

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ocrevus 920 mg oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 920 mg ocrelizumab in 23 ml (40 mg/ml).

Ocrelizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam, dat wordt geproduceerd in Chinese hamsterovariumcellen door middel van DNA-recombinatietechniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere tot enigszins doorschijnende en kleurloze tot lichtbruine oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ocrevus is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met actieve *relapsing* multiple sclerose (RMS) die is gedefinieerd door klinische of beeldvormende kenmerken (zie rubriek 5.1).

Ocrevus is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met vroege primair progressieve multiple sclerose (PPMS) gebaseerd op de ziekteduur, mate van invaliditeit en beeldvormende kenmerken die typerend zijn voor ontstekingsactiviteit (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling moet gestart en gecontroleerd worden door gespecialiseerde artsen met ervaring in de diagnose en behandeling van neurologische aandoeningen. De eerste toediening moet onder klinisch toezicht gebeuren met gepaste medische ondersteuning om ernstige reacties zoals ernstige injectiereacties, overgevoeligheidsreacties en/of anafylactische reacties te kunnen behandelen (zie rubriek 4.4).

Premedicatie voor injectiegerelateerde reacties

Kort vóór elke injectie met ocrelizumab moeten de volgende twee soorten premedicatie toegediend worden om het risico op lokale en systemische injectiereacties (IR's) te verminderen:

- 20 mg orale dexamethason (of een equivalent ervan)
- orale antihistaminica (bijv. desloratadine of een equivalent ervan).

Premedicatie met een antipyreticum (bijv. paracetamol) kort vóór elke toediening kan eveneens worden overwogen.

Dosering:

De aanbevolen dosis is elke 6 maanden 920 mg.

De initiële dosis of daaropvolgende doses hoeven niet te worden verdeeld over afzonderlijke toedieningen.

Er moet een periode van minstens 5 maanden aangehouden worden tussen elke dosis van ocrelizumab.

Staken van de injectie of de behandeling in geval van IR's

Levensbedreigende IR's

Als er verschijnselen zijn van levensbedreigende IR's, moet de injectie onmiddellijk worden gestopt en moet de patiënt een passende behandeling krijgen. De behandeling moet bij deze patiënten permanent worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Ernstige IR's

Als een patiënt een ernstige IR ondervindt, moet de injectie onmiddellijk worden onderbroken en moeten de symptomen van de patiënt worden behandeld. De injectie mag alleen worden voltooid nadat alle symptomen verdwenen zijn (zie rubriek 4.4).

Uitgestelde of gemiste doses

Als een injectie wordt gemist, dan moet deze zo snel mogelijk toegediend worden; wacht niet tot de volgende geplande dosis. Het behandelinterval van 6 maanden (met een minimum van 5 maanden) tussen de doses moet worden aangehouden.

Speciale populaties

Volwassenen ouder dan 55 jaar

Gebaseerd op de beperkte beschikbare gegevens voor de intraveneuze formulering van ocrelizumab (zie rubrieken 5.1 en 5.2) is een aanpassing van de dosis niet nodig voor patiënten ouder dan 55 jaar. Patiënten die aan klinische onderzoeken deelnamen kregen nadat zij ouder dan 55 jaar waren geworden nog steeds elke 6 maanden 600 mg intraveneus ocrelizumab. Het gebruik van de subcutane formulering van ocrelizumab bij patiënten ouder dan 65 jaar werd niet onderzocht.

