoase sau sub forma a două perfuzii a câte 300 mg la interval de două săptămâni (vezi pct. 4.8 și 5.2), dar din cauza numărului total mai mare de perfuzii intravenoase în cadrul schemei de tratament de 2 x 300 mg, numărul total de RAP a fost mai mare. Prin urmare, după administrarea Dozei 1, se recomandă ca ocrelizumab să fie administrat în doză de 600 mg într-o singură perfuzie intravenoasă (vezi pct. 4.2), pentru a reduce numărul total de perfuzii (cu expunere consecutivă la administrare profilactică de metilprednisolon și antihistaminic) și incidența reacțiilor asociate perfuziei.

**Tabelul 5** Protocolul studiului și caracteristicile demografice și inițiale pentru Studiul WA25046

Denumirea studiului	Studiul WA25046 ORATORIO (n=732)	
<b>Protocolul studiului</b>		
Populația studiată	Pacienți cu formă primar progresivă de SM	
Durata studiului	Determinată de eveniment ( <i>Minim 120 săptămâni și 253 evenimente de progresie confirmată a dizabilității</i> ) ( <i>Timp median de urmărire: Ocrelizumab 3,0 ani, Placebo 2,8 ani</i> )	
Istoricul bolii la momentul screening-ului	Vârsta 18-55 ani, EDSS de 3,0 până la 6,5	
Grupurile de tratament	Grupul A: Ocrelizumab 600 mg Grupul B: Placebo, randomizare 2:1	
<b>Caracteristicile inițiale</b>	Ocrelizumab 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Vârsta medie (ani)	44,7	44,4
Intervalul de vârstă (ani) la includerea în studiu	20 - 56	18 - 56
Distribuția pe sexe (% masculin/% feminin)	51,4/48,6	49,2/50,8
Durata medie/mediană de la diagnosticul SMPP (ani)	2,9/1,6	2,8/1,3
Valoarea medie a EDSS	4,7	4,7

Principalele rezultatele clinice și RMN privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 6 și Figura 2.

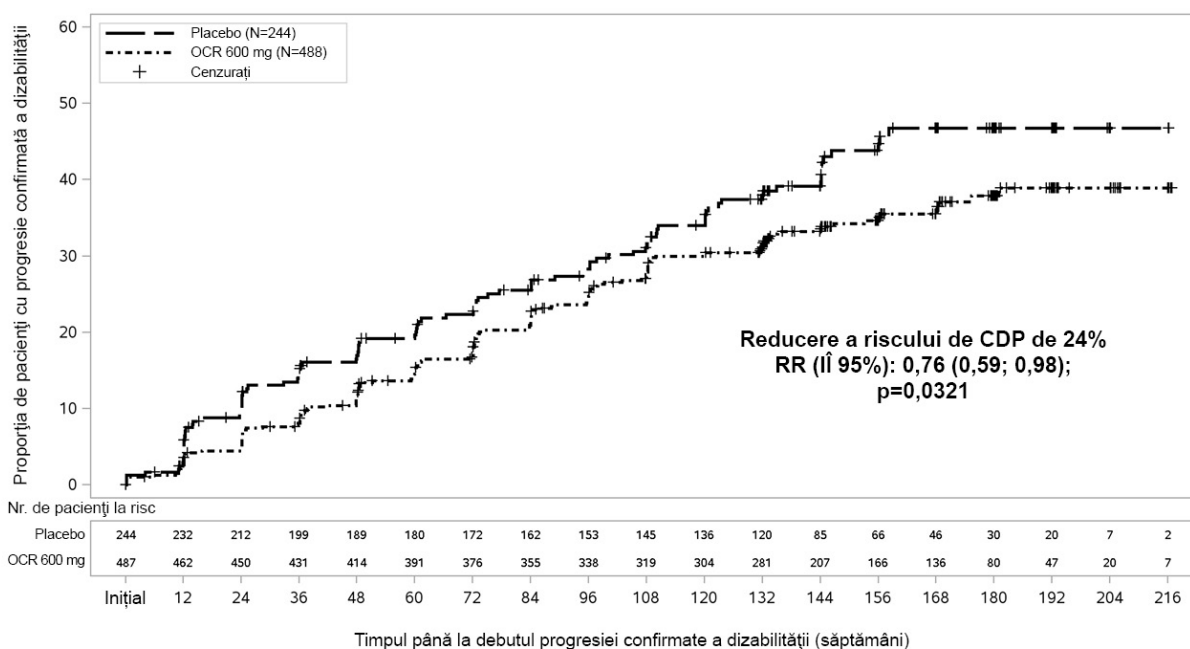
Rezultatele acestui studiu au arătat faptul că ocrelizumab întârzie semnificativ progresia bolii și reduce deteriorarea vitezei de mers, comparativ cu placebo.

**Tabelul 6 Criteriile principale de evaluare din punct de vedere al tabloului clinic și investigațiilor RMN ale studiului WA25046 (SMPP)**

Criterii	Studiul 3	
	WA25046 (Oratorio)	
	Ocrelizumab 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
<b>Criterii clinice</b>		
<b>Criteriu principal de evaluare privind eficacitatea</b> Proporția de pacienți cu progresie confirmată a dizabilității <sup>1</sup> timp de 12 săptămâni (criteriu principal)	30,2%	34,0%
Reducere a riscului	24% (p=0,0321)	
Proporția de pacienți cu progresie confirmată a dizabilității <sup>1</sup> timp de 24 săptămâni	28,3%	32,7%
Reducere a riscului	25% (p=0,0365)	
Modificarea procentuală a probei de mers T25FW ( <i>Timed 25-Foot Walk</i> ) de la momentul inițial până în Săptămâna 120	38,9	55,1
Reducerea relativă a ratei de progresie a timpului de mers	29,4% (p=0,0404)	
<b>Criterii din punct de vedere al investigațiilor RMN</b>		
Modificare procentuală a volumului leziunii T2 hipercaptante, de la momentul inițial până în Săptămâna 120	-3,4	7,4
	(p<0,0001)	
Modificare procentuală a volumului cerebral din Săptămâna 24 până în Săptămâna 120	-0,902	-1,093
Reducere relativă a ratei de reducere a volumului cerebral	17,5% (p=0,0206)	

<sup>1</sup> Definită ca o creștere de  $\geq 1,0$  punct față de scorul inițial pe Scala statusului extins de dizabilitate (EDSS) pentru pacienții cu scor inițial de 5,5 sau mai puțin sau  $\geq 0,5$  atunci când scorul inițial este  $> 5,5$ , estimări Kaplan-Meier la Săptămâna 120.

