

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ocrevus 920 mg, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 920 mg d'ocrelizumab dans 23 mL (40 mg/mL).

Ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé, produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide à légèrement opalescente, incolore à marron pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ocrevus est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie (voir rubrique 5.1).

Ocrevus est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques. La première administration doit être effectuée sous surveillance clinique avec un matériel médical approprié nécessaire pour la prise en charge des réactions sévères telles que des réactions sévères liées à l'injection, des réactions d'hypersensibilité et/ou des réactions anaphylactiques (voir rubrique 4.4).

Prémédication pour les réactions liées à l'injection

Les deux prémédications suivantes doivent être administrées peu de temps avant chaque injection d'ocrelizumab afin de réduire le risque de réactions liées à l'injection (RLI) locales et systémiques :

- 20 mg de dexaméthasone par voie orale (ou équivalent)
- un antihistaminique par voie orale (par exemple, desloratadine ou équivalent)

De plus, une prémédication par un antipyrétique (par exemple, paracétamol) peut également être envisagée peu de temps avant chaque administration.

Posologie

La dose recommandée est 920 mg administrée tous les 6 mois.
Aucune division de la dose initiale ou des doses suivantes en administrations séparées n'est nécessaire.
Un intervalle minimal de 5 mois doit être maintenu entre chaque dose d'ocrelizumab.

Injection ou arrêt de traitement en cas de réactions liées à l'injection

Réactions liées à l'injection engageant le pronostic vital

En cas de signes de réactions liées à l'injection engageant le pronostic vital, l'injection doit être immédiatement arrêtée, et le patient doit recevoir un traitement approprié. Le traitement doit être définitivement arrêté chez ces patients (voir rubrique 4.3).

Réactions sévères liées à l'injection

Si un patient présente une réaction sévère liée à l'injection, l'injection doit être immédiatement interrompue, et le patient doit recevoir un traitement symptomatique. L'injection ne sera reprise qu'après la résolution de tous les symptômes (voir rubrique 4.4).

Doses retardées ou oubliées

Si une injection est oubliée, elle doit être administrée dès que possible ; ne pas attendre la dose planifiée suivante. L'intervalle de traitement de 6 mois (avec un minimum de 5 mois) doit être maintenu entre les doses.

Populations particulières

Adultes de plus de 55 ans

Sur la base des données disponibles limitées pour ocrelizumab par voie intraveineuse (voir rubriques 5.1 et 5.2), aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 55 ans. Les patients ayant participé aux études cliniques continuent de recevoir 600 mg d'ocrelizumab par voie intraveineuse tous les six mois après avoir atteint l'âge de 55 ans. L'utilisation d'ocrelizumab par voie sous-cutanée n'a pas été étudiée chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Insuffisance rénale

La sécurité et l'efficacité d'ocrelizumab n'ont pas été formellement étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale. Des patients présentant une insuffisance rénale légère ont été inclus dans les études cliniques. Il n'y a pas d'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère. Ocrelizumab est un anticorps monoclonal qui est éliminé par catabolisme (c'est-à-dire par dégradation en peptides et en acides aminés), et un ajustement de la dose ne devrait donc pas être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité d'ocrelizumab n'ont pas été formellement étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Des patients présentant une insuffisance hépatique légère ont été inclus dans les études cliniques. Il n'y a pas d'expérience chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère. Ocrelizumab est un anticorps monoclonal qui est éliminé par catabolisme (plutôt que par métabolisme hépatique), et un ajustement de la dose ne devrait donc pas être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ocrelizumab chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ocrevus 920 mg, solution injectable n'est pas destiné à une administration intraveineuse et doit être toujours administré par injection sous-cutanée par un professionnel de santé.

Il est important de vérifier les informations présentes sur l'étiquette pour s'assurer que la forme médicamenteuse (intraveineuse ou sous-cutanée)

administrée au patient soit bien celle prescrite.

Les patients peuvent commencer le traitement par ocrelizumab par voie intraveineuse ou sous-cutanée et les patients recevant actuellement ocrelizumab par voie intraveineuse peuvent poursuivre le traitement avec ocrelizumab par voie intraveineuse ou passer à Ocrevus 920 mg, solution injectable.

La dose de 920 mg doit être administrée par voie sous-cutanée dans l'abdomen pendant environ 10 minutes. L'utilisation d'un set de perfusion sous-cutanée (par exemple, avec une aiguille à ailettes/papillon) est recommandée. Tout volume résiduel restant dans le set de perfusion sous-cutanée ne doit pas être administré au patient.

Le site d'injection doit être l'abdomen, à l'exception de la zone de 5 cm autour du nombril. Les injections ne doivent jamais être faites dans des zones où la peau est rouge, contusionnée, sensible, ou dure, ou dans des zones où il y a des grains de beauté ou des cicatrices.

Ocrevus solution injectable doit toujours être administré par un professionnel de santé. Pour la première administration, une surveillance après l'injection avec un accès à un matériel médical approprié pour la prise en charge des réactions sévères telles que les RLI, pendant au moins une heure après l'injection est recommandée. Pour les doses suivantes, la nécessité d'une surveillance après l'injection est à l'appréciation du médecin (voir rubrique 4.4).

Pour des instructions sur l'utilisation et la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Infection active en cours (voir rubrique 4.4).
- Patients présentant un déficit immunitaire sévère (voir rubrique 4.4).
- Affections malignes évolutives connues (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions liées à l'injection (RLI)

Le traitement avec ocrelizumab par voie sous-cutanée est associé à des réactions liées à l'injection, qui peuvent être dues à la libération de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. Les médecins doivent prévenir les patients que des RLI peuvent survenir pendant ou dans les 24 heures suivant l'administration. Les symptômes de RLI ont été plus fréquemment rapportés lors de la première injection. Les RLI peuvent être des réactions locales ou systémiques. Les symptômes fréquents des RLI locales au site d'injection comprennent des érythèmes, des douleurs, des gonflements et des prurits. Les symptômes fréquents des RLI systémiques comprennent des céphalées et des nausées (voir rubrique 4.8).

Peu de temps avant l'injection, les patients doivent recevoir une prémédication pour réduire le risque des RLI (voir rubrique 4.2). Les patients doivent rester en observation pendant au moins une heure après la première administration du médicament afin de détecter tout symptôme de RLI sévères. Des ressources appropriées doivent être disponibles pour la prise en charge des RLI sévères, des réactions d'hypersensibilité et/ou des réactions anaphylactiques lors de la première administration du médicament. Pour les doses suivantes, la nécessité d'une surveillance post-injection est à l'appréciation du médecin. Les RLI peuvent être prises en charge par un traitement symptomatique, si elles surviennent.

En cas de signes de RLI engageant le pronostic vital, l'injection doit être immédiatement arrêtée, et le patient doit recevoir un traitement approprié. Le traitement par ocrelizumab doit être définitivement arrêté chez ces patients. Si un patient présente une RLI sévère, l'injection doit être immédiatement interrompue, et le patient doit recevoir un traitement symptomatique. L'injection ne sera reprise qu'après la résolution de tous les symptômes.

Ocrevus par voie intraveineuse est associé à des réactions associées à la perfusion (RAP), qui peuvent être aussi dues à la libération de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. Les RAP peuvent se manifester par un prurit, un rash, une urticaire, un érythème, une irritation de la gorge, une douleur oro-pharyngée, une dyspnée, un œdème pharyngé ou laryngé, des bouffées vasomotrices, une hypotension, de la fièvre, une fatigue, des céphalées, des étourdissements, des nausées, une tachycardie et une anaphylaxie. Des RAP graves, certaines nécessitant une hospitalisation, ont été rapportées avec ocrelizumab par voie intraveineuse.

L'hypersensibilité peut être cliniquement indiscernable des symptômes d'une RLI ou d'une RAP. En cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité, l'injection doit être arrêtée immédiatement et de façon définitive (voir ci-dessous « Réactions d'hypersensibilité »).

Réactions d'hypersensibilité

Une réaction d'hypersensibilité peut également se produire (réaction allergique aiguë au médicament). Les réactions d'hypersensibilité aiguës de type 1 (médiées par les IgE) peuvent être cliniquement indiscernables des symptômes des RLI.

Une réaction d'hypersensibilité peut survenir lors de n'importe quelle administration, même si elle ne se produit généralement pas pendant la

première administration. Lors des administrations, suivantes, des symptômes plus sévères que ceux observés précédemment, ou l'apparition de nouveaux symptômes sévères, doivent rapidement faire envisager une réaction d'hypersensibilité potentielle. Les patients avec une hypersensibilité à ocrelizumab connue et médiée par les IgE ou à l'un des excipients ne doivent pas être traités (voir rubrique 4.3).

Infection

L'administration d'ocrelizumab doit être reportée chez les patients présentant une infection active jusqu'à la résolution de l'infection.

Avant traitement, il est recommandé de vérifier le statut immunitaire du patient car les patients présentant un déficit immunitaire sévère (par exemple, une lymphopénie, une neutropénie, une hypogammaglobulinémie) ne doivent pas être traités (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Globalement, la proportion de patients ayant présenté une infection grave était similaire à celle des comparateurs (voir rubrique 4.8) dans les études avec ocrelizumab par voie intraveineuse. La fréquence des infections de grade 4 (engageant le pronostic vital) et de grade 5 (fatales) était faible dans tous les groupes de traitement, mais dans la SEP-PP elle était plus élevée avec ocrelizumab par voie intraveineuse en comparaison au placebo pour les infections engageant le pronostic vital (1,6 % vs 0,4 %) et les infections fatales (0,6 % vs 0 %). Toutes les infections engageant le pronostic vital ont été résolues sans arrêter le traitement par ocrelizumab.