Verminderde nierfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van ocrelizumab bij patiënten met een verminderde nierfunctie werd niet formeel onderzocht. Patiënten met een licht verminderde nierfunctie werden in klinische onderzoeken geïnccludeerd. Er is geen ervaring met patiënten met matig tot ernstig verminderde nierfunctie. Ocrelizumab is een monoklonaal antilichaam dat wordt geklaard via katabolisme (d.w.z. afbraak in peptiden en aminozuren). Een dosisaanpassing is naar verwachting niet nodig voor patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van ocrelizumab bij patiënten met een verminderde leverfunctie werd niet formeel onderzocht. Patiënten met een licht verminderde leverfunctie werden in klinische onderzoeken geïnccludeerd. Er is geen ervaring met patiënten met matig tot ernstig verminderde leverfunctie. Ocrelizumab is een monoklonaal antilichaam dat wordt geklaard via katabolisme (in plaats van levermetabolisme). Een dosisaanpassing is naar verwachting niet nodig voor patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ocrelizumab bij kinderen en adolescenten van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Ocrevus 920 mg oplossing voor injectie is niet bedoeld voor intraveneuze toediening en moet altijd als een subcutane injectie worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Het is van belang om de etikettering op het product te controleren om er zeker van te zijn dat de juiste formulering (intraveneus of subcutaan) aan de patiënt gegeven wordt via de correcte toedieningsweg, zoals voorgeschreven.

Patiënten kunnen de behandeling starten met de intraveneuze of de subcutane formulering van ocrelizumab en patiënten die momenteel intraveneus ocrelizumab krijgen, kunnen de behandeling met intraveneus ocrelizumab voortzetten of overstappen op Ocrevus 920 mg oplossing voor injectie.

De dosis van 920 mg moet worden toegediend als een subcutane injectie in de buik gedurende ongeveer 10 minuten. Het gebruik van een subcutane infuusset (bijvoorbeeld vleugel/vlinder) wordt aanbevolen. Eventueel resterend volume dat achterblijft in de subcutane infuusset mag niet worden toegediend aan de patiënt.

De injectieplaats moet de buik zijn, met uitzondering van het gebied 5 cm rondom de navel. Injecties mogen nooit worden gegeven op plaatsen waar de huid rood, gekneusd, gevoelig of hard is, of op plaatsen met moedervlekken of littekens.

Ocrevus oplossing voor injectie moet altijd worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Voor de initiële dosis wordt observatie met toegang tot gepaste medische ondersteuning aanbevolen, gedurende ten minste één uur na de injectie om ernstige reacties zoals IR's te kunnen behandelen. Voor vervolgdoses wordt de noodzaak van observatie na de injectie bepaald door de behandelend arts (zie rubriek 4.4).

Voor instructies over gebruik en hantering van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten die actieve infecties hebben (zie rubriek 4.4).
- Patiënten die ernstig immuungecompromiteerd zijn (rubriek 4.4).
- Patiënten met bekende actieve maligniteiten (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Injectiereacties (IR's)

Behandeling met de subcutane formulering van ocrelizumab wordt geassocieerd met IR's, die gerelateerd zouden kunnen zijn aan het vrijkomen van cytokines en/of andere chemische mediators. Artsen moeten patiënten erop attent maken dat IR's kunnen optreden gedurende of binnen 24 uur na toediening. Symptomen van IR's werden vaker gemeld bij de eerste injectie. IR's kunnen lokale IR's of systemische IR's zijn. Vaak voorkomende symptomen van lokale IR's op de injectieplaats zijn erytheem, pijn, zwelling en pruritus. Vaak voorkomende symptomen van systemische IR's zijn hoofdpijn en misselijkheid (zie rubriek 4.8).

Kort voor de injectie moeten patiënten premedicatie krijgen om het risico op IR's te verlagen (zie rubriek 4.2). Patiënten moeten gedurende minstens een uur na de initiële dosis van het geneesmiddel worden geobserveerd op mogelijke symptomen van een ernstige IR. Gepaste middelen voor het behandelen van ernstige IR's, overgevoeligheidsreacties en/of anafylactische reacties moeten beschikbaar zijn voor de initiële dosis van het geneesmiddel. Voor vervolgdoses wordt de noodzaak van observatie na de injectie bepaald door de behandelend arts. Mochten IR's zich voordoen dan kunnen deze behandeld worden door middel van symptomatische behandeling.