**Figura 2: Diagrama Kaplan-Meier a timpului până la debutul progresiei confirmate a dizabilității susținută timp de cel puțin 12 săptămâni, cu evenimentul inițial de agravare neurologică survenind în perioada de tratament dublu orb (populația ITT din studiul WA25046)\***



\* Toți pacienții din această analiză au fost urmăriți timp de minim 120 săptămâni. Analiza primară se bazează pe toate evenimentele acumulate.

Analizele prespecificate pe subgrupuri, fără putere statistică, în ceea ce privește criteriul principal de evaluare, indică faptul că pacienții mai tineri sau cei cu leziuni T1 captante de Gd la momentul inițial, obțin un beneficiu mai mare în urma tratamentului, comparativ cu pacienții cu vârstă mai înaintată sau fără leziuni T1 captante de Gd [ $\leq 45$  ani: RR 0,64 [(0,45, 0,92)],  $> 45$  ani: RR 0,88 [(0,62, 1,26)] cu leziuni T1 captante de Gd la momentul inițial: RR 0,65 [(0,40-1,06)], fără leziuni T1 captante de Gd la momentul inițial: RR 0,84 [(0,62-1,13)].

În plus, analizele post-hoc demonstrează că, pacienții tinerii cu leziuni T1 captante de Gd la momentul inițial prezintă cel mai bun efect al tratamentului la ( $\leq 45$  ani: RR 0,52 [(0,27-1,00)];  $\leq 46$  ani [(vârsta mediană în studiul clinic WA25046)]; RR 0,48 [(0,25-0,92)];  $< 51$  ani: RR 0,53 [(0,31-0,89)].

Analizele post-hoc au fost efectuate în Perioada de Control Extinsă (Extended Controlled Period - ECP), care include tratament dublu-orb și aproximativ 9 luni suplimentare de urmărire controlată înainte de a continua în Extensia Deschisă (Open-Label Extension - OLE) sau până la retragerea din tratamentul de studiu. Procentul pacienților cu Progresie a Dizabilității Confirmată în săptămâna 24 cu EDSS  $\geq 7,0$  (24W-CDP cu EDSS  $\geq 7,0$ , timpul până la necesitatea utilizării scaunului cu rotile) a fost de 9,1% în grupul cu placebo, comparativ cu 4,8% în grupul cu ocrelizumab în săptămâna 144, reducând cu 47% riscul de timp până la necesitatea utilizării scaunului cu rotile (RR 0,53; [0,31; 0,92] pe durata ECP. Deoarece aceste rezultate au fost de natură exploratorie și au inclus date după decodificare, rezultatele ar trebui interpretate cu prudență.

### *Substudiu privind perfuzia cu durată mai scurtă*

Siguranța perfuziei cu ocrelizumab cu durată mai scurtă (2 ore) a fost evaluată în cadrul unui substudiu prospectiv, multicentric, randomizat, dublu orb, controlat, cu grupuri paralele la Studiul MA30143 (Ansamblu) la pacienții cu Scleroză Multiplă Recurent-Remisivă, cărora nu li s-au administrat alte tratamente care să modifice evoluția bolii. Prima doză de ocrelizumab a fost administrată sub forma a două perfuzii de 300 mg (în total, 600 mg), la interval de 14 zile. Pacienții au fost randomizați începând cu cea de-a doua doză (de la Doza 2 la Doza 6) într-un raport de 1:1, fie în grupul cu administrare convențională a perfuziei cu ocrelizumab în aproximativ 3,5 ore la interval de 24 săptămâni, fie în grupul cu administrare mai scurtă a perfuziei cu ocrelizumab în aproximativ 2 ore la interval de 24 săptămâni. Randomizarea a fost stratificată în funcție de regiune și doza la care pacienții au fost randomizați inițial.

Criteriul principal a fost reprezentat de proporția pacienților cu RAP apărute în decurs de 24 ore de la prima perfuzie randomizată. Analiza primară s-a realizat când 580 pacienți au fost randomizați. Proporția pacienților cu RAP apărute în decurs de 24 ore de la prima perfuzie randomizată a fost de 24,6% în cazul grupului cu administrare mai scurtă a perfuziei comparativ cu 23,1% în cazul grupului cu administrare convențională a perfuziei. Diferența în cazul grupului stratificat a fost similară. În general, în cazul tuturor dozelor randomizate, majoritatea RAP a fost de intensitate ușoară sau moderată și numai două RAP au fost severe ca intensitate, cu o RAP severă în fiecare grup. Nu au fost raportate RAP letale, grave sau care să pună viața în pericol.

### Imunogenitate

Pacienții din studiile pentru SM (WA21092, WA21093 și WA25046) au fost testați la mai multe momente de timp (la momentul inițial și la intervale de 6 luni post-tratament, pe durata studiului) pentru anticorpi anti-medicament (ADAs). 12 pacienți din cei 1311 pacienți (~1%) tratați cu ocrelizumab au fost testați pozitiv pentru ADAs apărute ca urmare a tratamentului, iar dintre aceștia, 2 pacienți au fost testați pozitiv pentru anticorpi neutralizanți. Impactul ADAs apărute ca urmare a tratamentului asupra siguranței și eficacității nu poate fi evaluat, având în vedere incidența scăzută a apariției ADAs în asocieră cu tratamentul cu ocrelizumab.