Dans la SEP-PP, les patients ayant des troubles de déglutition ont un risque plus élevé de pneumonie d'inhalation. Un traitement par ocrelizumab peut augmenter davantage le risque de pneumonie sévère chez ces patients. Les médecins doivent prendre rapidement toutes les mesures pour les patients présentant une pneumonie.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des infections par le virus de John Cunningham (JCV) débouchant sur une LEMP ont été observées très rarement chez des patients traités par des anticorps anti-CD20, dont ocrelizumab, et principalement associé à des facteurs de risque (population de patients, avec par exemple : lymphopénie, âge avancé, polymédication avec immunosuppresseurs).

Les médecins doivent être vigilants afin de détecter les signes et symptômes précoces de LEMP, qui peuvent inclure toute nouvelle apparition ou aggravation de signes et symptômes neurologiques, car ils peuvent être similaires à ceux de la SEP.

En cas de suspicion d'une LEMP, le traitement par ocrelizumab doit être interrompu. Une évaluation, incluant une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), de préférence avec produit de contraste (comparée à l'IRM d'avant traitement), un test de confirmation recherchant l'Acide Désoxyribonucléique (ADN) du JCV dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et des évaluations neurologiques répétées doivent être envisagés. En cas de confirmation d'une LEMP, le traitement doit être définitivement arrêté.

Réactivation de l'hépatite B

Une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), débouchant dans certains cas sur une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès, a été rapportée chez des patients traités par des anticorps anti-CD20.

Un dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant l'instauration du traitement conformément aux recommandations locales. Les patients avec un VHB actif (c'est-à-dire une infection active confirmée par des résultats positifs aux tests recherchant l'Ag HBs et l'anticorps anti-HB) ne doivent pas être traités par ocrelizumab (voir rubrique 4.3). Les patients avec une sérologie positive (c'est-à-dire négatifs pour l'Ag HBs et positifs pour l'anticorps anti-HBc (Ac HBc +), porteurs du VHB (positifs pour l'antigène de surface, Ag HBs +) doivent consulter un médecin spécialisé en hépatologie avant le début du traitement et ils doivent être surveillés et pris en charge selon les recommandations médicales locales afin de prévenir une réactivation de l'hépatite B.

Neutropénie tardive

Des cas de neutropénies tardives ont été rapportés au moins 4 semaines après la dernière perfusion d'ocrelizumab par voie intraveineuse (voir rubrique 4.8). Bien que certains cas étaient de grade 3 ou 4, la majorité des cas étaient de grade 1 ou 2. Il est recommandé de mesurer les neutrophiles sanguins chez les patients ayant des signes et symptômes d'infection.

Cancers

Un nombre plus élevé de cancers (dont des cancers du sein) a été observé pendant la période contrôlée des études cliniques pivots chez des patients traités par ocrelizumab par voie intraveineuse en comparaison aux groupes contrôles. L'incidence était dans la limite attendue pour une population de patients atteints de SEP. Après environ 10 ans de traitement continu par ocrelizumab au cours de la période contrôlée et de la phase d'extension en ouvert des études cliniques pivots, l'incidence des cancers est restée dans la limite attendue pour une population de patients atteints de SEP. Les patients avec un cancer évolutif connu ne doivent pas être traités par ocrelizumab (voir rubrique 4.3). Le bénéfice risque doit être considéré individuellement chez les patients qui ont des facteurs de risque de cancers et chez les patients sous surveillance étroite pour détecter une éventuelle récurrence d'un cancer. Les patientes doivent subir des examens standards de dépistage du cancer du sein conformément aux recommandations locales.

Traitement des patients présentant un déficit immunitaire sévère

Les patients présentant un déficit immunitaire sévère ne doivent pas être traités avant résolution du déficit immunitaire (voir rubrique 4.3).

Dans d'autres maladies auto-immunes, l'utilisation concomitante d'ocrelizumab et d'immunosuppresseurs (par exemple, corticoïdes au long cours, médicaments de fond antirhumatismaux [disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs] non biologiques et biologiques, mycophénolate mofétil, cyclophosphamide, azathioprine) a entraîné une augmentation des infections graves, y compris des infections opportunistes. Ces infections comprenaient, mais sans s'y limiter : pneumonie atypique et pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie varicelleuse, tuberculose, histoplasmosse. Dans de rares cas, certaines de ces infections ont été fatales. Une analyse exploratoire a mis en évidence les facteurs de risque d'infections graves suivants : utilisation de doses d'ocrelizumab plus fortes que les doses recommandées dans la SEP, présence d'autres comorbidités, utilisation au long cours d'immunosuppresseurs/corticoïdes.

Il n'est pas recommandé d'utiliser d'autres immunosuppresseurs en même temps qu'ocrelizumab, à l'exception de corticoïdes pour le traitement symptomatique des poussées. Les connaissances sur le lien entre l'utilisation concomitante de corticoïdes pour le traitement symptomatique des poussées et l'augmentation du risque d'infection en pratique clinique sont limitées. Dans les études pivots d'ocrelizumab par voie intraveineuse dans la SEP, l'administration de corticoïdes pour le traitement des poussées n'était pas associée à une augmentation du risque d'infection grave.

Lors de l'instauration d'ocrelizumab après un traitement immunosuppresseur ou l'instauration d'un traitement immunosuppresseur après ocrelizumab, le potentiel chevauchement des effets pharmacodynamiques doit être pris en considération (voir rubrique 5.1). Il convient de faire

preuve de prudence lors de la prescription d'ocrelizumab en prenant en considération la pharmacodynamie des autres traitements de fond de la SEP.

Vaccins

La sécurité d'une immunisation par des vaccins vivants ou vivants atténués, après un traitement par ocrelizumab n'a pas été étudiée et la vaccination par des vaccins vivants atténués ou vivants n'est pas recommandée au cours du traitement et jusqu'à la repopulation en lymphocytes B. Dans les études cliniques, le délai médian de repopulation en lymphocytes B a été de 72 semaines (voir rubrique 5.1).

Dans une étude randomisée en ouvert, les patients atteints de SEP-R traités avec ocrelizumab par voie intraveineuse ont présenté une réponse humorale, bien que réduite, au vaccin antitétanique, au vaccin anti-pneumococcique polysaccharidique 23-valent (VPP-23) avec ou sans une vaccination de rappel, au néoantigène « hémocyanine de patelle » et au vaccin contre la grippe saisonnière (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Il est recommandé de vacciner les patients traités par ocrelizumab contre la grippe saisonnière avec des vaccins inactivés.

Les médecins doivent vérifier le statut vaccinal des patients pour lesquels un traitement par ocrelizumab est envisagé. Si un vaccin est requis pour un patient, il devra être réalisé au moins 6 semaines avant l'instauration du traitement avec ocrelizumab.

Exposition in utero à ocrelizumab et vaccination des nouveau-nés et nourrissons par des vaccins vivants ou vivants atténués

En raison de la déplétion potentielle en lymphocytes B chez les enfants dont la mère a été exposée à ocrelizumab durant la grossesse, il est recommandé que toute vaccination par des vaccins vivants ou vivants atténués soit retardée jusqu'à ce que le taux de lymphocytes B soit revenu à la normale. Par conséquent, il est recommandé de mesurer le taux de lymphocytes B CD19+ chez les nouveau-nés et nourrissons avant leur vaccination.

Il est recommandé que toutes les vaccinations, en dehors des vaccins vivants ou vivants atténués, suivent le calendrier vaccinal local. Une mesure des titres d'anticorps induits par le vaccin doit être envisagée afin de vérifier si les individus ont présenté une réponse immunitaire protectrice, car l'efficacité de la vaccination peut être diminuée.

La sécurité et le délai de vaccination doivent être discutés avec le médecin du nourrisson (voir rubrique 4.6).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est à dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée, car aucune interaction n'est attendue par l'intermédiaire des enzymes du cytochrome P450, d'autres enzymes métabolisantes ou transporteurs.

Vaccins

La sécurité d'une immunisation par des vaccins vivants ou vivants atténués après un traitement par ocrelizumab n'a pas été étudiée.

Des données sont disponibles sur les effets du vaccin antitétanique, du vaccin anti-pneumococcique polysaccharidique 23-valent (VPP-23), du néoantigène « hémocyanine de patelle » et du vaccin contre la grippe saisonnière chez les patients traités par ocrelizumab par voie intraveineuse (voir rubrique 4.4 et 5.1).

Après un traitement de 2 ans avec ocrelizumab par voie intraveineuse, les proportions de patients avec des titres d'anticorps positifs contre *S. pneumoniae*, les oreillons, la rubéole et la varicelle, étaient généralement similaires aux proportions à l'inclusion.

Immunosuppresseurs

Il n'est pas recommandé d'utiliser d'autres traitements immunosuppresseurs en même temps qu'ocrelizumab, à l'exception de corticoïdes pour le traitement symptomatique des poussées (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception pendant le traitement par ocrelizumab et durant les 4 mois qui suivent la dernière dose administrée d'ocrelizumab.

Grossesse

Il existe une quantité limitée de données concernant l'utilisation d'ocrelizumab chez la femme enceinte. Ocrelizumab est une immunoglobuline G (IgG). L'IgG est connue pour traverser la barrière placentaire. Le report de la vaccination par vaccins vivants ou vivants atténués doit être envisagé chez les nouveau-nés et nourrissons nés de mères ayant été exposées à ocrelizumab *lors de la grossesse*. Aucune donnée sur le taux de lymphocytes B n'a été collectée chez les nouveau-nés et les nourrissons exposés à ocrelizumab et la durée potentielle d'une déplétion en lymphocytes B chez les nouveau-nés et les nourrissons n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Une déplétion transitoire en lymphocytes B périphériques et une lymphopénie ont été rapportées chez des nourrissons nés de mères exposées à d'autres anticorps anti-CD20 pendant la grossesse. Une déplétion en lymphocytes B *in utero* a été aussi détectée dans les études chez l'animal.