Als er verschijnselen zijn van een levensbedreigende IR, dan moet de injectie onmiddellijk worden gestopt en moet de patiënt een passende behandeling krijgen. Behandeling met ocrelizumab moet bij deze patiënten permanent worden gestaakt.

Als een patiënt een ernstige IR ondervindt, dan moet de injectie onmiddellijk worden onderbroken en moeten de symptomen van de patiënt worden behandeld. De injectie mag alleen worden voltooid nadat alle symptomen verdwenen zijn.

Intraveneus ocrelizumab wordt geassocieerd met infusiegerelateerde reacties (IRR's), wat ook te maken kan hebben met het vrijkomen van cytokines en/of andere chemische mediators. IRR's kunnen zich voordoen in de vorm van pruritus, huiduitslag, urticaria, erytheem, geïrriteerde keel, orofaryngeale pijn, dyspneu, faryngeaal of laryngeaal oedeem, blozen, hypotensie, pyrexie, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, tachycardie en anafylaxie. Ernstige IRR's, waarbij in sommige gevallen ziekenhuisopname nodig was, werden gemeld bij gebruik van de intraveneuze formulering van ocrelizumab.

Overgevoeligheid kan wat symptomen betreft klinisch moeilijk te onderscheiden zijn van een IR of een IRR. Als een overgevoeligheidsreactie wordt vermoed, dan moet de injectie onmiddellijk en permanent worden gestopt (zie 'Overgevoeligheidsreacties' hieronder).

Overgevoeligheidsreacties

Er kan ook een overgevoeligheidsreactie optreden (acute allergische reactie op een geneesmiddel). Acute type 1-overgevoeligheidsreacties (IgE-gemedieerd) zijn mogelijk niet klinisch te onderscheiden van IR-symptomen.

Een overgevoeligheidsreactie kan zich tijdens elke toediening voordoen, hoewel deze zich gewoonlijk niet tijdens de eerste toediening voordoet. Bij volgende toedieningen moet bij ernstigere symptomen dan voorheen, of bij nieuwe ernstige symptomen, onmiddellijk gedacht worden aan een mogelijke overgevoeligheidsreactie. Patiënten met bekende IgE-gemedieerde overgevoeligheid voor ocrelizumab of een van de hulpstoffen mogen niet behandeld worden (zie rubriek 4.3).

Infectie

Toediening van ocrelizumab moet bij patiënten met een actieve infectie uitgesteld worden tot de infectie verdwenen is.

Het wordt aanbevolen om voorafgaand aan de toediening de immunusstatus van de patiënt te bepalen, omdat patiënten die ernstig immuungecompromitteerd zijn (d.w.z. patiënten met lymfopenie, neutropenie, hypogammaglobulinemie) niet mogen worden behandeld (zie rubriek 4.3 en 4.8).

Het totale percentage patiënten dat een ernstige infectie ervoer was gelijk aan dat van de vergelijkende behandelingen (zie rubriek 4.8) in onderzoeken met de intraveneuze formulering van ocrelizumab. De frequentie van infecties van graad 4 (levensbedreigend) en graad 5 (fataal) was laag in alle behandelgroepen, maar was bij PPMS hoger bij intraveneuze behandeling met ocrelizumab in vergelijking met placebo-behandeling voor levensbedreigende (1,6% versus 0,4%) en fatale (0,6% versus 0%) infecties. Alle levensbedreigende infecties verdwenen zonder behandeling met ocrelizumab stop te zetten.

Patiënten met PPMS, die slikproblemen hebben, hebben een hoger risico om verslikpneumonie te krijgen. Behandeling met ocrelizumab kan het risico op het ontwikkelen van ernstige pneumonie bij deze patiënten verder verhogen. Artsen moeten direct actie ondernemen bij patiënten die pneumonie ontwikkelen.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Infectie met het JC-virus (JCV), leidend tot PML, werd zeer zelden gezien bij patiënten behandeld met anti-CD20-antilichamen, waaronder ocrelizumab, en is doorgaans geassocieerd met bepaalde risicofactoren (patiëntenpopulatie met bijvoorbeeld lymfopenie, gevorderde leeftijd, polytherapie met immunosuppressiva).