### Imunizări

În cadrul unui studiu randomizat deschis efectuat la pacienți cu SMR (N=102), proporția pacienților cu un răspuns pozitiv la vaccinul antitetanic la 8 săptămâni după vaccinare a fost de 23,9% în grupul tratat cu ocrelizumab, comparativ cu 54,5% în grupul de control (fără terapie modificatoare a evoluției bolii, cu excepția interferon-beta). Media geometrică a titrurilor de anticorpi împotriva anatoxinei tetanice la 8 săptămâni a fost de 3,74 și, respectiv, 9,81 UI/ml. Rata răspunsului pozitiv la  $\geq 5$  serotipuri din compoziția vaccinului pneumococic polizaharidic 23-valent (VPP-23) la 4 săptămâni după vaccinare a fost de 71,6% în grupul de tratament cu ocrelizumab și de 100% în grupul de control. La pacienții tratați cu ocrelizumab, vaccinul de rapel (vaccin pneumococ conjugat 13-valent, VPC-13) administrat la 4 săptămâni după VPP-23 nu a amplificat semnificativ răspunsul la cele 12 serotipuri comune cu cele incluse în VPP-23. Proporția pacienților cu titruri seroprotectoare împotriva a cinci tulpini de virus gripal a variat între 20,0% și 60% și între 16,7% și 43,8% anterior vaccinării și, la 4 săptămâni după vaccinare, între 55,6% și 80,0% și între 75,0% și 97,0% la pacienții tratați cu ocrelizumab și, respectiv la cei din grupul de control. Vezi pct. 4.4 și 4.5.

### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Ocrevus la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul sclerozei multiple. Pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți, vezi pct. 4.2.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul farmacocinetic al ocrelizumab în studiile pentru SM a fost descris de un model cu două compartimente, cu clearance dependent de timp și cu parametrii FC tipici pentru un anticorp monoclonal IgG1.

Expunerea totală (ASC pe parcursul unui interval de stabilire a dozei de 24 săptămâni) a fost identică în studiile pentru SMPP cu schema terapeutică de 2 x 300 mg și în studiile pentru SMR cu schema terapeutică de 1 x 600 mg, așa cum se preconiza, având în vedere faptul că a fost administrată o doză identică. Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ( $ASC\tau$ ) după administrarea celei de a patra doze de 600 mg ocrelizumab a fost de 3510  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{zi}$  și valoarea medie a concentrației plasmatice maxime ( $C_{\text{max}}$ ) a fost de 212  $\mu\text{g/ml}$  în SMR (perfuzie cu 600 mg) și de 141  $\mu\text{g/ml}$  în SMPP (perfuzii a câte 300 mg).

### Absorbție

Ocrelizumab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă. Nu au fost efectuate studii utilizând o altă cale de administrare.

### Distribuție

Estimarea de farmacocinetică populațională a volumului central de distribuție a fost de 2,78 l. Volumul periferic și clearance-ul intercompartimental au fost estimate la 2,68 l și 0,294 l/zi.

### Metabolizare

Metabolizarea ocrelizumab nu a fost studiată direct, deoarece anticorpul este eliminat în special prin catabolism (descompunere în peptide și aminoacizi).

### Eliminare

Clearance-ul constant a fost estimat la 0,17 l/zi și clearance-ul inițial dependent de timp la 0,0489 l/zi, care a scăzut cu un timp de înjumătățire plasmatică de 33 săptămâni. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al ocrelizumab a fost de 26 zile.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Copii și adolescenți*

Nu s-au efectuat studii pentru a investiga farmacocinetica ocrelizumab la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

#### *Vârstnici*

Nu există studii specifice de farmacocinetică a ocrelizumab la pacienții cu vârsta  $\geq 55$  ani, din cauza experienței clinice limitate (vezi pct. 4.2).

#### *Insuficiență renală*

Nu s-au efectuat studii oficiale de farmacocinetică. Pacienții cu insuficiență renală ușoară au fost incluși în studiile clinice și nu a fost observată nicio modificare a parametrilor farmacocinetici pentru ocrelizumab la acești pacienți. Nu sunt disponibile informații de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu s-au efectuat studii oficiale de farmacocinetică. Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară au fost incluși în studiile clinice și nu a fost observată nicio modificare a parametrilor farmacocinetici pentru



Ocrevus la acești pacienți. Nu sunt disponibile informații de farmacocinetică la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și dezvoltarea embrio-fetală. Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea și mutagenitatea ocrelizumabului.

În două studii de dezvoltare pre- și post-natală efectuat la maimuțe cynomolgus, administrarea de ocrelizumab din ziua 20 de gestație până cel puțin la naștere, a fost asociată cu glomerulopatie, formare de folicul limfoid în măduva osoasă, inflamație renală limfoplasmocitară și scădere a greutatei testiculare la pui. Dozele materne administrate în aceste studii au determinat valori medii ale concentrațiilor plasmatice maxime ( $C_{max}$ ), care au fost de 4,5 până la 21 de ori mai mari decât cele anticipate în condiții clinice.

Au existat cinci cazuri de mortalități neonatale, unul atribuit slăbiciunii din cauza nașterii premature, însoțit de infecție bacteriană oportunistă, unul determinat de meningoencefalită infecțioasă, implicând cerebelul puiului nou născut, ca urmare a unei respingeri femelă-pui asociată cu o infecție bacteriană activă (mastită) și trei cazuri cu dovezi de icter și leziuni hepatice, cu o etiologie virală suspectată, posibil un poliovirus. Este posibil ca evoluția acestor cinci infecții confirmate sau suspectate să fi fost influențată de depleția limfocitelor B. La puii nou-născuți ai femelelor expuse la ocrelizumab s-a observat un număr scăzut de limfocite B în timpul fazei post-natale. Au fost detectate valori măsurabile de ocrelizumab în lapte (aproximativ 0,2% din concentrațiile plasmatice minime la starea de echilibru) în timpul perioadei de lactație.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Acetat de sodiu trihidrat (E 262)  
Acid acetic glacial  
Trehaloză dihidrat  
Polisorbat 20 (E 432)  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Nu au fost observate incompatibilități între acest medicament și pungile din clorură de polivinil (PVC) sau poliolefină (PO) și seturile de administrare intravenoasă.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Flacoane sigilate

2 ani

Soluția diluată pentru perfuzie intravenoasă

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru 24 ore, la temperaturi de 2-8°C și, ulterior timp de 8 ore la temperatura camerei.

Din punct de vedere microbiologic, soluția pentru perfuzie preparată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, responsabilitatea privind durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare

revine utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi de 2-8°C și, ulterior timp de 8 ore la temperatura camerei, cu excepția cazului când diluarea a fost realizată în condiții de asepsie controlate și validate.