Les études chez l'animal (toxicité embryo-fœtale) n'indiquent pas d'effets tératogènes. Une toxicité sur la reproduction a été observée dans les études de développement pré- et post-natal (voir rubrique 5.3).

Ocrelizumab doit être évité pendant la grossesse sauf si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Les IgG humaines sont connues pour être excrétées dans le lait maternel au cours des premiers jours suivant la naissance (période de colostrum), puis leur concentration diminue rapidement.

Dans une étude prospective, multicentrique, en ouvert, MN42989 (SOPRANINO), 13 femmes allaitantes ont reçu ocrelizumab sur une durée médiane de 2,0 mois post-partum (intervalle de 0,5 à 5,0 mois). De faibles concentrations d'ocrelizumab ont été détectées dans le lait maternel pendant les 60 jours suivant la première perfusion post-partum (dose relative médiane chez le nourrisson de 0,27 % [intervalle de 0,0-1,8 %], indiquant un transfert minimal d'ocrelizumab dans le lait maternel. Trente jours après la première perfusion post-partum de la mère, ocrelizumab était indétectable dans tous les échantillons de sérum disponibles de nourrissons allaités (n=9), et les taux de lymphocytes B du nourrisson étaient dans les limites normales dans tous les échantillons de sang disponibles (n=10). Aucun effet d'ocrelizumab sur la santé, la croissance et le développement des nourrissons n'a été observé chez les nourrissons allaités sur une période de suivi de 44,6 semaines (intervalle de 8,6 à 62,7 semaines).

Bien qu'aucune donnée clinique ne soit disponible chez les nourrissons potentiellement exposés à ocrelizumab par le lait maternel et recevant des vaccins vivants ou des vaccins vivants atténués, aucun risque n'est attendu en raison des taux normaux de lymphocytes B et des taux sériques d'ocrelizumab indétectables observés chez ces nourrissons.

Dans une autre étude clinique prospective, de faibles concentrations d'ocrelizumab ont également été observées dans le lait maternel (dose relative médiane chez le nourrisson de 0,1 % [intervalle de 0,07-0,7 %]) dans les 90 jours suivant la première perfusion post-partum de la mère chez 29 femmes allaitantes ayant reçu ocrelizumab sur une durée médiane de 4,3 mois (intervalle de 0,1 à 36 mois) après la naissance. Le suivi de 21 nourrissons allaités pendant au moins 2 semaines rapporte une croissance et un développement normal jusqu'à l'âge de 1 an.

Ocrelizumab peut être utilisé pendant l'allaitement et être débuté quelques jours après la naissance.

Fertilité

Les données précliniques issues des études de fertilité chez le singe *Cynomolgus* mâle et femelle exposés à ocrelizumab n'ont pas révélé de risque particulier pour l'être humain.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ocrevus n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Pendant la période contrôlée des études cliniques pivots, les effets indésirables (EI) les plus importants et les plus fréquemment rapportés ont été les RAP (34,3 % ; 40,1 % dans la SEP-R et la SEP-PP respectivement) et les infections (58,5 % ; 72,2 % dans la SEP-R et la SEP-PP respectivement) (voir rubrique 4.4).

Au total, 2 376 patients ont été inclus durant la période contrôlée des études cliniques pivots ; parmi ces patients, 1 852 ont été inclus dans la phase d'extension en ouvert. Durant la phase d'extension en ouvert, tous les patients sont passés à un traitement par ocrelizumab. 1 155 patients ont terminé la phase d'extension en ouvert, conduisant au total à un recul d'environ 10 ans de traitement continu par ocrelizumab (exposition de 15 515 patients-années) durant la période contrôlée et la phase d'extension en ouvert. Le profil de sécurité global observé pendant la période contrôlée et la phase d'extension en ouvert reste conforme à celui observé durant la période contrôlée.

Le profil de sécurité d'Ocrevus solution injectable a été cohérent avec le profil de sécurité connu d'ocrelizumab par voie intraveineuse présenté dans le tableau 1 ci-dessous à l'exception des effets indésirables très fréquents de RLI.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés durant la période contrôlée des études cliniques pivots avec ocrelizumab par voie intraveineuse et issus des notifications spontanées sont listés ci-dessous dans le Tableau 1. Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par catégories de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

Tableau 1 : Effets indésirables

(MedDRA) Classe de systèmes d'organes (SOC)	Très fréquent	Fréquent	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, grippe	Sinusite, bronchite, herpès buccal, gastroentérite, infection des voies respiratoires, infection virale, zona, conjonctivite, cellulite	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie	Neutropénie tardive ³
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux, catarrhe	
Investigations	Diminution du taux sanguin d'immunoglobulines M	Diminution du taux sanguin d'immunoglobulines G	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réactions associées à la perfusion ¹ , réactions liées à l'injection ^{2,3}		

¹ Observé uniquement dans les données poolées d'ocrelizumab par voie intraveineuse.

² Observé dans une étude en dehors des données poolées d'ocrelizumab par voie intraveineuse (associé à l'administration sous-cutanée).

³ Observé après commercialisation.

Description des effets indésirables sélectionnés

Réactions liées à l'injection (RLI)

Sur la base des symptômes observés, les RLI sont classées en réactions systémiques et réactions locales.

Dans l'étude OCARINA II, 118 patients (naïfs d'ocrelizumab) ont reçu la première injection du produit. Les symptômes les plus fréquents rapportés dans le cadre des RLI systémiques et locales incluaient : des céphalées (2,5 %), des nausées (1,7 %), des érythèmes au site d'injection (29,7 %), des douleurs au site d'injection (14,4 %), des gonflements au site d'injection (8,5 %), et des prurits au site d'injection (6,8 %). Des RLI sont survenues chez 48,3 % de ces patients après la première injection. Sur les 118 patients, 11,0 % et 45,8 % des patients ont présenté respectivement au moins un événement de RLI systémique et de RLI locale. Parmi les patients présentant des RLI, la majorité des patients (82,5 %) a présenté des RLI dans les 24 heures suivant la fin de l'injection, et non pendant l'injection. Toutes les RLI étaient non graves et de sévérité légère (71,9 %) ou modérée (28,1 %). La durée médiane de la RLI a été de 3 jours pour les RLI systémiques et de 4 jours pour les RLI locales. Tous les patients se sont rétablis de leurs RLI, dont 26,3 % ont nécessité un traitement symptomatique.

Dans l'étude OCARINA I, 125 patients ont reçu une ou plusieurs injections sous-cutanée d'ocrelizumab 1200 mg. Sur les 125 patients ayant reçu la première injection, 16,0 % ont présenté au moins un événement de RLI systémique et 64,0 % ont présenté au moins un événement de RLI locale. Sur

les 104 patients ayant reçu la seconde injection, l'incidence des RLI systémiques et des RLI locales a diminué respectivement à 7,7 % et 37,5 %. Toutes les RLI étaient non graves et toutes, à l'exception d'une, étaient de sévérité légère ou modérée lors de la première injection. Toutes les RLI étaient non graves et de sévérité légère ou modérée lors de la deuxième injection. 21,2% et 17,9% des patients ayant présenté une RLI ont nécessité respectivement un traitement symptomatique après la première et la deuxième injection.

Ocrelizumab par voie intraveineuse est associé à des réactions associées à la perfusion (RAP), qui peuvent être également dues à la libération de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. Les RAP peuvent se manifester par un prurit, une éruption cutanée, une urticaire, un érythème, une irritation de la gorge, une douleur oropharyngée, une dyspnée, un oedème pharyngé ou laryngé, des bouffées vasomotrices, une hypotension, une pyrexie, une fatigue, des céphalées, des vertiges, des nausées, une tachycardie et une anaphylaxie. Des RAP graves, dont certaines nécessitant une hospitalisation, ont été rapportées lors de l'utilisation d'ocrelizumab par voie intraveineuse.

Infection

Dans les études contrôlées *versus* un comparateur actif dans la SEP-R, des infections sont survenues chez 58,5 % des patients ayant reçu ocrelizumab par voie intraveineuse *versus* 52,5 % des patients ayant reçu l'interféron bêta-1a. Des infections graves sont survenues chez 1,3 % des patients ayant reçu ocrelizumab par voie intraveineuse *versus* 2,9 % des patients recevant l'interféron bêta-1a. Dans l'étude contrôlée *versus* placebo dans la SEP-PP, des infections sont survenues chez 72,2 % des patients ayant reçu ocrelizumab par voie intraveineuse *versus* 69,9 % des patients ayant reçu le placebo. Des infections graves sont survenues chez 6,2 % des patients ayant reçu ocrelizumab par voie intraveineuse *versus* 6,7 % des patients ayant reçu le placebo.

Tous les patients sont passés à ocrelizumab par voie intraveineuse durant la phase d'extension en ouvert dans les études pivots SEP-R et SEP-PP avec ocrelizumab par voie intraveineuse. Au cours de la phase d'extension en ouvert chez les patients atteints de SEP-R et de SEP-PP, le risque global d'infections graves n'a pas augmenté par rapport à celui observé durant la période contrôlée. Comme observé durant la période contrôlée, le taux d'infections graves chez les patients atteints de SEP-PP est resté plus élevé que celui observé chez les patients atteints de SEP-R.