Artsen moeten alert zijn op vroege verschijnselen en symptomen van PML aangezien deze kunnen lijken op MS. Dit kan het optreden van een nieuw neurologisch verschijnsel of symptoom zijn, of een verergering van bestaande neurologische verschijnselen of symptomen.

Bij vermoeden van PML moet de toediening van ocrelizumab tijdelijk gestopt worden. Men moet overwegen een MRI-scan (*Magnetic Resonance Imaging*) te maken, bij voorkeur met contrastvloeistof (vergeleken met een MRI-scan gemaakt voorafgaand aan de behandeling). Daarnaast kunnen bevestigende tests naar JCV-DNA in het hersenvocht en herhaalde neurologische beoordelingen worden overwogen. Als PML bevestigd wordt, moet de behandeling permanent worden stopgezet.

Heractivering van hepatitis B

Heractivering van het hepatitis B-virus (HBV), wat in sommige gevallen leidt tot fulminante hepatitis, leverfalen en overlijden, werd gemeld bij patiënten die met anti-CD20 antilichamen werden behandeld.

Er moet een HBV-screening uitgevoerd worden bij alle patiënten voorafgaand aan de behandeling conform de lokale richtlijnen. Patiënten met actieve HBV (d.w.z. een actieve infectie, bevestigd door positieve resultaten op HbsAg- en anti-HB-tests) mogen niet met ocrelizumab behandeld worden (zie rubriek 4.3). Patiënten met positieve serologie (d.w.z. negatief voor HbsAg- en positief voor HB-core-antilichaam (HBcAb +); dragers van HBV (positief voor oppervlakteantigeen, HbsAg +)) moeten door een expert gespecialiseerd in leverziekten gezien worden voorafgaand aan de behandeling en moeten opgevolgd en behandeld worden volgens de lokale medische standaard om heractivering van hepatitis B te voorkomen.

Laat optredende neutropenie

Na ten minste 4 weken na de laatste intraveneuze infusie met ocrelizumab zijn gevallen van laat optredende neutropenie gemeld (zie rubriek 4.8). Hoewel enkele gevallen van graad 3 en 4 waren, was de meerderheid van de gevallen graad 1 of 2. Bij patiënten met verschijnselen en symptomen van infectie wordt aangeraden het aantal neutrofielen in het bloed te meten.

Maligne tumoren

Een verhoogd aantal maligne tumoren (waaronder vormen van borstkanker) werden gezien in de gecontroleerde periode van de klinische registratie-onderzoeken bij patiënten die intraveneus behandeld werden met ocrelizumab, in vergelijking tot de vergelijkende behandelgroepen. Na ongeveer 10 jaar continue behandeling met ocrelizumab gedurende de gecontroleerde periode en de open-label verlengingsfase (OLE-fase) van de klinische registratie-onderzoeken, bleef de incidentie van maligniteiten binnen de marges die verwacht wordt bij een MS-populatie. De incidentie bevond zich binnen de marges die verwacht worden bij een MS-populatie. Patiënten met een actieve maligne tumor mogen niet worden behandeld met ocrelizumab (zie rubriek 4.3). Bij patiënten van wie bekend is dat zij te maken hebben met risicofactoren voor maligne tumoren en bij patiënten die actief gecontroleerd worden op recidief van een maligne tumor moet het individuele voordeel afgewogen worden tegen het risico. Patiënten moeten met de standaard borstkankerscreening meedoen volgens lokale voorschriften.

Behandeling van patiënten die ernstig immuungecompromitteerd zijn

Patiënten die ernstig immuungecompromitteerd zijn mogen niet behandeld worden tenzij de aandoening is verholpen (zie rubriek 4.3).