În cazul în care o perfuzie intravenoasă nu poate fi finalizată în aceeași zi, soluția rămasă trebuie aruncată.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra flacoanele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

10 ml concentrat în flacon (sticlă incoloră de tip I).

Cutie cu 1 sau 2 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

##### Instrucțiuni privind diluarea

Acest medicament trebuie pregătit de către un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică. A nu se agita flaconul. Pentru prepararea soluției perfuzabile diluate trebuie să se utilizeze un ac și o seringă, ambele sterile.

Medicamentul este destinat numai pentru utilizare unică.

A nu se utiliza concentratul dacă prezintă modificări de culoare sau dacă concentratul conține particule străine (vezi pct.3).

Medicamentul trebuie diluat înainte de administrare. Soluțiile pentru administrare intravenoasă se prepară prin diluarea concentratului într-o pungă de perfuzie care conține soluție injectabilă izotonă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (300 mg / 250 ml sau 600 mg / 500 ml) până la o concentrație finală a concentrației de ocrelizumab de aproximativ 1,2 mg/ml.

Soluția perfuzabilă diluată trebuie administrată utilizând un set de perfuzie cu filtru încorporat cu dimensiunea porilor de 0,2 sau 0,22 microni.

Înainte de începerea perfuziei intravenoase, conținutul pungii de perfuzie trebuie adus la temperatura camerei.

##### Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/17/1231/001

EU/1/17/1231/002

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 8 Ianuarie 2018

Data ultimei reautorizări:

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Genentech Inc.  
1000 New Horizons Way  
Vacaville  
CA 95688  
SUA

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ocrevus 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă  
ocrelizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține ocrelizumab 300 mg în 10 ml (30 mg/ml).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Acetat de sodiu trihidrat  
Acid acetic glacial  
Trehaloză dihidrat  
Polisorbat 20  
Apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă  
300 mg/10 ml  
1 flacon  
2 flacoane

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare  
Pentru administrare intravenoasă, după diluare  
A nu se agita flaconul

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină

A se ține flacoanele în cutie, pentru a fi protejate de lumină

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/17/1231/001 cutie cu 1 flacon

EU/1/17/1231/002 cutie cu 2 flacoane

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Ocrevus 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă  
ocrelizumab  
Administrare i.v. după diluare

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

300 mg/10 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Ocrevus 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă ocrelizumab

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ocrevus și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Ocrevus
3. Cum se administrează Ocrevus
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ocrevus
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Ocrevus și pentru ce se utilizează

##### Ce este Ocrevus

Ocrevus conține substanța activă „ocrelizumab”. Acesta este un tip de proteină numită „anticorp monoclonal”. Anticorpul acționează prin atașarea lor de ținte specifice din organismul dumneavoastră.

##### Pentru ce se utilizează Ocrevus

Ocrevus se utilizează pentru a trata adulții cu:

- Scleroză multiplă formă recurentă (SMR)
- Scleroză multiplă primar progresivă (SMPP) incipientă

##### Ce este scleroza multiplă

Scleroza multiplă (SM) afectează sistemul nervos central, în special nervii de la nivelul creierului și măduvei spinării. În SM, sistemul imun (sistemul de apărare al organismului) nu funcționează corect și atacă stratul protector (denumit teaca de mielină) din jurul celulelor nervoase, cauzând inflamație. Distrugerea tecii de mielină împiedică nervii să funcționeze corect.

Simptomele de SM variază în funcție de care parte a sistemului nervos central este afectată și pot include probleme la mers sau de echilibru, stare de slăbiciune, amorțeală, vedere dublă și încețoșare a vederii, coordonare redusă și probleme ale vezicii urinare.

- **În SM formă recurentă**, pacientul are episoade repetate de manifestare a simptomelor (recăderi). Simptomele pot apărea brusc, în decurs de câteva ore sau se pot instala treptat, pe parcursul mai multor zile. Simptomele dispar sau se ameliorează între episoadele de recădere, însă deteriorarea poate avansa și poate duce la invaliditate permanentă.
- **În SM primar progresivă**, în general, începând cu debutul bolii, simptomele continuă să se agraveze.

## Cum acționează Ocrevus?

Ocrevus se atașează de limfocitele B specifice, un tip de celule albe din sânge care fac parte din sistemul imunitar și au un rol în SM. Ocrevus țintește și distruge acele limfocite B specifice. Acest lucru reduce inflamația și atacurile asupra tecii de mielină, scăzând astfel posibilitatea apariției unei recăderi și încetinind progresia bolii dumneavoastră.

- **În SM formă recurentă (SMR)**, Ocrevus ajută la reducerea semnificativă a crizelor (recăderilor) și la încetinirea semnificativă a progresiei bolii. De asemenea, Ocrevus crește semnificativ posibilitatea ca pacientul să nu mai prezinte semne de boală activă (leziuni la nivelul creierului, recăderi și agravare a invalidității).
- **În SM primar progresivă (SMPP)**, Ocrevus ajută la încetinirea progresiei bolii și la reducerea deteriorării vitezei de mers.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Ocrevus

### Nu trebuie să vi se administreze Ocrevus:

- dacă sunteți alergic la ocrelizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă aveți în prezent o infecție.
- dacă vi s-a spus că aveți probleme severe cu sistemul dumneavoastră imunitar.
- dacă aveți cancer.

Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Ocrevus.

### Atenționări și precauții

**Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Ocrevus** dacă oricare dintre următoarele situații sunt valabile în cazul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate decide amânarea tratamentului cu Ocrevus în cazul dumneavoastră sau poate decide că dumneavoastră nu puteți fi tratat cu Ocrevus dacă:

- aveți o **infecție**. Medicul dumneavoastră va aștepta până infecția este vindecată, înainte de a vă administra Ocrevus.
- ați avut vreodată **hepatită B** sau sunteți purtător de virus hepatic B, deoarece medicamente precum Ocrevus pot face ca virusul hepatic B să devină din nou activ. Înainte de tratamentul cu Ocrevus, medicul dumneavoastră va verifica dacă aveți risc de a avea hepatită B. Pacienților care au avut hepatită B sau care sunt purtători de virus hepatic B, li se va face un test din sânge și vor fi supravegheați de medic pentru apariția semnelor de hepatită B.
- aveți **cancer** sau ați avut cancer în trecut. Medicul dumneavoastră poate decide amânarea tratamentului cu Ocrevus în cazul dumneavoastră.