Conformément à l'analyse précédente relative aux facteurs de risque d'infections graves dans les maladies auto-immunes autres que la SEP (voir rubrique 4.4), une analyse multivariée des facteurs de risque d'infections graves a été conduite sur les données d'exposition cumulée recueillies pendant environ 10 ans à partir de la période contrôlée et la phase d'extension en ouvert des études cliniques pivots. Les facteurs de risque d'infections graves chez les patients atteints de SEP-R comprennent la présence d'au moins une comorbidité, une poussée clinique récente, et un score EDSS (Expanded Disability Status Scale - échelle d'évaluation du handicap) $\geq 6,0$. Les facteurs de risque d'infections graves chez les patients atteints de SEP-PP comprennent un indice de masse corporelle supérieur à 25 kg/m², la présence d'au moins deux comorbidités, un score EDSS $\geq 6,0$, et des IgM < limite inférieure de la normale (LIN). Les comorbidités incluaient, sans y être limitées, les affections cardiovasculaires, rénales et des voies urinaires, les infections antérieures, et la dépression.

Infections des voies respiratoires

La proportion d'infections des voies respiratoires a été plus élevée chez les patients traités par ocrelizumab par voie intraveineuse *versus* l'interféron bêta-1a et *versus* le placebo.

Dans les études cliniques dans la SEP-R, 39,9 % des patients traités par ocrelizumab par voie intraveineuse et 33,2 % des patients traités par l'interféron bêta-1a ont présenté une infection des voies respiratoires supérieures et 7,5 % des patients traités par ocrelizumab par voie intraveineuse et 5,2 % des patients traités par l'interféron bêta-1a ont présenté une infection des voies respiratoires inférieures.

Dans l'étude clinique dans la SEP-PP, 48,8 % des patients traités par ocrelizumab par voie intraveineuse et 42,7 % des patients ayant reçu le placebo ont présenté une infection des voies respiratoires supérieures, et 9,9 % des patients traités par ocrelizumab par voie intraveineuse et 9,2 % des patients ayant reçu le placebo ont présenté une infection des voies respiratoires inférieures.

Les infections des voies respiratoires rapportées chez les patients traités par ocrelizumab par voie intraveineuse ont essentiellement été légères à modérées (80-90 %).

Herpès

Dans les études cliniques contrôlées *versus* un comparateur actif (SEP-R), les infections herpétiques ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par ocrelizumab par voie intraveineuse que chez les patients traités par interféron-bêta-1a, dont zona (2,1 % *versus* 1,0 %), herpès simplex (0,7 % *versus* 0,1 %), herpès buccal (3,0 % *versus* 2,2 %), herpès génital (0,1 % *versus* 0 %) et infection par le virus de l'herpès (0,1 % *versus* 0 %). Toutes les infections ont été légères à modérées, à l'exception d'un évènement de grade 3, et les patients ont guéri avec un traitement standard.

Dans l'étude clinique contrôlée *versus* placebo (SEP-PP), une proportion plus importante de patients avec un herpès buccal (2,7 % *versus* 0,8 %) a été observée dans le bras traité par ocrelizumab par voie intraveineuse.

Anomalies biologiques

Immunoglobulines

Le traitement par ocrelizumab a entraîné une diminution des immunoglobulines totales au cours de la période contrôlée des études cliniques pivots avec ocrelizumab par voie intraveineuse, principalement due à une réduction des IgM.

Les données des études cliniques issues de la période contrôlée et de la phase d'extension en ouvert des études cliniques pivots ont montré une relation entre la réduction des taux des IgG (et dans une moindre mesure pour les IgM ou les IgA) et l'augmentation du taux d'infections graves. 2,1 % des patients atteints de SEP-R ont présenté une infection grave durant la phase avec des IgG < LIN et 2,3 % des patients atteints de SEP-PP ont présenté une infection grave durant la phase avec des IgG < LIN. La différence de taux d'infections graves entre les patients ayant des IgG < LIN comparé aux patients ayant des IgG \geq LIN n'a pas augmenté au cours du temps. Le type, la sévérité, la latence, la durée et l'évolution des infections graves observées durant les phases d'immunoglobulines inférieures à la LIN étaient conformes aux infections graves observées chez les patients traités par ocrelizumab pendant la période contrôlée et la phase d'extension en ouvert. Tout au long des 10 années de traitement continu par ocrelizumab, les taux moyens d'IgG chez les patients atteints de SEP-R et SEP-PP sont restés au-dessus de la LIN.

Lymphocytes

Dans la SEP-R, une diminution des lymphocytes < LIN a été observée chez 20,7 % des patients traités par ocrelizumab par voie intraveineuse *versus* 32,6 % des patients traités par l'interféron bêta-1a. Dans la SEP-PP, une diminution des lymphocytes < LIN a été observée chez 26,3 % des patients traités par ocrelizumab par voie intraveineuse *versus* 11,7 % des patients traités par placebo.

La majorité de ces diminutions observées chez les patients traités par ocrelizumab par voie intraveineuse étaient de sévérité de grade 1 (entre < LIN et 800 cellules/mm³) et de grade 2 (entre 500 et 800 cellules/mm³). Environ 1 % des patients du groupe ocrelizumab par voie intraveineuse a présenté une lymphopénie de grade 3 (entre 200 et 500 cellules/mm³). Aucun de ces patients n'a présenté une lymphopénie de grade 4

(< 200 cellules/mm³).

Chez les patients traités par ocrelizumab par voie intraveineuse, une augmentation du taux d'infections graves a été observée durant des périodes de diminution confirmée du nombre total de lymphocytes. Le nombre d'infections graves était trop faible pour établir une conclusion définitive.

Neutrophiles

Au cours de la période de traitement contrôlée *versus* un comparateur actif (SEP-R), une diminution des neutrophiles < LIN a été observée chez 14,7 % des patients traités par ocrelizumab par voie intraveineuse *versus* 40,9 % des patients traités par l'interféron bêta-1a. Dans l'étude clinique contrôlée *versus* placebo (SEP-PP), la proportion de patients traités par ocrelizumab par voie intraveineuse présentant une diminution des neutrophiles a été plus élevée (12,9 %) que chez les patients sous placebo (10,0 %) ; parmi ces patients, un pourcentage plus important de patients (4,3 %) dans le groupe ocrelizumab par voie intraveineuse a présenté une neutropénie de grade 2 ou plus *versus* 1,3 % dans le groupe placebo ; environ 1 % des patients du groupe ocrelizumab par voie intraveineuse a présenté une neutropénie de grade 4 *versus* 0 % dans le groupe placebo.

La majorité des cas de diminution des neutrophiles a été transitoire (observée une seule fois pour un patient donné traité par ocrelizumab) et de sévérité de Grade 1 (entre < LIN et 1500 cellules/mm³) et 2 (entre 1000 et 1500 cellules/mm³). Globalement, approximativement 1 % des patients dans le groupe ocrelizumab par voie intraveineuse ont eu une neutropénie de Grade 3 ou 4. Un patient avec une neutropénie de Grade 3 (entre 500 et 1000 cellules/mm³) et un patient avec une neutropénie de Grade 4 (< 500 cellules/mm³) ont eu besoin d'un traitement spécifique avec facteur de croissance granulocytaire, et ont continué à recevoir ocrelizumab après résolution de la neutropénie. Une neutropénie peut survenir plusieurs mois après l'administration d'ocrelizumab (voir rubrique 4.4).

Autre

Un patient, qui a reçu 2000 mg d'ocrelizumab par voie intraveineuse, est décédé d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) d'étiologie inconnue, suite à un examen IRM 12 semaines après la dernière perfusion ; une réaction anaphylactoïde à l'agent de contraste à base de gadolinium de l'IRM peut avoir contribué à ce SIRS.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous).

Pour la Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmmps.be

Pour le Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments

de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Dans les études cliniques, l'expérience d'administration de doses supérieures à la dose approuvée d'ocrelizumab est limitée. La dose la plus forte étudiée à ce jour chez des patients atteints de SEP est de 2000 mg, administrée en 2 perfusions intraveineuses de 1000 mg séparées de 2 semaines (étude de recherche de dose de phase II dans la SEP-RR) et 1200 mg, administré par injection sous-cutanée (étude de recherche de dose de phase Ib). Les effets indésirables ont été concordants avec le profil de sécurité d'emploi dans les études cliniques pivots.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage ; interrompre immédiatement l'injection et placer le patient en observation pour les RLI (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, anticorps monoclonaux, code ATC : L04AG08.

Mécanisme d'action

Ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui cible sélectivement les lymphocytes B exprimant le CD20.

Le CD20 est un antigène de surface cellulaire présent sur les lymphocytes pré-B, les lymphocytes B matures et les lymphocytes B mémoires, mais qui n'est pas exprimé à la surface des cellules souches lymphoïdes et des plasmocytes.

Les mécanismes précis par lesquels ocrelizumab exerce ses effets cliniques thérapeutiques dans la SEP ne sont pas complètement élucidés, mais il est supposé qu'ils impliquent une immunomodulation par la réduction du nombre et de la fonction des lymphocytes B exprimant le CD20. Après liaison à la surface cellulaire, ocrelizumab entraîne une déplétion sélective en lymphocytes B exprimant le CD20 par phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP), cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), cytotoxicité dépendante du complément (complement-dependent cytotoxicity, CDC) et apoptose. La capacité de reconstitution des lymphocytes B et l'immunité humorale pré-existante sont préservées. De plus, l'immunité innée et le nombre total de lymphocytes T ne sont pas affectés.

Ocrevus sous-cutané contient la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20), une enzyme utilisée pour augmenter la dispersion et l'absorption des substances actives co-formulées lors d'une administration sous-cutanée.