Bij andere auto-immuunziekten leidde gelijktijdig gebruik van ocrelizumab met immunosuppressiva (bijv. chronische corticosteroïden, niet-biologische en biologische *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs), mycofenolaatmofetil, cyclofosfamide, azathioprine) tot een toename van ernstige infecties, waaronder opportunistische infecties. Beschreven infecties zijn onder andere atypische pneumonie en *pneumocystis jiroveci* pneumonie, varicelle pneumonie, tuberculose en histoplasmose. In zeldzame gevallen waren sommige van deze infecties fataal. Een verkennend onderzoek identificeerde de volgende risicofactoren die geassocieerd zijn met ernstige infecties: hogere doses ocrelizumab dan aanbevolen voor MS, andere comorbiditeiten en chronisch gebruik van immunosuppressiva/corticosteroïden.

Het is niet aanbevolen om andere immunosuppressiva samen te gebruiken met ocrelizumab, behalve corticosteroïden voor symptomatische behandeling van relapsen. Gegevens uit de klinische praktijk waaruit blijkt of het gelijktijdig gebruik van steroïden voor de symptomatische behandeling van relapsen geassocieerd is met een verhoogd risico op infecties zijn beperkt. In de registratie-onderzoeken voor intraveneuze behandeling met ocrelizumab bij MS was de toediening van corticosteroïden voor de behandeling van relapsen niet geassocieerd met een verhoogd risico op ernstige infecties.

Wanneer ocrelizumab wordt gestart na een behandeling met immunosuppressiva of wanneer een behandeling met immunosuppressiva wordt gestart na ocrelizumab, moet men rekening houden met de mogelijkheid van overlap van de farmacodynamische effecten (zie rubriek 5.1). Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van ocrelizumab, met inachtneming van de farmacodynamiek van andere '*disease-modifying*' MS-behandelingen.

Vaccinaties

De veiligheid van immunisatie met levende of verzwakte vaccins na ocrelizumab behandeling is niet onderzocht. Vaccinatie met verzwakte of levende vaccins is niet aanbevolen tijdens de behandeling en niet tot B-celrepletie is bereikt. In klinische onderzoeken bedroeg de mediane tijd voor B-celrepletie 72 weken (zie rubriek 5.1).

In een gerandomiseerd open-label onderzoek waren RMS-patiënten die intraveneus behandeld werden met ocrelizumab in staat immuunresponsen te genereren, alhoewel verminderd, op tetanustoxoïd vaccin, 23-valent-pneumokokken-polysacharide-vaccin (23-PPV) met of zonder boostervaccin, *Keyhole Limpet Hemocyanin* (KLH) neoantigeen en seizoensgebonden griepvaccins (zie rubriek 4.5 en 5.1).

Het wordt aanbevolen om patiënten die met ocrelizumab worden behandeld te vaccineren met geïnactiveerde seizoensgebonden griepvaccins.

Artsen moeten de immunisatiestatus van patiënten bij wie men behandeling met ocrelizumab overweegt nakijken. Patiënten die gevaccineerd moeten worden moeten hun immunisatie minstens 6 weken voor de ocrelizumab-behandeling voltooien.

Blootstelling aan ocrelizumab in de baarmoeder en vaccinatie van neonaten en zuigelingen met levende of verzwakte vaccins

Wegens de mogelijke B-celdepletie in kinderen van moeders die blootgesteld zijn aan ocrelizumab gedurende de zwangerschap, wordt aanbevolen om vaccinatie met levende of verzwakte vaccins uit te stellen tot de B-celwaarden hersteld zijn. Daarom wordt aanbevolen om de CD19-positieve B-celspiegels te bepalen bij neonaten en zuigelingen vóór vaccinatie.