### Efectul asupra sistemului imunitar:

- **Boli care vă afectează sistemul imunitar:** dacă aveți o altă boală care afectează sistemul imunitar. Este posibil să nu puteți fi tratat cu Ocrevus.
- **Medicamente care vă afectează sistemul imunitar:** dacă ați luat vreodată, luați sau plănuți să luați medicamente care afectează sistemul imunitar – cum sunt chimioterapice, imunosupresoare sau alte medicamente utilizate pentru a trata SM. Medicul dumneavoastră poate decide amânarea tratamentului cu Ocrevus în cazul dumneavoastră sau vă poate cere să opriți administrarea altor medicamente înainte de a începe tratamentul cu Ocrevus. Pentru mai multe informații, vezi punctul „Ocrevus împreună cu alte medicamente”.

### Reacții asociate perfuziei

- Reacțiile asociate perfuziei sunt cele mai frecvente reacții adverse la tratamentul cu Ocrevus.
- **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți reacții asociate perfuziei** (vezi pct. 4 pentru o listă a reacțiilor asociate perfuziei). Reacțiile asociate perfuziei pot să apară în timpul administrării perfuziei sau într-o perioadă de până la 24 ore după perfuzie.
- Pentru a reduce riscul apariției unei reacții asociate perfuziei, medicul dumneavoastră vă va administra alte medicamente înainte fiecărei perfuzii cu Ocrevus (vezi pct. 3) și veți fi atent supravegheat pe durata administrării perfuziei și timp de cel puțin o oră după administrarea acesteia.

### Infecții

- Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra Ocrevus în cazul în care credeți că aveți o infecție. Medicul dumneavoastră va aștepta ca infecția să se vindece, înainte de a vă administra Ocrevus.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Ocrevus, deoarece celulele imune asupra cărora acționează Ocrevus au și rolul de a lupta împotriva unei infecții.
- Înainte de a începe tratamentul cu Ocrevus și înainte de a vi se administra perfuziile ulterioare, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ceară să efectuați o analiză de sânge, pentru a vă verifica sistemul imunitar, deoarece infecțiile pot surveni mai frecvent în caz de probleme severe cu sistemul imunitar.
- Dacă sunteți tratat cu Ocrevus pentru scleroza multiplă primar progresivă și aveți dificultăți la înghițire, Ocrevus poate crește riscul de pneumonie severă.
- **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă în timpul sau după tratamentul cu Ocrevus prezentați oricare dintre semnele de infecție:**
  - febră sau frisoane
  - tuse care nu trece
  - herpes (cum ar fi, leziuni herpetice la nivelul gurii, zona Zoster sau leziuni herpetice la nivelul organelor genitale)
- **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă dumneavoastră credeți că SM se agravează sau dacă observați orice alte simptome noi**, din cauza unei infecții foarte rare la nivelul creierului și care pune viața în pericol, numită „leucoencefalopatie multifocală progresivă” (LMP), care poate determina simptome asemănătoare celor de SM. LMP poate apărea la pacienți care iau Ocrevus.  
**Spuneți-i partenerului dumneavoastră sau persoanei care vă îngrijește** despre tratamentul cu Ocrevus. Aceștia pot observa simptome de LMP pe care dumneavoastră nu le observați, cum sunt probleme de memorie, dificultăți de gândire, dificultăți de mers, pierderea vederii, schimbări privind modul în care vorbiți, și pe care medicul dumneavoastră poate avea nevoie să le investigheze.

### Vaccinări

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă vi s-a administrat recent orice vaccin sau există posibilitatea să vi se administreze un vaccin în viitorul apropiat.
- În timpul tratamentului cu Ocrevus, nu trebuie să vi se administreze vaccinuri cu virusuri vii sau cu virusuri vii atenuate (de exemplu, vaccinul BCG pentru tuberculoză sau vaccinuri împotriva febrei galbene).
- Medicul dumneavoastră poate recomanda să vi se efectueze un vaccin împotriva gripei sezoniere.
- Medicul dumneavoastră va verifica dacă este necesară administrarea oricărui vaccin înainte de a începe tratamentul cu Ocrevus. Administrarea oricărui vaccin trebuie efectuată cu cel puțin 6 săptămâni înainte de a începe tratamentul cu Ocrevus.

## Copii și adolescenți

Ocrevus nu este destinat utilizării la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece acest medicament nu a fost încă studiat la această grupă de vârstă.

## Ocrevus împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- ați luat vreodată, luați sau plănuți să luați **medicamente care afectează sistemul imunitar** – cum sunt chimioterapice, imunosupresoare sau alte medicamente utilizate pentru a trata SM. Efectul acestor medicamente asupra sistemului imunitar poate fi prea puternic atunci când sunt administrate împreună cu Ocrevus. Medicul dumneavoastră poate decide amânarea tratamentului cu Ocrevus în cazul dumneavoastră sau vă poate cere să opriți administrarea acestor medicamente înainte de a începe tratamentul cu Ocrevus.
- luați **medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale mari**, deoarece Ocrevus poate scădea tensiunea arterială. Medicul dumneavoastră vă poate cere să nu mai luați medicamentele pentru tensiune arterială timp de 12 ore înainte de administrarea fiecărei perfuzii cu Ocrevus.

Dacă oricare dintre acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Ocrevus.

## Sarcina

- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament. Acest lucru este necesar deoarece Ocrevus poate traversa bariera placentară și poate afecta fătul.
- Nu utilizați Ocrevus dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care ați discutat acest lucru cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va lua în considerare beneficiul pe care îl aveți dumneavoastră dacă sunteți tratată cu Ocrevus, comparativ cu riscul asupra copilului dumneavoastră.
- Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vă vaccina copilul.