Effets pharmacodynamiques

Le traitement par ocrelizumab entraîne une déplétion rapide en lymphocytes B CD19+ dans le sang dans les 14 jours suivant le traitement (premier temps d'évaluation), comme attendu en tant qu'effet pharmacologique. Cette déplétion s'est maintenue pendant toute la période de traitement avec ocrelizumab par voie intraveineuse. Pour la numération des lymphocytes B, le CD19 est utilisé car la présence d'ocrelizumab interfère avec la reconnaissance du CD20 lors du test.

Dans les études de phase III, entre chaque dose d'ocrelizumab par voie intraveineuse, jusqu'à 5 % des patients ont montré une repopulation en lymphocytes B (au-dessus de la LIN ou au nombre à l'inclusion) à au moins un temps d'évaluation. L'ampleur et la durée de la déplétion en lymphocytes B ont été cohérentes dans les études conduites dans la SEP-PP et dans la SEP-R.

La durée de suivi la plus longue après la dernière perfusion par voie intraveineuse (étude de phase II WA21493, N = 51) indique que le délai médian de repopulation en lymphocytes B (retour au nombre à l'inclusion/LIN, selon la première de ces éventualités) a été de 72 semaines (intervalle : 27 - 175 semaines). 90 % de tous les patients ont obtenu une repopulation en lymphocytes B atteignant la LIN ou le nombre à l'inclusion environ deux ans et demi après la dernière perfusion.

Efficacité et sécurité cliniques

Formulation sous-cutanée

OCARINA II

L'étude CN42097 (OCARINA II) était une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, visant à évaluer les effets pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, de sécurité, d'immunogénicité, radiologiques et cliniques d'ocrelizumab par voie sous-cutanée par rapport à ocrelizumab administré par voie intraveineuse chez des patients atteints de SEP récurrente ou de SEP primaire progressive. L'étude OCARINA II a été conçue pour démontrer la non-infériorité du traitement par ocrelizumab par voie sous-cutanée par rapport à ocrelizumab par voie intraveineuse sur la base du critère d'évaluation pharmacocinétique primaire, à savoir l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (AUC) jusqu'à la semaine 12 après l'injection/la perfusion (AUC_{s1-12}).

Au total, 236 patients atteints de SEP récurrente ou de SEP primaire progressive (213 patients atteints de SEP récurrente, 23 patients atteints de SEP primaire progressive) ont été randomisés selon un rapport de 1:1 dans le bras par voie sous-cutanée ou le bras par voie intraveineuse. Pendant la période contrôlée (du jour 0 à la semaine 24), les patients ont reçu soit une injection unique de 920 mg par voie sous-cutanée au jour 1 de l'étude, soit deux perfusions intraveineuses de 300 mg aux jours 1 et 14 de l'étude. Après la période contrôlée, tous les patients ont eu la possibilité de recevoir des injections supplémentaires de 920 mg d'ocrelizumab par voie sous-cutanée aux semaines 24 et 48 (respectivement dose 2 et 3). Les patients ont été exclus s'ils avaient reçu un traitement antérieur par anticorps anti-CD20 au cours des 24 derniers mois, incluant ocrelizumab.

Les patients étaient âgés de 18 à 65 ans avec un score EDSS compris entre 0 et 6,5 lors de la sélection. Les données démographiques étaient similaires et les caractéristiques à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement. L'âge moyen était de 39,9 ans dans le bras par voie sous-cutanée et de 40,0 ans dans le bras par voie intraveineuse. 34,7 % des patients étaient des hommes dans le bras par voie sous-cutanée et 40,7 % des patients étaient des hommes dans le bras par voie intraveineuse. La durée moyenne/médiane depuis le diagnostic de SEP était de 5,70/3,10 ans dans le bras par voie sous-cutanée et de 4,78/2,35 ans dans le bras par voie intraveineuse.

La non-infériorité de l'exposition à ocrelizumab après l'administration de 920 mg d'ocrelizumab par voie sous-cutanée par rapport à l'administration de 600 mg d'ocrelizumab par voie intraveineuse a été démontrée sur la base du critère d'évaluation primaire pharmacocinétique, l'AUC jusqu'à la semaine 12 (AUC_{s1-12}) après l'injection (voir rubrique 5.2).

Formulation intraveineuse

Formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R)

L'efficacité et la sécurité d'emploi d'ocrelizumab ont été évaluées dans deux études cliniques randomisées, en double aveugle, double placebo, contrôlées *versus* un comparateur actif (études WA21092 et WA21093), avec des schémas d'études identiques, chez des patients présentant des formes récurrentes de SEP (conformément aux critères 2010 de McDonald) avec une activité de la maladie (définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie) au cours des deux années précédant la sélection. Le plan de l'étude et les caractéristiques à l'inclusion de la population de l'étude sont résumés dans le Tableau 2.

Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement. Les patients traités par ocrelizumab (Groupe A) ont reçu 600 mg tous les 6 mois (Dose 1 en 2 perfusions intraveineuses de 300 mg, administrées à 2 semaines d'intervalle, et les doses suivantes en une perfusion intraveineuse unique de 600 mg). Les patients du Groupe B ont reçu l'interféron bêta-1a 44 µg par injection sous-cutanée 3 fois par semaine.

Tableau 2 Plan de l'étude, caractéristiques démographiques et à l'inclusion

	Etude 1		Etude 2	
Nom de l'étude	WA21092 (OPERA I) (n = 821)		WA21093 (OPERA II) (n = 835)	
Plan de l'étude				
Population de l'étude	Patients avec des formes de SEP récurrente			
Anamnèse lors de la sélection	Au moins 2 poussées au cours des 2 années précédentes ou 1 poussée au cours de l'année précédente ; score EDSS* compris entre 0 et 5,5 inclus			
Durée de l'étude	2 ans			
Groupes de traitement	Groupe A : Ocrelizumab 600 mg Groupe B : interféron bêta-1a, 44 µg SC (IFN)			
Caractéristiques à l'inclusion	Ocrelizumab 600 mg (n = 410)	IFN 44 µg (n = 411)	Ocrelizumab 600 mg (n = 417)	IFN 44 µg (n = 418)
Age moyen (ans)	37,1	36,9	37,2	37,4
Intervalle d'âge (ans) à l'inclusion	18 – 56	18 – 55	18 – 55	18 – 55
Répartition des sexes (% d'hommes/% de femmes)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Durée moyenne/médiane de la maladie depuis le diagnostic (ans)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Patients naïfs de traitement de fond antérieur (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Nombre moyen de poussées l'année précédente	1,31	1,33	1,32	1,34
Proportion de patients avec des lésions en T1 rehaussées par le Gd	42,5	38,1	39,0	41,4
Score EDSS moyen*	2,82	2,71	2,73	2,79

* Échelle Expanded Disability Status Scale (EDSS) = échelle d'évaluation du handicap

** Patients n'ayant été traités par aucun médicament de fond de la SEP (DMT) au cours des 2 ans précédant la randomisation.

Les principaux résultats d'efficacité cliniques et d'IRM sont présentés dans le Tableau 3 et la Figure 1.

Les résultats de ces études montrent qu'ocrelizumab a supprimé de manière significative les poussées, l'activité infraclinique de la maladie mesurée à l'IRM, et la progression de la maladie en comparaison à l'interféron bêta-1a 44 µg par voie sous-cutanée.

Tableau 3 Principaux résultats cliniques et IRM des études WA21092 et WA21093 (SEP-R)

Critères d'évaluation	Etude 1 : WA21092 (OPERA I)		Etude 2 : WA21093 (OPERA II)	
	Ocrelizumab 600 mg (n = 410)	IFN 44 µg (n = 411)	Ocrelizumab 600 mg (n = 417)	IFN 44 µg (n = 418)
Critères d'évaluation cliniques				
Taux annualisé de poussées (TAP) (critère principal d'évaluation)	0,156	0,292	0,155	0,290
Réduction relative	46 % ($p < 0,0001$)		47 % ($p < 0,0001$)	
Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée à 12 semaines ³ Réduction du risque (analyse poolée ¹) Réduction du risque (études individuelles ²)	9,8 % Ocrelizumab <i>versus</i> 15,2 % IFN 40 % ($p = 0,0006$) ⁷			
	43 % ($p = 0,0139$) ⁷		37 % ($p = 0,0169$) ⁷	
Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée (CDP) à 24 semaines ³ Réduction du risque (analyse poolée ¹) Réduction du risque (études individuelles ²)	7,6 % Ocrelizumab <i>versus</i> 12,0 % IFN 40% ($p = 0,0025$) ⁷			
	43 % ($p = 0,0278$) ⁷		37 % ($p = 0,0370$) ⁷	
Proportion de patients avec une amélioration du handicap confirmée à au moins 12 semaines ⁴ Augmentation relative (analyse poolée ¹) Augmentation relative (études individuelles ²)	20,7 % Ocrelizumab <i>versus</i> 15,6 % IFN 33 % ($p = 0,0194$)			
	61 % ($p = 0,0106$)		14 % ($p = 0,4019$)	
Proportion de patients sans poussée à 96 semaines ²	80,4 %	66,7 %	78,9 %	64,3 %
	$(p < 0,0001)$		$(p < 0,0001)$	
Proportion de patients avec absence de signe d'activité de la maladie (No Evidence of Disease Activity, NEDA) ⁵ Augmentation relative ²	48%	29%	48%	25%
	64 % ($p < 0,0001$)		89% ($p < 0,0001$)	
Critères d'évaluation IRM				
Nombre moyen de lésions en T1 rehaussées par le Gd à l'IRM Réduction relative	0,016	0,286	0,021	0,416
	94 % ($p < 0,0001$)		95 % ($p < 0,0001$)	
Nombre moyen de lésions hyperintenses en T2 nouvelles et/ou élargies à l'IRM Réduction relative	0,323	1,413	0,325	1,904
	77 % ($p < 0,0001$)		83 % ($p < 0,0001$)	
Variation en pourcentage du volume cérébral entre la semaine 24 et la semaine 96 Réduction relative de la perte de volume cérébral	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
	22,8 % ($p = 0,0042$) ⁶		14,9 % ($p = 0,0900$)	