Het wordt aanbevolen om alle vaccinaties anders dan levende of verzwakte vaccins toe te dienen volgens het lokale immunisatieschema. Vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van de vaccinatie, moet meting van de door het vaccin geïnduceerde antilichaamtiter overwogen worden om na te gaan of individuen een beschermende immuunrespons hebben verkregen.

De veiligheid en het moment van vaccinatie moet overlegd worden met de arts van het kind (zie rubriek 4.6).

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties met andere geneesmiddelen uitgevoerd, aangezien er geen interacties worden verwacht via cytochroom-P450-enzymen, andere metaboliserende enzymen of transporteiwitten.

Vaccinaties

De veiligheid van immunisatie met levende of verzwakte vaccins na behandeling met ocrelizumab is niet onderzocht.

Gegevens zijn beschikbaar over de effecten van tetanustoxoïd vaccin, 23-PPV, KLH neoantigeen en seizoensgebonden griepvaccins bij patiënten die ocrelizumab intraveneus krijgen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Na intraveneuze ocrelizumab-behandeling gedurende een periode van 2 jaar was het percentage patiënten met positieve antilichaamtiter tegen *S. pneumoniae*, de bof, rubella en varicella over het algemeen vergelijkbaar met de percentages op baseline.

Immunosuppressiva

Het wordt niet aanbevolen om andere immunosuppressiva gelijktijdig te gebruiken met ocrelizumab, behalve corticosteroïden voor de symptomatische behandeling van relapsen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten anticonceptie gebruiken zolang ze met ocrelizumab behandeld worden en tot 4 maanden na de laatste toegediende dosis ocrelizumab.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ocrelizumab bij zwangere vrouwen. Ocrelizumab is een immunoglobuline G (IgG). Het is bekend dat IgG's de placentabarrière kunnen passeren. Uitstel van vaccinatie met levende of verzwakte vaccins moet overwogen worden bij neonaten en zuigelingen die in de baarmoeder blootgesteld zijn aan ocrelizumab. Er zijn geen gegevens verzameld over B-celwaarden bij neonaten en zuigelingen die in de baarmoeder blootgesteld zijn aan ocrelizumab en de mogelijke duur van B-celdepletie bij neonaten en zuigelingen is niet bekend (zie rubriek 4.4).

Tijdelijke perifere B-celdepletie en lymfopenie werden gemeld bij kinderen van moeders die tijdens de zwangerschap aan andere anti-CD20 antilichamen werden blootgesteld. B-celdepletie bij de foetus in de baarmoeder werd ook gedetecteerd in dieronderzoeken.

Uit dieronderzoek (embryo-foetale toxiciteit) zijn geen teratogene effecten gebleken. Er werd reproductietoxiciteit waargenomen bij pre- en postnatale ontwikkelingsonderzoeken (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van ocrelizumab moet worden vermeden tijdens de zwangerschap tenzij het potentiële voordeel voor de moeder opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is bekend dat humane IgG's in de eerste paar dagen na de geboorte in de moedermelk worden uitgescheiden (colostrumperiode), wat kort daarna afneemt tot lage concentraties.

In een prospectief, multicenter, open-label onderzoek MN42989 (SOPRANINO) kregen 13 vrouwen die borstvoeding gaven ocrelizumab toegediend met een mediaan van 2,0 maanden postpartum (tussen 0,5 en 5,0 maanden). In de moedermelk werden gedurende 60 dagen na de eerste postpartuminfusie van de moeder lage concentraties ocrelizumab gedetecteerd (mediane relatieve dosis voor de zuigeling van 0,27% [tussen 0,0 en 1,8%]), wat wijst op een minimale overdracht van ocrelizumab in de moedermelk. 30 dagen na de eerste postpartuminfusie van de moeder was ocrelizumab niet detecteerbaar in de serummonsters van zuigelingen die borstvoeding kregen (n = 9) en de B-celwaarden van de zuigelingen lagen binnen de normaalwaarden in alle beschikbare bloedmonsters (n = 10). Bij zuigelingen die borstvoeding kregen van moeders die werden behandeld met ocrelizumab werden er gedurende een *follow-up*-periode van 44,6 weken (tussen 8,6 en 62,7 weken) geen effecten van ocrelizumab op de gezondheid, groei en ontwikkeling van de zuigelingen waargenomen.

