

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ocrevus 300 mg concentrato per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione

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

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

#### Premedicazione per reazioni correlate all'infusione

Prima di ogni infusione di ocrelizumab si devono somministrare le seguenti due premedicazioni allo scopo di ridurre la frequenza e la severità delle IRR (per ulteriori indicazioni su come ridurre le IRR, vedere paragrafo 4.4):

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

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

## Posologia

### *Dose iniziale*

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

### *Dosi successive*

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

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

## Modifiche dell'infusione in caso di IRR

### *IRR potenzialmente letale*

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

### *IRR severa*

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

### *IRR da lieve a moderata*

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

## Modifiche della posologia durante il trattamento

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

## Dosi ritardate o dimenticate

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

## Popolazioni speciali

### *Adulti di età superiore a 55 anni e popolazione anziana*

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

### *Alterazione della funzionalità renale*

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

### *Alterazione della funzionalità epatica*

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

### *Popolazione pediatrica*

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

## Modo di somministrazione

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

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

**Tabella 1 Posologia**

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

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

Le soluzioni per infusione endovenosa si preparano diluendo il concentrato in una sacca per infusione contenente una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) fino a raggiungere una concentrazione finale di ocrelizumab di circa 1,2 mg/mL.

Per istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### Tracciabilità

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

##### Reazioni correlate all'infusione (IRR)

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

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

##### *Prima dell'infusione*

##### Gestione delle reazioni severe

Si deve disporre di mezzi adeguati per gestire le reazioni severe, come IRR gravi, reazioni di ipersensibilità e/o reazioni anafilattiche.

##### Ipotensione

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

##### Premedicazione

I pazienti devono ricevere una premedicazione per ridurre la frequenza e la gravità delle IRR (vedere paragrafo 4.2).

##### *Durante l'infusione*

Nei pazienti che manifestano sintomi polmonari severi, come broncospasma o esacerbazione dell'asma, devono essere adottate le seguenti misure:

- si deve interrompere l'infusione immediatamente e in via definitiva
- deve essere somministrato un trattamento sintomatico
- si deve monitorare il paziente fino alla risoluzione dei sintomi polmonari poiché un iniziale miglioramento dei sintomi clinici può essere seguito da un peggioramento.

Può essere difficile distinguere i sintomi di ipersensibilità da quelli di una IRR. In caso di sospetta reazione di ipersensibilità durante l'infusione, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e in via definitiva (vedere di seguito "Reazioni di ipersensibilità").

##### *Dopo l'infusione*

I pazienti devono essere posti sotto osservazione per almeno un'ora dopo il completamento dell'infusione per rilevare eventuali sintomi di IRR.

I medici devono avvisare i pazienti della possibilità che una IRR si verifichi nelle 24 ore successive all'infusione.

Vedere paragrafo 4.2 per una guida sulle modifiche dell'infusione in caso di IRR.

## Reazioni di ipersensibilità

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

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

## Infezione

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

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

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

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

### *Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)*

L'infezione da virus di John Cunningham (JCV) con conseguente sviluppo di PML è stata osservata molto raramente in pazienti trattati con anticorpi anti-CD20, ocrelizumab compreso, e si è associata principalmente a fattori di rischio (popolazione di pazienti per es. con linfopenia, età avanzata, in politerapia con immunosoppressori).

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

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

### *Riattivazione dell'epatite B*

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

Lo screening per l'HBV deve essere eseguito in tutti i pazienti prima dell'inizio del trattamento secondo le linee guida locali. I pazienti con HBV attivo (ossia un'infezione confermata da risultati



positivi dei test HBsAg e anti-HB) non devono essere trattati con ocrelizumab (vedere paragrafo 4.3). I pazienti con sierologia positiva (ossia con risultati negativi per HBsAg e positivi per l'anticorpo core dell'HB (HBcAb +) e i portatori di HBV (positivi per l'antigene di superficie, HBsAg+) devono consultare un esperto in malattie epatiche prima di iniziare il trattamento e devono essere monitorati e gestiti ai sensi degli standard medici locali per prevenire una riattivazione dell'epatite B.