¹ Données poolées de manière prospective à partir des études 1 et 2

² Analyse non confirmatoire de la valeur de p ; ne fait pas partie de la hiérarchie de test pré-spécifiée

³ CDP défini comme une augmentation $\geq 1,0$ point du score EDSS (Expanded Disability Status Scale) par rapport à l'inclusion pour les patients avec un score à l'inclusion de 5,5 ou moins, ou une augmentation $\geq 0,5$ lorsque le score à l'inclusion est $> 5,5$, estimations de Kaplan-Meier à la semaine 96

⁴ Définie comme une diminution $\geq 1,0$ point du score EDSS par rapport à l'inclusion pour les patients avec un score EDSS à l'inclusion ≥ 2 et $\leq 5,5$, ou une diminution $\geq 0,5$ lorsque le score à l'inclusion est $> 5,5$. Les patients avec un score à l'inclusion < 2 n'ont pas été inclus dans l'analyse.

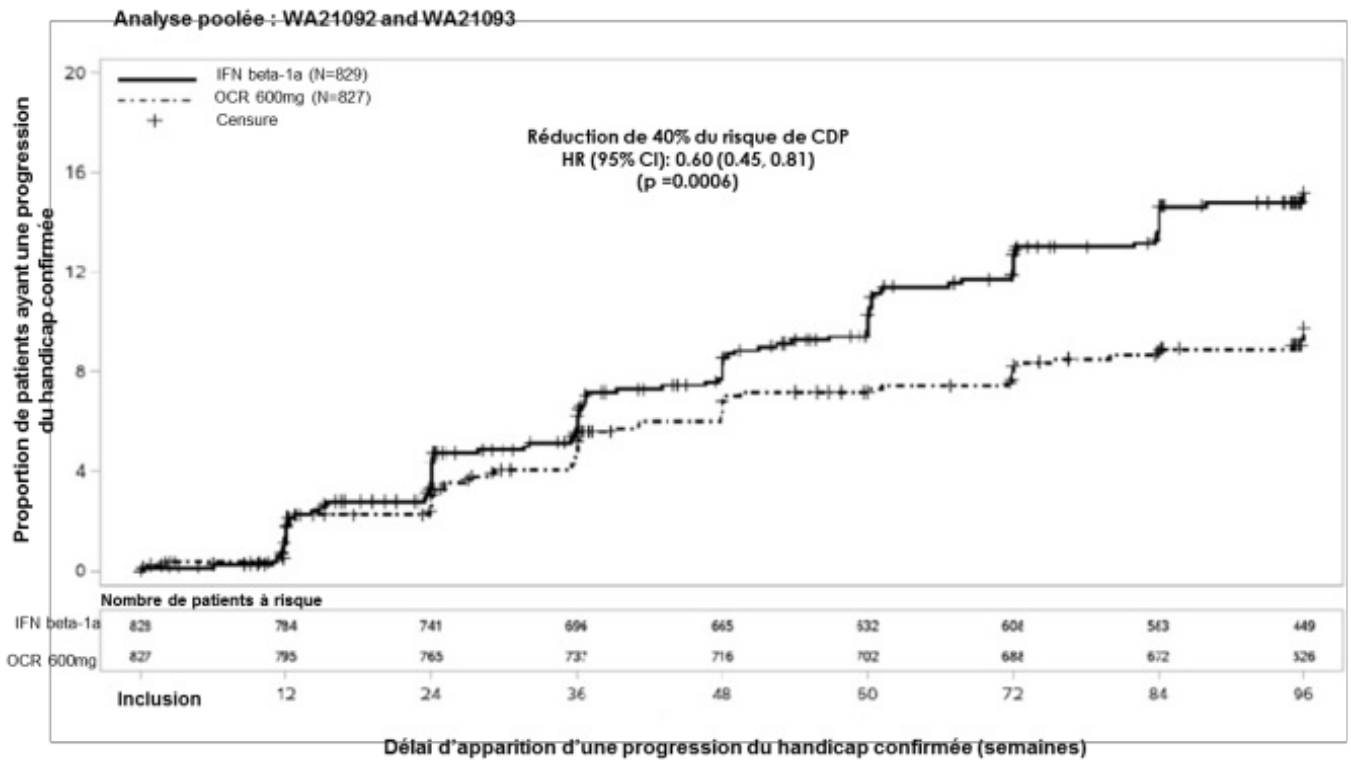
⁵ NEDA, défini comme l'absence de poussées (telles que définies par le protocole), CDP à 12 semaines et de toute activité IRM (soit lésions en T1 rehaussées par le Gd soit lésions en T2 nouvelles ou élargies) tout au long du traitement de 96 semaines. Résultat exploratoire basé sur la population ITT complète.

6 Analyse non confirmatoire de la valeur de p ; procédure de test hiérarchique terminée avant d'atteindre le critère d'évaluation.

7 Test log-rank.

8 Poussées confirmées (accompagnées d'une modification cliniquement pertinente de l'EDSS).

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier du délai d'apparition d'une progression du handicap confirmée maintenue pendant au moins 12 semaines avec survenue de l'événement initial d'aggravation neurologique au cours de la période de traitement en double aveugle (population ITT poolée WA21092 et WA21093)*



*Analyse poolée pré-spécifiée des études WA21092 et WA21093.

Les résultats des analyses poolées pré-spécifiées du délai d'apparition d'une CDP maintenue pendant au moins 12 semaines (réduction de 40 % du risque avec ocrelizumab *versus* l'interféron bêta-1a, $p = 0,0006$) ont été très cohérents avec les résultats du délai d'apparition d'une CDP maintenue pendant au moins 24 semaines (réduction de 40 % du risque avec ocrelizumab *versus* l'interféron bêta-1a, $p = 0,0025$).

Les études ont été menées chez des patients ayant une maladie active définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie. Des patients naïfs de traitement et des patients précédemment traités mais n'ayant pas bien répondu au traitement ont été inclus dans ces études. L'analyse de populations de patients avec différents niveaux d'activité de la maladie à l'inclusion, incluant une maladie active et très active, a montré que l'efficacité d'ocrelizumab sur le taux annualisé de poussées et la CDP à 12 semaines était cohérente avec celle retrouvée dans la population globale.

Sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP)

L'efficacité et la sécurité d'emploi d'ocrelizumab ont également été évaluées dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo chez des patients atteints de SEP primaire progressive (étude WA25046) qui étaient à un stade précoce de la maladie selon les principaux critères d'inclusion de l'étude : âge entre 18 et 55 ans inclus ; score EDSS à la sélection entre 3,0 et 6,5 ; durée de la maladie depuis les premiers symptômes de SEP inférieure à 10 ans pour les patients avec un score EDSS $\leq 5,0$ à la sélection, ou durée de la maladie inférieure à 15 ans pour les patients avec un score EDSS $> 5,0$ à la sélection. En ce qui concerne l'activité de la maladie, même dans la SEP progressive, les paramètres caractéristiques d'une activité inflammatoire peuvent être des paramètres d'imagerie (c'est-à-dire lésions en T1 rehaussées par le Gd et/ou lésions en T2 actives (nouvelles ou élargies)). Des résultats d'IRM doivent être utilisés pour confirmer l'activité inflammatoire chez tous les patients. Les patients de plus de 55 ans n'ont pas été étudiés. Le plan de l'étude et les caractéristiques à l'inclusion de la population de l'étude sont présentés dans le Tableau 4.

Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement. L'IRM cérébrale a montré des paramètres caractéristiques d'une activité inflammatoire, soit par des lésions en T1 rehaussées par le Gd soit par des lésions en T2.

Au cours de l'étude de phase III dans la SEP-PP, les patients ont reçu 600 mg d'ocrelizumab tous les 6 mois en 2 perfusions de 300 mg, administrées à 2 semaines d'intervalle pendant toute la période de traitement. Les perfusions de 600 mg dans la SEP-R et les 2 perfusions de 300 mg dans la SEP-PP avaient des profils PK/PD cohérents. Les profils de RAP par perfusion ont aussi été similaires, que la dose de 600 mg ait été administrée en une perfusion unique de 600 mg ou en deux perfusions de 300 mg séparées de deux semaines (voir rubriques 4.8 et 5.2), mais compte tenu que le nombre de perfusions a été globalement plus important avec le schéma 2 x 300 mg, le nombre total de RAP a été plus élevé. Par conséquent, après la Dose 1, il est recommandé d'administrer ocrelizumab en perfusion unique de 600 mg (voir rubrique 4.2) afin de réduire le nombre total de perfusions (et l'exposition concomitante à la méthylprednisolone à visée prophylactique et à un antihistaminique) et de réactions associées à la perfusion.

Tableau 4 Plan de l'étude, caractéristiques démographiques et à l'inclusion pour l'étude WA25046.