Hoewel er geen klinische gegevens beschikbaar zijn over zuigelingen die mogelijk blootgesteld zijn aan ocrelizumab via de moedermelk en die levende of verzwakte vaccins krijgen, worden er geen risico's verwacht vanwege normale B-celwaarden en niet-detecteerbare concentraties ocrelizumab in het serum van die zuigelingen.

In een ander prospectief klinisch onderzoek werden gedurende 90 dagen na de eerste postpartuminfusie van de moeder lage concentraties ocrelizumab in de moedermelk (mediane relatieve dosis voor de zuigeling van 0,1% [tussen 0,07 en 0,7%]) waargenomen bij 29 vrouwen die borstvoeding gaven en ocrelizumab kregen toegediend met een mediaan van 4,3 maanden postpartum (tussen 0,1 en 36 maanden). *Follow-up* van 21 zuigelingen die borstvoeding kregen gedurende ten minste 2 weken toont een normale groei en ontwikkeling tot 1 jaar.

Ocrelizumab kan tijdens borstvoeding worden gebruikt vanaf een paar dagen na de geboorte.

Vruchtbaarheid

Preklinische gegevens op basis van onderzoeken naar mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij cynomolgusapen die blootgesteld werden aan ocrelizumab wijzen niet op bijzondere risico's voor mensen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ocrevus heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In de gecontroleerde periode van de klinische registratie-onderzoeken waren de belangrijkste en vaak gemelde bijwerkingen IRR's (respectievelijk

34,3% en 40,1% in RMS en PPMS) en infecties (respectievelijk 58,5% en 72,2% in RMS en PPMS) (zie rubriek 4.4).

In totaal werden 2.376 patiënten geïncludeerd in de gecontroleerde periode van de klinische registratie-onderzoeken; 1.852 van deze patiënten gingen de OLE-fase in. Alle patiënten stapten over op behandeling met ocrelizumab tijdens de OLE-fase. De OLE-fase werd door 1.155 patiënten voltooid, wat resulteerde in een continue behandeling met ocrelizumab van ongeveer 10 jaar (blootstelling van 15.515 patiëntjaren) tijdens de gecontroleerde periode en de OLE-fase. Het totale veiligheidsprofiel dat tijdens de gecontroleerde periode en de OLE-fase werd waargenomen, blijft consistent met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen tijdens de gecontroleerde periode.

In een aanvullend placebogecontroleerd klinisch fase IIIb-onderzoek (onderzoek WA40404) bij 1.012 patiënten met PPMS die ofwel ten minste één dosis Ocrevus (n = 506) ofwel placebo (n = 506) kregen, werden de bijwerkingen COVID-19 en COVID-19-pneumonie geïdentificeerd (zie rubriek 4.8, COVID-19 en COVID-19-pneumonie).

Het veiligheidsprofiel van Ocrevus oplossing voor injectie kwam overeen met het bekende veiligheidsprofiel van de intraveneuze formulering van ocrelizumab hieronder in tabel 1 met uitzondering van de zeer vaak voorkomende bijwerking van IR's.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die gemeld zijn in klinische onderzoeken met de intraveneuze formulering van ocrelizumab en bijwerkingen van spontane meldingen zijn opgesomd in tabel 1. De frequenties van de bijwerkingen zijn gebaseerd op de gecontroleerde periode van de klinische registratie-onderzoeken bij RMS en PPMS en de gecontroleerde periode van onderzoek WA40404 bij PPMS. De bijwerkingen zijn weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie categorie volgens MedDRA. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen vermeld op volgorde van afnemende frequentie.