## Contracepția pentru femei

Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze măsuri contraceptive:

- pe durata tratamentului cu Ocrevus și
- timp de 12 luni după ultima perfuzie cu Ocrevus.

## Alăptarea

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Ocrevus, deoarece Ocrevus poate trece în laptele matern.

## Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se cunoaște dacă Ocrevus vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă SM pe care o aveți vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## Ocrevus conține sodiu

Acest medicament conține **sodiu** mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### **3. Cum se administrează Ocrevus**

Ocrevus vă va fi administrat de un medic sau o asistentă cu experiență în utilizarea acestui tratament. Aceștia vă vor supraveghea atent pe durata administrării acestui medicament, pentru eventualitatea în care apar reacții adverse. Ocrevus vi se va administra de fiecare dată prin picurare într-o venă (perfuzie intravenoasă).

#### **Medicamente care vi se vor administra înainte de a vi se administra Ocrevus**

Înainte de a vi se administra Ocrevus, vi se vor administra alte medicamente, pentru a preveni sau reduce posibilele reacții adverse, cum sunt reacțiile asociate perfuziei (vezi pct. 2 și 4 pentru informații despre reacțiile asociate perfuziei).

Vi se vor administra corticosteroizi și antihistaminice înaintea fiecărei perfuzii și vi se pot administra și medicamente pentru scăderea febrei.

#### **Ce doză și cât de des vi se va administra Ocrevus**

Vi se va administra o doză totală de Ocrevus 600 mg, la interval de 6 luni.

- Prima doză de Ocrevus 600 mg vi se va administra sub forma a 2 perfuzii separate (fiecare a 300 mg), la interval de 2 săptămâni. Fiecare perfuzie vi se va administra pe parcursul a aproximativ 2 ore și 30 minute.
- Următoarele doze de Ocrevus 600 mg vi se vor administra sub forma unei singure perfuzii. În funcție de viteza perfuziei ulterioare, fiecare perfuzie va dura aproximativ 3 ore și 30 minute sau 2 ore.

#### **Cum se administrează Ocrevus**

- Ocrevus vi se va administra de către un medic sau o asistentă medicală. Acesta vă va fi administrat prin perfuzie într-o venă (numită perfuzie intravenoasă sau perfuzie i.v.).
- Veți fi atent supravegheat în timp ce vi se administrează Ocrevus și timp de cel puțin o oră după ce vi s-a administrat perfuzia. Acest lucru este necesar pentru cazul în care prezentați orice reacție adversă, cum sunt reacțiile asociate perfuziei. În cazul în care aveți o reacție asociată perfuziei, în funcție de cât de gravă este aceasta, perfuzia poate fi încetinită, oprită temporar sau permanent (vezi pct. 2 și 4 pentru informații despre reacțiile asociate perfuziei).

#### **Dacă omiteți o perfuzie cu Ocrevus**

- Dacă omiteți o perfuzie cu Ocrevus, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a planifica să vi se administreze cât mai curând posibil. Nu așteptați până la următoarea perfuzie planificată.
- Pentru a obține beneficiul deplin al tratamentului cu Ocrevus, este important să vi se administreze fiecare perfuzie atunci când este programată.

#### **Dacă încetați tratamentul cu Ocrevus**

- Este important să vă continuați tratamentul atât timp cât dumneavoastră și medicul dumneavoastră decideți că acesta vă ajută.
- Unele reacții adverse pot fi legate de scăderea numărului de celule B. După oprirea tratamentului cu Ocrevus, este posibil să manifestați în continuare reacții adverse, până când limfocitele B revin la valorile normale. Numărul acestora va crește treptat până la valorile normale. Acest lucru poate dura de la șase luni până la doi ani și jumătate sau, în cazuri rare, până la câțiva ani.
- Înainte de a începe tratamentul cu orice alte medicamente, spuneți medicului dumneavoastră când vi s-a administrat ultima perfuzie cu Ocrevus.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.



#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse au fost raportate la Ocrevus:

##### Reacții adverse grave:

##### Reacții asociate perfuziei

- Reacțiile asociate perfuziei sunt cele mai frecvente reacții adverse la tratamentul cu Ocrevus (foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane). În cele mai multe cazuri, acestea sunt reacții ușoare, dar pot apărea unele reacții grave.
- **Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți orice semne sau simptome ale unei reacții asociate perfuziei pe durata administrării perfuziei sau până la 24 ore după perfuzie.** Simptomele pot include, dar nu sunt limitate la:
  - mâncărime pe piele
  - erupții pe piele
  - urticarie
  - înroșire a pielii
  - iritație sau durere în gât
  - scurtare a respirației
  - umflare la nivelul gâtului
  - înroșire a feței
  - tensiune arterială mică
  - febră
  - senzație de oboseală
  - durere de cap
  - senzație de amețală
  - greață
  - bătăi rapide ale inimii.
- Dacă aveți o reacție asociată perfuziei, vi se vor administra medicamente pentru a o trata și este posibil să fie nevoie ca perfuzia să fie încetinită sau oprită. După ce simptomele dispar, perfuzia poate fi continuată. Dacă reacția asociată perfuziei pune viața în pericol, medicul dumneavoastră vă va opri definitiv tratamentul cu Ocrevus.

##### Infecții

- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Ocrevus. Următoarele infecții au fost observate la pacienți tratați cu Ocrevus în SM:
  - **Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
    - durere în gât și secreții nazale abundente (infecție a tractului respirator superior)
    - gripă
  - **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
    - infecție la nivelul sinusurilor
    - bronșită (inflamație la nivelul bronhiilor)
    - infecție herpetică (leziuni herpetice sau zona zoster)
    - infecție la nivelul stomacului și intestinului (gastroenterită)
    - infecție a tractului respirator
    - infecție virală
    - infecție la nivelul pielii (celulită)

Unele dintre acestea pot fi grave.

- **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre aceste semne de infecție:**
  - febră sau frisoane
  - tuse care nu trece
  - herpes (leziuni herpetice la nivelul gurii, zona zoster sau leziuni herpetice la nivelul organelor genitale).