#### *Neutropenia tardiva*

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

#### Neoplasie maligne

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

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

#### Trattamento dei pazienti severamente immunocompromessi

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

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

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

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

## Vaccinazioni

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

In uno studio randomizzato in aperto, i pazienti affetti da SMR sono stati in grado di produrre risposte umorali, anche se ridotte, al vaccino con tossoide tetanico, al vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente con o senza richiamo, al vaccino con il neoantigene emocianina di *Megathura crenulata* e al vaccino antinfluenzale stagionale. (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Si raccomanda di vaccinare i pazienti trattati con Ocrevus con vaccini antinfluenzali stagionali inattivati.

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

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

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

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

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

## Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

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

## Vaccinazioni

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

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

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

## Immunosoppressori

È sconsigliato usare altre terapie immunosoppressive in concomitanza con ocrelizumab, fatta eccezione per i corticosteroidi per il trattamento sintomatico delle recidive (vedere paragrafo 4.4).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne potenzialmente fertili

Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare misure contraccettive durante la terapia con ocrelizumab e per 12 mesi dopo l'ultima infusione di ocrelizumab.

#### Gravidanza

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

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

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

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità

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

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più importanti e segnalate con maggiore frequenza sono state IRR (34,3% e 40,1% rispettivamente nella SMR e nella SMPP) e infezioni (58,5% e 72,2% rispettivamente nella SMR e nella SMPP) (vedere paragrafo 4.4).

## Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 2 che segue sono indicate le reazioni avverse riferite negli studi clinici e provenienti dalla segnalazione spontanea. Le reazioni avverse sono riportate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo il *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) e per categorie di frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) molto rara ( $\leq 1/10.000$ ) e non nota (quando non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'intero di ciascun raggruppamento per sistemi e organi, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di frequenza.

**Tabella 2 Reazioni avverse**

<b>MedDRA</b> <b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non Nota</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Infezione delle vie respiratorie superiori, nasofaringite, influenza	Sinusite, bronchite, herpes orale, gastroenterite, infezione delle vie respiratorie, infezione virale, herpes zoster, congiuntivite, cellulite	
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		Neutropenia	Neutropenia ad esordio tardivo <sup>2</sup>
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Tosse, catarro	
<b>Esami diagnostici</b>	Immunoglobuline M ematiche ridotte	Immunoglobuline G ematiche ridotte	
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>	Reazioni correlate all'infusione <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> Vedere "Descrizione di reazioni avverse selezionate".

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

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### *Reazioni correlate all'infusione*

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

Negli studi clinici con controllo attivo (SMR), le IRR hanno rappresentato la reazione avversa più comune nel gruppo di trattamento con ocrelizumab, con un'incidenza complessiva del 34,3% rispetto a un'incidenza del 9,9% nel gruppo trattato con interferone beta-1a (infusione di placebo). L'incidenza di IRR è stata più elevata in assoluto durante la Dose 1, infusione 1 (27,5%) per poi ridursi nel tempo fino al < 10% alla Dose 4. Nella maggior parte dei casi, in entrambi i gruppi di trattamento le IRR hanno avuto un'intensità da lieve a moderata. Il 21,7% e il 10,1% dei pazienti trattati con ocrelizumab hanno manifestato IRR rispettivamente lievi e moderate, il 2,4% ha manifestato IRR severe e lo 0,1% IRR potenzialmente letali.

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

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

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

#### *Infezione*

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

#### *Infezioni delle vie respiratorie*

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

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

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

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

### Herpes

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

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

### Anomalie negli esami di laboratorio

#### Immunoglobuline

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

#### Linfociti

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

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

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

#### Neutrofili

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

Nella maggior parte dei casi le riduzioni dei neutrofili sono state transitorie (osservate soltanto una volta per un dato paziente trattato con ocrelizumab) e di grado 1 (tra <LLN e 1500 cellule/mm<sup>3</sup>) e 2 (tra 1000 e 1500 cellule/mm<sup>3</sup>) di severità. Nel complesso, circa l'1% dei pazienti nel gruppo ocrelizumab ha manifestato neutropenia di grado 3 o 4. Un paziente con neutropenia di grado 3 (tra 500 e 1000 cellule/mm<sup>3</sup>) e un paziente con neutropenia di grado 4 (< 500 cellule/mm<sup>3</sup>) hanno avuto bisogno di trattamento specifico con fattore stimolante le colonie granulocitarie e hanno proseguito la

terapia con ocrelizumab dopo l'episodio. La neutropenia può verificarsi diversi mesi dopo la somministrazione di ocrelizumab (vedere paragrafo 4.4).