Nom de l'étude	Etude WA25046 ORATORIO (n = 732)	
Plan de l'étude		
Population de l'étude	Patients avec une forme primaire progressive de SEP	
Durée de l'étude	Pilotée par les événements (<i>minimum de 120 semaines et 253 événements de progression du handicap confirmée</i>) (suivi médian : Ocrelizumab 3,0 ans, placebo 2,8 ans)	
Anamnèse lors de la sélection	Age 18-55 ans, EDSS de 3,0 à 6,5	
Groupes de traitement	Groupe A : Ocrelizumab 600 mg Groupe B : placebo, randomisation 2:1	
Caractéristiques à l'inclusion	Ocrelizumab 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
Age moyen (ans)	44,7	44,4
Intervalle d'âges (ans) à l'inclusion	20 – 56	18 – 56
Répartition des sexes (% d'hommes/% de femmes)	51,4/48,6	49,2/50,8
Durée moyenne/médiane de la maladie depuis le diagnostic de SEP-PP (ans)	2,9/1,6	2,8/1,3
Score EDSS moyen	4,7	4,7

Les principaux résultats d'efficacité cliniques et d'IRM sont présentés dans le Tableau 5 et la Figure 2.

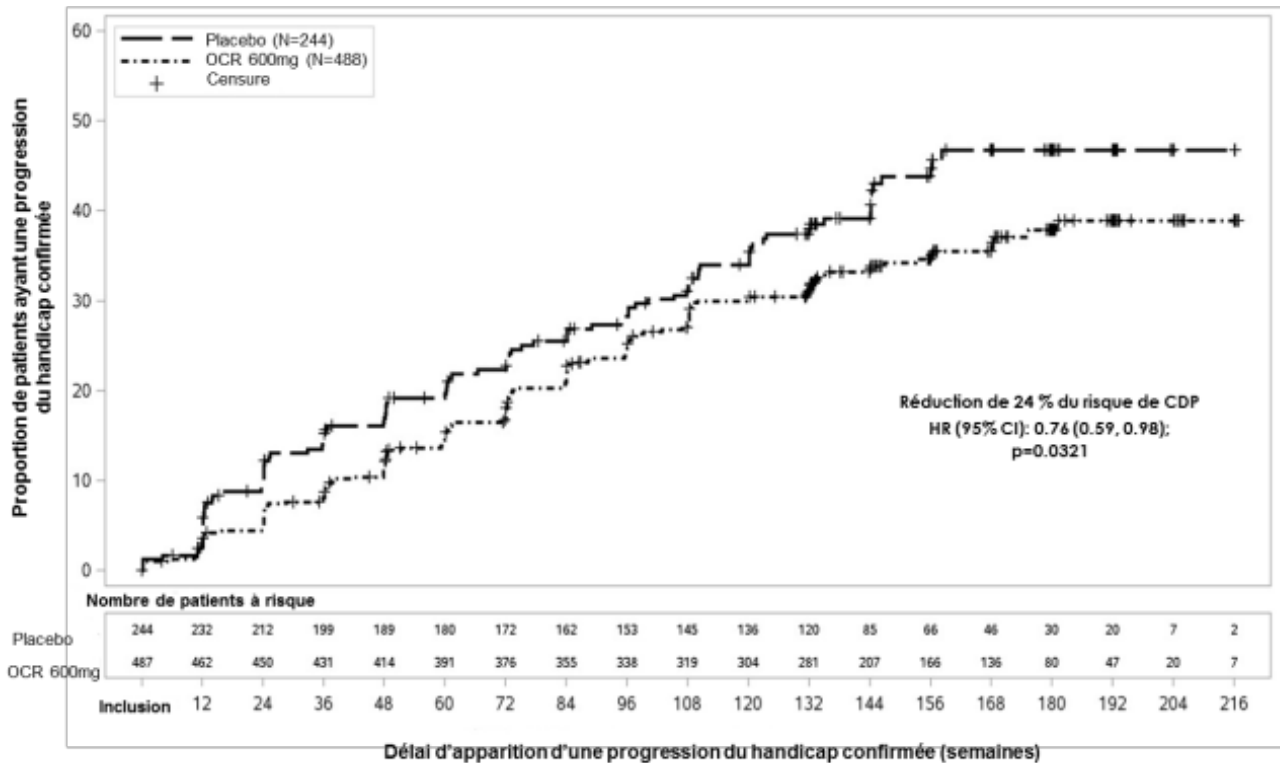
Les résultats de cette étude montrent qu'ocrelizumab retarde de manière significative la progression de la maladie et réduit la détérioration de la vitesse de marche *versus* placebo.

Tableau 5 Principaux résultats cliniques et IRM de l'étude WA25046 (SEP-PP)

	Etude 3	
Critères d'évaluation	WA25046 (Oratorio)	
	Ocrelizumab 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
Critères d'évaluation cliniques		
Critère principal d'évaluation Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée à 12 semaines ¹ (critère principal d'évaluation) Réduction du risque	30,2 %	34,0 %
	24 % ($p = 0,0321$)	
Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée à 24 semaines ¹ Réduction du risque	28,3 %	32,7 %
	25 % ($p = 0,0365$)	
Variation en pourcentage du temps de marche sur une distance de 25 pieds (7,62 mètres) entre l'inclusion et la semaine 120 Réduction relative du taux de variation du temps de marche	38,9	55,1
	29,4% ($p = 0,0404$)	
Critères d'évaluation IRM		
Variation en pourcentage du volume des lésions hyperintenses en T2 entre l'inclusion et la semaine 120	-3,4	7,4
	($p < 0,0001$)	
Variation en pourcentage du volume cérébral entre la semaine 24 et la semaine 120 Réduction relative du taux de perte de volume cérébral	-0,902	-1,093
	17,5 % ($p = 0,0206$)	

¹ Définie comme une augmentation $\geq 1,0$ point du score EDSS (Expanded Disability Status Scale) par rapport à l'inclusion pour les patients avec un score à l'inclusion de 5,5 ou moins, ou une augmentation $\geq 0,5$ lorsque le score à l'inclusion est $> 5,5$, estimations de Kaplan-Meier à la semaine 120

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier du délai d'apparition d'une progression du handicap confirmée maintenue pendant au moins 12 semaines avec survenue de l'événement initial d'aggravation neurologique au cours de la période de traitement en double aveugle (population ITT WA25046)*



* Tous les patients inclus dans cette analyse ont été suivis pendant au minimum 120 semaines. L'analyse principale est basée sur tous les événements survenus.

Une analyse en sous-groupe prédéterminée du critère principal d'évaluation, n'ayant pas une puissance suffisante, suggère que les patients les plus jeunes ou ceux avec des lésions en T1 rehaussées par le Gd à l'inclusion ont un bénéfice thérapeutique supérieur aux patients plus âgés ou sans lésion en T1 rehaussée par le Gd (≤ 45 ans : HR 0,64 [0,45 - 0,92] ; > 45 ans : HR 0,88 [0,62 - 1,26] ; avec des lésions en T1 rehaussées par le Gd à l'inclusion : HR 0,65 [0,40 - 1,06] ; sans lésions en T1 rehaussées par le Gd à l'inclusion : HR 0,84 [0,62 - 1,13]).

De plus, des analyses post-hoc ont suggéré que les patients les plus jeunes avec des lésions en T1 rehaussées par le Gd à l'inclusion ont le meilleur effet thérapeutique (≤ 45 ans : HR 0,52 [0,27 - 1,00] ; ≤ 46 ans [âge médian de l'étude WA25046] : HR 0,48 [0,25 - 0,92] ; < 51 ans : HR 0,53 [0,31 - 0,89]).

Des analyses post-hoc ont été réalisées dans la période contrôlée prolongée, ce qui a inclus un traitement en double-aveugle et approximativement 9 mois additionnels de suivi contrôlé avant une phase d'extension en ouvert ou jusqu'à l'arrêt du traitement à l'étude. La proportion de patients ayant une progression du handicap avec un score EDSS $\geq 7,0$ confirmée à 24 semaines (CDP à 24 semaines - score EDSS $\geq 7,0$, délai d'avoir recours à une chaise roulante) était de 9,1 % dans le groupe placebo comparée à 4,8 % dans le groupe ocrelizumab à la semaine 144, donnant lieu à une réduction du risque de 47 % d'être en chaise roulante (HR 0,53, [0,31 - 0,92]) pendant la période contrôlée prolongée. Comme ces résultats étaient de nature exploratoires et qu'ils incluaient des données après la levée d'aveugle, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Immunogénicité

Formulation sous-cutanée

Dans les études OCARINA I et OCARINA II, aucun patient n'a présenté d'anticorps anti-médicament (anti-drug antibodies, ADA) sous traitement à ocrelizumab. Les ADA des patients dans l'étude OCARINA II ont été recherchés à l'inclusion puis tous les 6 mois après le traitement pendant toute la durée de l'étude. Par conséquent, il est possible que les anticorps ADA ne soient pas détectés entre les temps d'évaluation.

L'incidence des anticorps anti-rHuPH20 (hyaluronidase) apparus sous traitement chez les patients traités par ocrelizumab par voie sous-cutanée dans l'étude OCARINA I a été de 2,3 % (3/132). Aucun patient de l'étude OCARINA II n'a développé d'anticorps anti-rHuPH20 pendant le traitement.

Formulation intraveineuse

Les patients des études dans la SEP (études WA21092, WA21093 et WA25046) ont été évalués à de multiples temps d'évaluation (à l'inclusion et tous les 6 mois après le traitement pendant toute la durée de l'étude) afin de détecter les ADA. 12 des 1311 (~1 %) patients traités par ocrelizumab ont eu un test positif aux ADA apparus sous traitement, dont 2 patients testés positifs pour des anticorps neutralisants. L'impact des ADA apparus sous traitement sur la sécurité d'emploi et l'efficacité ne peut pas être évalué compte tenu de la faible incidence des ADA associés à ocrelizumab.