### **Alte reacții adverse:**

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- scădere a unor proteine specifice din sânge (imunoglobuline) care ajută la protejarea împotriva infecțiilor

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- secreție la nivelul ochilor, însoțită de mâncărime, înroșire și umflare (conjunctivită)
- tuse
- o acumulare de mucus dens la nivelul nasului, gâtului sau pieptului
- scădere a numărului unui tip de celule albe din sânge (neutropenie)

**Cu frecvență necunoscută** (nu se cunoaște cât de des apar aceste reacții adverse)

- o reducere a numărului de celule albe, care poate fi apărută mai târziu în cursul tratamentului

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Ocrevus**

Ocrevus va fi păstrat de către profesioniștii din domeniul sănătății în cadrul spitalului sau a clinicii. Condițiile de păstrare sunt următoarele:

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se păstra flacoanele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

Ocrevus trebuie diluat înainte de a vi se administra. Diluarea va fi efectuată de un profesionist în domeniul sănătății. Se recomandă ca soluția rezultată să fie utilizată imediat după diluare. Dacă nu se utilizează imediat, responsabilitatea privind durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare revine utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi de 2-8°C și, ulterior timp de 8 ore la temperatura camerei.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Medicul dumneavoastră va arunca orice medicamente care nu mai sunt folosite. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Ocrevus

- Substanța activă este ocrelizumab. Fiecare flacon conține ocrelizumab 300 mg în 10 ml, la o concentrație de 30 mg/ml.
- Celelalte componente sunt acetat de sodiu trihidrat (vezi pct. 2 ‘Ocrevus conține sodiu’), acid acetic glacial, trehaloză dihidrat, polisorbit 20 și apă pentru preparate injectabile.

### Cum arată Ocrevus și conținutul ambalajului

- Ocrevus este o soluție limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la maro deschis.
- Acesta este furnizat sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă.
- Acest medicament este disponibil în cutii care conțin 1 sau 2 flacoane (flacoane a 10 ml concentrat). Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

### Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Nederland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

**Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

Citiți RCP-ul pentru informații suplimentare.

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

**Doze**

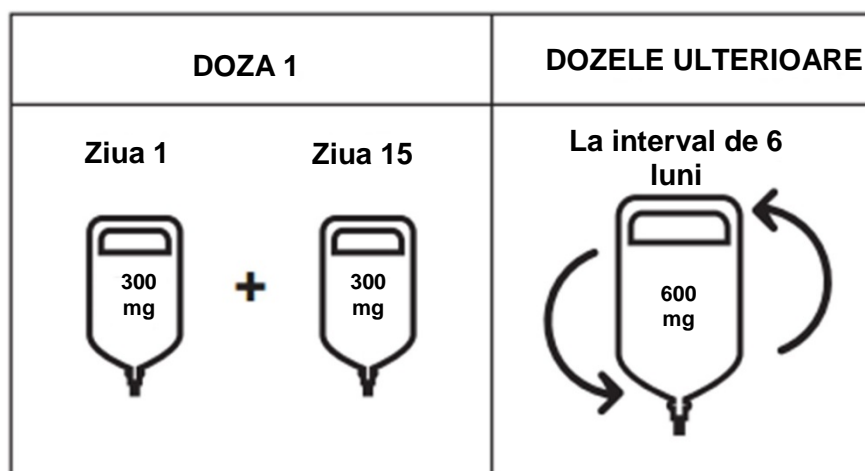
- Doza inițială

Doza inițială de 600 mg se administrează sub forma a două perfuzii intravenoase separate; prima sub forma unei perfuzii cu doza de 300 mg, urmată după 2 săptămâni de a doua perfuzie cu doză de 300 mg.

- Dozele ulterioare

Dozele ulterioare de ocrelizumab se administrează apoi sub forma unei singure perfuzii intravenoase cu o doză de 600 mg la interval de 6 luni (vezi Tabelul 1). Prima doză ulterioară de 600 mg trebuie administrată la șase luni după prima perfuzie a dozei inițiale. Trebuie menținut un interval de minim 5 luni între administrarea dozelor de ocrelizumab.

**Figura 1: Doza și planificarea administrării Ocrevus**



**Conduita terapeutică în cazul RAP înainte de administrarea perfuziei**

- Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de un profesionist cu experiență în domeniul sănătății cu acces la resurse adecvate pentru abordarea terapeutică a reacțiilor severe, cum sunt reacțiile grave asociate perfuziei (RAP), reacțiile de hipersensibilitate și/sau reacțiile anafilactice.
- Premedicația pentru RAP

Următoarele două medicamente trebuie administrate înaintea fiecărei perfuzii cu ocrelizumab pentru a reduce incidența și severitatea RAP:

- metilprednisolon (sau un echivalent) în doză de 100 mg administrat intravenos cu aproximativ 30 minute înaintea fiecărei perfuzii;
- antihistaminic, cu aproximativ 30-60 minute înaintea fiecărei perfuzii.

În plus, poate fi luată în considerare și administrarea ca premedicație a unui antitermic (de exemplu, paracetamol), cu aproximativ 30-60 minute înaintea fiecărei perfuzii.

- Hipotensiunea arterială, ca simptom al RAP, poate apărea pe durata administrării perfuziei. Prin urmare, întreruperea temporară a tratamentului antihipertensiv trebuie luată în considerare cu 12 ore înainte și pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Ocrevus. Nu au fost incluși în studii pacienți cu antecedente de insuficiență cardiacă congestivă (clasele III și IV New York Heart Association).

### **Instrucțiuni privind diluarea**

- Produsul trebuie pregătit de către un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică. A nu se agita flaconul. Pentru prepararea soluției perfuzabile diluate trebuie să se utilizeze un ac și o seringă, ambele sterile.
- Medicamentul este destinat numai pentru utilizare unică.
- Concentratul poate conține particule fine translucide și/sau reflectorizante asociate cu opalescență crescută. A nu se utiliza concentratul dacă prezintă modificări de culoare sau dacă concentratul conține particule străine.
- Medicamentul trebuie diluat înainte de administrare. Soluțiile pentru administrare intravenoasă se prepară prin diluarea concentratului într-o pungă de perfuzie care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu izotonă 9 mg/ml (0,9%) (300 mg/250 ml sau 600 mg/500 ml) până la o concentrație finală a ocrelizumab de aproximativ 1,2 mg/ml.
- Soluția perfuzabilă diluată trebuie administrată utilizând un set de perfuzie cu filtru încorporat cu dimensiunea porilor de 0,2 sau 0,22 micrometri.
- Înainte de începerea perfuziei intravenoase, conținutul pungii de perfuzie trebuie adus la temperatura camerei, pentru a se evita o reacție la perfuzie din cauza administrării soluției la temperaturi scăzute.