#### Altro

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9 Sovradosaggio**

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

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, immunosoppressori selettivi; codice ATC: L04AA36.

#### Meccanismo d'azione

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

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

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

## Effetti farmacodinamici

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

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

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

## Efficacia e sicurezza clinica

### *Forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR)*

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

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



**Tabella 3 Disegno dello studio, caratteristiche basali e demografiche**

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

\**Expanded Disability Status Scale.*

\*\*Pazienti che non erano stati trattati con una terapia modificante la malattia (DMT) nei 2 anni precedenti la randomizzazione.

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

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

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

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

<sup>1</sup>Dati aggregati in modo prospettico dallo studio 1 e 2.

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

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

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

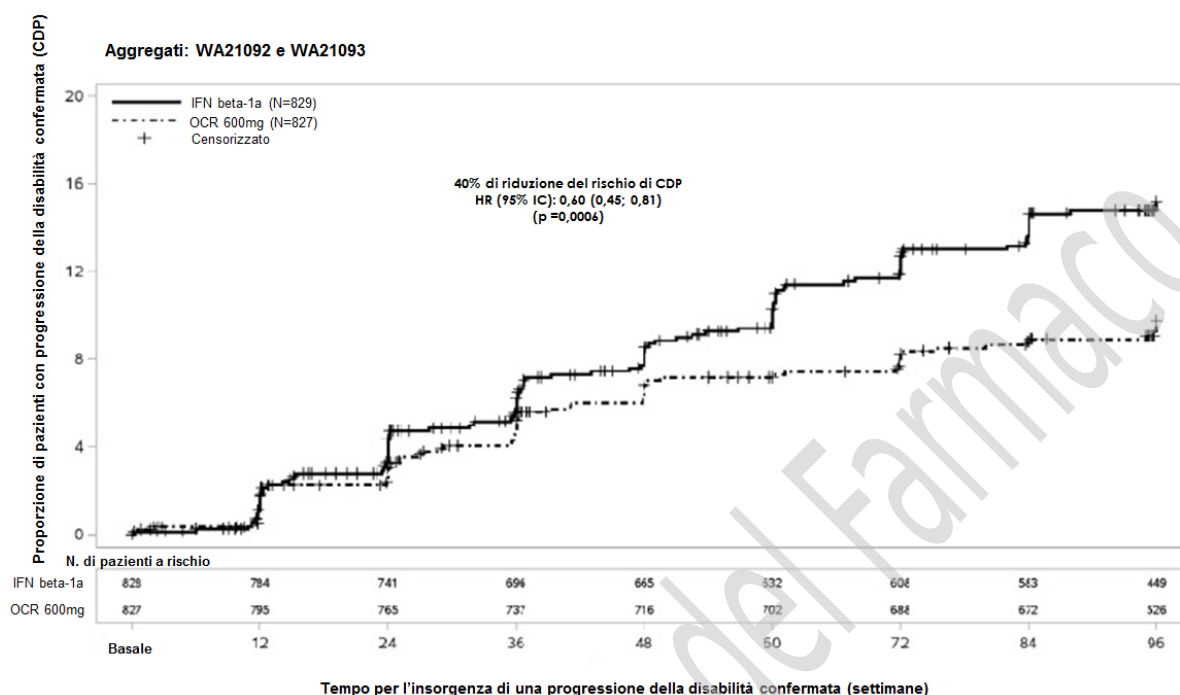
<sup>5</sup>Si definisce NEDA l'assenza di recidive secondo la definizione del protocollo, CDP per 12 settimane e qualsiasi attività rilevabile alla RM (lesioni in T1 captanti il gadolinio oppure lesioni in T2 nuove o in espansione) durante l'intero periodo di trattamento di 96 settimane. Risultato esplorativo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

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

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

<sup>8</sup>Recidive confermate (accompagnate da una variazione clinicamente rilevante nella EDSS).