Immunisation

Dans une étude randomisée en ouvert, chez des patients atteints de SEP-R (N = 102), le pourcentage de patients ayant une réponse positive au vaccin antitétanique, 8 semaines après la vaccination, était de 23,9 % pour le groupe traité par ocrelizumab par voie intraveineuse contre 54,5 % pour le groupe témoin (aucun médicament de fond de la SEP, excepté l'interféron bêta). Les moyennes géométriques des titres d'anticorps spécifiques à l'anatoxine tétanique à 8 semaines étaient de 3,74 et 9,81 UI/ml respectivement. Une réponse positive à au moins 5 sérotypes du vaccin VPP-23, 4 semaines après la vaccination, était de 71,6 % pour le groupe traité par ocrelizumab par voie intraveineuse et de 100 % pour le groupe témoin. Chez les patients traités par ocrelizumab par voie intraveineuse, un vaccin de rappel (PCV-13) administré 4 semaines après le vaccin VPP-23 n'a pas amélioré de façon significative la réponse aux 12 sérotypes communs entre les 2 vaccins. Le pourcentage de patients avec un titre séroprotecteur contre cinq souches du virus de la grippe était : avant la vaccination de 20,0 à 60,0 % chez les patients traités par ocrelizumab et de 16,7 à 43,8 % dans le groupe témoin, et 4 semaines après la vaccination de 55,6 à 80,0 % et de 75,0 à 97,0 % respectivement pour les groupes ocrelizumab par voie intraveineuse et témoin. Voir rubriques 4.4 et 4.5.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre des résultats d'études avec Ocrevus dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la sclérose en plaques. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique d'ocrelizumab dans les études de la SEP a été décrite par un modèle bicompartimental avec une clairance temps-dépendante et des paramètres PK caractéristiques d'un anticorps monoclonal IgG1.

Après l'administration d'ocrelizumab 920 mg par voie sous-cutanée, l'exposition moyenne prévue (AUC sur l'intervalle posologique de 24 semaines) était de 3 730 $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{jour}$. Le critère d'évaluation pharmacocinétique primaire dans l'étude OCARINA II, $\text{AUC}_{\text{S1-12}}$, après 920 mg d'ocrelizumab par voie sous-cutanée s'est avéré non inférieur à l'administration de 600 mg d'ocrelizumab par voie intraveineuse. Le rapport des moyennes géométriques de l' $\text{AUC}_{\text{S1-12}}$ était de 1,29 (IC à 90 % : 1,23-1,35).

Absorption

La biodisponibilité estimée après administration sous-cutanée de 920 mg d'ocrelizumab était de 81 %. La concentration maximale (C_{max}) moyenne a été de 132 $\mu\text{g}/\text{mL}$ et le t_{max} a été atteint après environ 4 jours (intervalle de 2 à 13 jours).

Distribution

L'analyse pharmacocinétique de population a estimé le volume de distribution central à 2,78 L. Le volume périphérique et la clairance entre compartiments ont été estimés respectivement à 2,68 L et 0,294 L/jour.

Biotransformation

Le métabolisme d'ocrelizumab n'a pas été étudié directement car les anticorps sont principalement éliminés par catabolisme (c'est-à-dire dégradation en peptides et en acides aminés).

Élimination

La clairance constante a été estimée à 0,17 L/jour et la clairance temps-dépendante initiale à 0,0489 L/jour qui a diminué avec une demi-vie de 33 semaines. La demi-vie d'élimination terminale d'ocrelizumab a été de 26 jours.

Populations particulières

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été conduite pour évaluer la pharmacocinétique d'ocrelizumab chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Sujet âgé

Il n'y a pas d'étude dédiée à la pharmacocinétique (PK) d'ocrelizumab chez les patients âgés ≥ 55 ans car l'expérience clinique est limitée (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été conduite. Des patients présentant une insuffisance rénale légère ont été inclus dans les études cliniques et aucune modification de la pharmacocinétique d'ocrelizumab n'a été observée chez ces patients. Aucune information de PK n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère.

Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été conduite. Des patients présentant une insuffisance hépatique légère ont été inclus dans les études cliniques et aucune modification de la pharmacocinétique n'a été observée chez ces patients. Aucune information de PK n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de développement embryo-foetal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude de carcinogénicité ou de mutagénicité n'a été conduite avec ocrelizumab.

Dans deux études de développement pré- et post-natal chez le singe *Cynomolgus*, l'administration d'ocrelizumab par voie intraveineuse depuis le jour 20 de la gestation jusqu'à au moins la parturition a été associée à une glomérulopathie, la formation de follicules lymphoïdes dans la moelle osseuse, une inflammation lymphoplasmocytaire dans le rein et une diminution du poids des testicules dans la descendance. Les doses maternelles administrées dans ces études ont conduit à des concentrations sériques maximales (C_{max}) moyennes qui étaient 4,5 fois à 21 fois supérieures à celles attendues en clinique.

Il y a eu 5 cas de morbidité néonatale, un attribué à une faiblesse due à une naissance prématurée s'accompagnant d'une infection bactérienne opportuniste, un dû à une méningo-encéphalite infectieuse impliquant le cervelet chez le nouveau-né d'une mère avec une infection bactérienne active (mammite) et trois avec des signes d'ictère et de lésions hépatiques, avec une étiologie virale suspectée, possiblement un polyomavirus. L'évolution de ces cinq infections confirmées ou suspectées a pu potentiellement être influencée par la déplétion en lymphocytes B. Les nouveau-nés nés de mères exposées à ocrelizumab ont montré une déplétion en lymphocytes B au cours de la phase postnatale.

Hyaluronidase

Les données non cliniques pour la hyaluronidase humaine recombinante n'ont pas révélé de risque particulier sur la base des études conventionnelles de toxicité en administration répétée incluant des critères d'évaluation pharmacologiques de sécurité.

La hyaluronidase (rHuPH20) est présente dans la plupart des tissus du corps humain. L'administration sous-cutanée d'ocrelizumab avec la hyaluronidase a été bien tolérée chez les rats et les cochons nains dans les études de tolérance locale.

Les études de toxicologie reproductive avec rHuPH20 ont révélé une toxicité embryo-foetale chez la souris, avec une dose sans effet > 1 100 fois plus élevée que la dose clinique suggérée, cependant, sans signe de tératogénicité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20)
Acétate de sodium trihydraté (E 262)
Acide acétique glacial
 α,α -tréhalose dihydraté
Polysorbate 20 (E 432)
L-méthionine
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon fermé

2 ans

Seringue préparée

- La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 30 jours entre 2 °C et 8 °C et jusqu'à 8 heures à la lumière du jour à ≤ 30 °C.
- D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement une fois transféré du flacon vers la seringue. En cas de non utilisation immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la préparation a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler. Ne pas secouer.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Si nécessaire, le flacon non ouvert peut être conservé en dehors du réfrigérateur à température ≤ 25 °C jusqu'à 12 heures.

Les flacons peuvent être sortis et remis au réfrigérateur de telle sorte que la durée cumulée totale pendant laquelle le flacon non ouvert sorti du réfrigérateur ne puisse pas dépasser 12 heures à une température ≤ 25 °C.

Pour les conditions de conservation après préparation de la seringue, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

23 mL de solution injectable dans un flacon (verre incolore de Type 1).

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le médicament doit être inspecté visuellement pour s'assurer qu'il n'y a pas de particule ou de décoloration avant l'administration.

Le médicament est à usage unique et doit être préparé par un professionnel de santé utilisant une technique aseptique.

Aucune incompatibilité entre ce médicament et le polypropylène (PP), le polycarbonate (PC), le polyéthylène (PE), le chlorure de polyvinyle (PVC), le polyuréthane (PUR) et l'acier inoxydable n'a été observée.

Préparation de la seringue

- Avant utilisation, le flacon doit être sorti du réfrigérateur/de la chambre froide pour laisser la solution atteindre la température ambiante.
- Prélever tout le contenu de la solution injectable Ocrevus du flacon avec une seringue et une aiguille de transfert (21G recommandé).
- Retirer l'aiguille de transfert et fixer un set de perfusion sous-cutanée (ex. avec une aiguille à ailettes/papillon) contenant une aiguille de 24-26G pour l'injection. Utiliser un set de perfusion sous-cutanée dont le volume résiduel NE DEPASSE PAS 0,8 mL pour l'administration.
- Remplir la tubulure de perfusion sous-cutanée avec la solution injectable pour éliminer l'air dans la tubulure de perfusion et arrêter avant que le liquide atteigne l'aiguille.
- Vérifier que la seringue contient exactement 23 mL de solution après le remplissage et expulser tout volume excédentaire de la seringue.
- Administrer immédiatement pour éviter l'obstruction de l'aiguille. Ne pas conserver la seringue préparée qui a été fixée au set de perfusion sous-cutanée déjà remplie.

Si la dose n'est pas administrée immédiatement, se référer à « Conservation de la seringue » ci-dessous.

Conservation de la seringue

- Si la dose n'est pas administrée immédiatement, utiliser une technique aseptique pour retirer tout le contenu de la solution injectable Ocrevus du flacon vers la seringue pour prendre en compte le volume de la dose (23 mL) et le volume de remplissage pour le set de perfusion sous-cutanée. Remplacer l'aiguille de transfert par un bouchon pour fermer la seringue. Ne pas fixer le set de perfusion sous-cutanée pour la conservation.
- Si la seringue a été conservée au réfrigérateur, laissez-la atteindre la température ambiante avant l'administration.

Elimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1231/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 janvier 2018
Date du dernier renouvellement : 21 septembre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

13 février 2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments
<http://www.ema.europa.eu>.