### **Mod de administrare**

- După diluare, tratamentul se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă folosind o linie de perfuzie destinată doar acestui medicament.
- Perfuziile nu trebuie administrate intravenos rapid sau în bolus.

**Tabelul 1: Doza și planificarea administrării**

		<b>Cantitatea de ocrelizumab de administrat</b>	<b>Instrucțiuni privind administrarea perfuziei</b>
<b>Doza inițială (600 mg)</b> divizată în 2 perfuzii	Perfuzia 1	300 mg în 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perfuzarea se începe cu o viteză de 30 ml/oră, timp de 30 minute.</li> <li>• Viteza poate fi crescută cu câte 30 ml/oră, la interval de 30 minute, până la maxim 180 ml/oră.</li> <li>• Fiecare perfuzie trebuie administrată în decurs de aproximativ 2,5 ore.</li> </ul>
	Perfuzia 2 (după 2 săptămâni)	300 mg în 250 ml	
<b>Dozele ulterioare (600 mg)</b> o singură perfuzie o dată la 6 luni	Opțiunea 1  Perfuzie cu o durată de aproximativ 3,5 ore	600 mg în 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perfuzarea se începe cu o viteză de 40 ml/oră, timp de 30 minute.</li> <li>• Viteza poate fi crescută cu câte 40 ml/oră, la interval de 30 minute, până la maxim 200 ml/oră.</li> <li>• Fiecare perfuzie trebuie administrată în decurs de aproximativ 3,5 ore.</li> </ul>
	SAU		
	Opțiunea 2  Perfuzie cu o durată de aproximativ 2 ore	600 mg în 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perfuzarea se începe cu o viteză de 100 ml/oră pentru primele 15 minute</li> <li>• Creșteți viteza perfuziei la 200 ml/oră pentru următoarele 15 minute</li> <li>• Creșteți viteza perfuziei la 250 ml/oră pentru următoarele 30 minute</li> <li>• Creșteți viteza perfuziei la 300 ml/oră pentru cele 60 minute rămase</li> <li>• Fiecare perfuzie trebuie administrată în decurs de aproximativ 2 ore.</li> </ul>

**Conduita terapeutică în cazul RAP apărute în timpul și după încheierea perfuziei**

Pacienții trebuie supravegheați pe durata administrării perfuziei și timp de cel puțin o oră după terminarea perfuziei.

**Pe durata perfuziei**

- Modificări ale perfuziei în cazul RAP

În cazul apariției RAP pe durata administrării oricărei perfuzii, se vor avea în vedere următoarele modificări.

#### RAP care pun viața în pericol

Perfuzia trebuie oprită imediat și pacientului trebuie să i se administreze tratamentul adecvat în cazul în care apar semne ale unei RAP care pune viața în pericol sau care provoacă dizabilitate, cum sunt hipersensibilitate acută sau sindrom de detresă respiratorie acută. Perfuzia trebuie oprită permanent la acești pacienți (vezi pct. 4.3).

#### RAP severe

Dacă un pacient prezintă o RAP severă (de exemplu, dispnee) sau un complex de simptome constând în eritem facial, febră și durere faringiană, perfuzia trebuie întreruptă imediat și pacientului trebuie să i se administreze tratament simptomatic. Perfuzia trebuie reluată numai după remiterea tuturor simptomelor. La momentul reluării, viteza inițială de perfuzare trebuie să fie redusă la jumătate din viteza de perfuzare la momentul debutului reacției. Nu este necesară nicio modificare a perfuzării pentru perfuziile ulterioare, cu excepția cazului în care pacientul prezintă o RAP.

#### RAP ușoare până la moderate

În cazul în care pacientul prezintă o RAP ușoară până la moderată (de exemplu, cefalee), viteza de perfuzare trebuie redusă la jumătate din viteza de la debutul evenimentului. Această viteză de perfuzare trebuie menținută timp de cel puțin 30 minute. Dacă este tolerată, viteza de perfuzare poate fi apoi crescută ulterior, conform vitezei inițiale de perfuzare. Nu este necesară nicio modificare a perfuzării pentru perfuziile ulterioare, cu excepția cazului în care pacientul prezintă o RAP.

- Pacienților care prezintă simptome pulmonare severe, cum sunt bronhospasm sau acutizarea astmului bronșic, trebuie să li se întrerupă perfuzia imediat și permanent. După administrarea tratamentului simptomatic, pacientul trebuie monitorizat până la remiterea simptomelor pulmonare, deoarece ameliorarea inițială a simptomelor poate fi urmată de deteriorare.
- Hipersensibilitatea poate fi dificil de diferențiat de o RAP în ceea ce privește simptomele. Dacă se suspectează o reacție de hipersensibilitate pe durata administrării perfuziei, perfuzia trebuie oprită imediat și permanent.

#### **După administrarea perfuziei**

- Pacienții trebuie supravegheați pentru orice simptom de RAP timp de cel puțin o oră după terminarea perfuziei.
- Medicii trebuie să avertizeze pacienții cu privire la faptul că o RAP poate apărea în interval de 24 ore de la perfuzie.

#### **Perioada de valabilitate**

##### Flacoane sigilate

2 ani

##### Soluția diluată pentru perfuzie intravenoasă

- Stabilitatea chimică și fizică în cursul utilizării a fost demonstrată pentru 24 ore la temperaturi de 2-8°C și, ulterior 8 ore la temperatura camerei.
- Din punct de vedere microbiologic, soluția preparată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, responsabilitatea privind durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare



revine utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi de 2-8°C și, ulterior timp de 8 ore la temperatura camerei, cu excepția cazului când diluarea a fost realizată în condiții de asepsie controlate și validate.

- În cazul în care o perfuzie intravenoasă nu poate fi finalizată în aceeași zi, soluția rămasă trebuie aruncată.