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



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

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

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

#### *Sclerosi multipla primariamente progressiva (SMPP)*

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

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

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

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

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

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

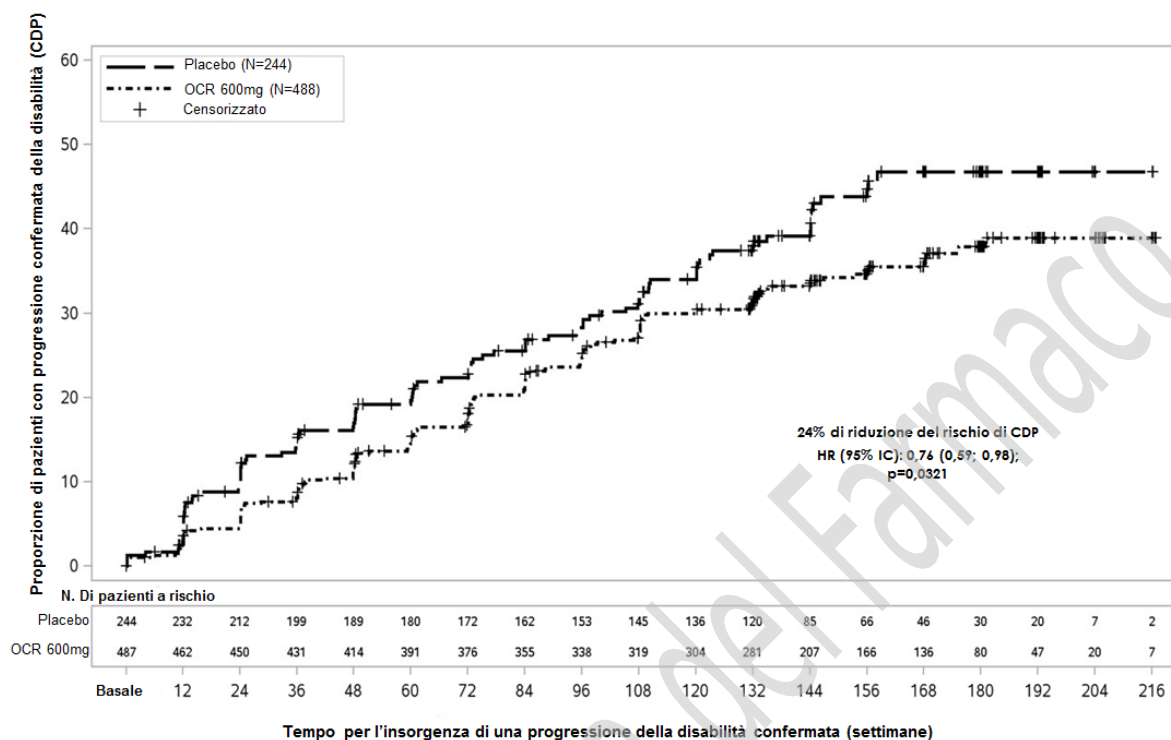
I risultati di questo studio dimostrano che ocrelizumab ritarda in modo significativo la progressione della malattia e riduce il peggioramento della velocità di deambulazione rispetto al placebo.

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

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

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

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



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

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

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

#### Sottostudio "Shorter Infusion"

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

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

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

### Immunogenicità

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

### Immunizzazioni

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

### Popolazione pediatrica

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

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

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

### Assorbimento

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

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

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

### Popolazioni speciali

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### *Anziani*

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

#### *Compromissione renale*

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

#### *Compromissione epatica*

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

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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



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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio acetato triidrato (E 262)  
Acido acetico glaciale  
Trealosio diidrato  
Polisorbato 20 (E 432)  
Acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

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

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

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcino integro

2 anni

#### Soluzione diluita per infusione endovenosa

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

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

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

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

Non congelare.

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

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

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

10 mL di concentrato in un flaconcino (di vetro incolore di tipo I).

Confezioni da 1 o 2 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

##### Istruzioni per la diluizione

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

Il prodotto è solo monouso.

Non usare il concentrato se il suo colore appare alterato o se il concentrato contiene particelle estranee (vedere paragrafo 3).

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

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

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

##### Smaltimento

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

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/17/1231/001

EU/1/17/1231/002

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 8 gennaio 2018

Data del rinnovo più recente: 21 settembre 2022

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## ALLEGATO II

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

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

### Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

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

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B    **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO****

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

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

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

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

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

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

Agenzia Italiana del Farmaco