Tabel 1 Bijwerkingen

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Niet bekend ²
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie van de bovenste luchtwegen, COVID-19, nasofaryngitis, griep	Sinusitis, bronchitis, orale herpes, gastro-enteritis, luchtweginfectie, COVID-19-pneumonie, virale infectie, herpes zoster, conjunctivitis, cellulitis	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Neutropenie	Laat optredende neutropenie ³
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hoesten, catarre	
Onderzoeken	Verlaagd immunoglobuline M in het bloed	Verlaagd immunoglobuline G in het bloed	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Infusiegerelateerde reacties ¹ , injectiereacties ^{2,3}		

¹ Alleen waargenomen in de gepoolde gegevens van de intraveneuze formulering van ocrelizumab.

² Waargenomen in een onderzoek buiten de gepoolde gegevens van de intraveneuze formulering van ocrelizumab (geassocieerd met subcutane toediening).

³ Waargenomen na het op de markt brengen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Injectiereacties

Op basis van de waargenomen symptomen worden IR's ingedeeld in systemische en lokale IR's.

In OCARINA II kregen 118 patiënten (die nog niet eerder met ocrelizumab waren behandeld) de eerste injectie van het product. De meest voorkomende symptomen die werden gemeld bij systemische IR's en lokale IR's waren: hoofdpijn (2,5%), misselijkheid (1,7%), erytheem op de injectieplaats (29,7%), pijn op de injectieplaats (14,4%), zwelling op de injectieplaats (8,5%) en pruritus op de injectieplaats (6,8%). IR's traden op bij 48,3% van deze patiënten na de eerste injectie. Van de 118 patiënten kregen 11,0% en 45,8% van de patiënten respectievelijk ten minste één voorval van systemische IR en lokale IR. Bij de patiënten met IR traden bij de meerderheid van de patiënten (82,5%) IR's op binnen 24 uur na het voltooien van de injectie, in tegenstelling tot tijdens de injectie. Alle IR's waren niet ernstig en van lichte (71,9%) of matige (28,1%) ernst. De mediane duur van de IR was 3 dagen voor systemische IR's en 4 dagen voor lokale IR's. Alle patiënten herstelden van IR's, waarvan 26,3% symptomatische

behandeling vereiste.

In OCARINA I kregen 125 patiënten een of meer injecties met de subcutane formulering van ocrelizumab 1.200 mg. Bij de 125 patiënten die de eerste injectie kregen, ondervond 16,0% van de patiënten ten minste één voorval van systemische IR en ondervond 64,0% van de patiënten ten minste één voorval van lokale IR. Bij de 104 patiënten die de tweede injectie kregen, nam de incidentie van systemische IR en lokale IR af tot respectievelijk 7,7% en 37,5%. Alle IR's waren niet ernstig en op één na waren alle IR's licht of matig van ernst bij de eerste injectie. Voor de tweede injectie waren alle IR's niet ernstig en van lichte of matige ernst. Van de patiënten die een IR ondervonden na de eerste en de tweede injectie had respectievelijk 21,2% en 17,9% een symptomatische behandeling nodig.

De intraveneuze formulering van ocrelizumab wordt geassocieerd met infusiegerelateerde reacties (IRR's), wat ook te maken kan hebben met het vrijkomen van cytokines en/of andere chemische mediators. IRR's kunnen zich voordoen in de vorm van pruritus, huiduitslag, urticaria, erytheem, geïrriteerde keel, orofaryngeale pijn, dyspneu, faryngeaal of laryngeaal oedeem, blozen, hypotensie, pyrexie, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, tachycardie en anafylaxie. Ernstige IRR's, waarvoor in sommige gevallen ziekenhuisopname nodig was, werden gemeld bij gebruik van de intraveneuze formulering van ocrelizumab.

Infectie

In de actief gecontroleerde onderzoeken bij RMS-patiënten traden infecties op bij 58,5% van de patiënten die de intraveneuze formulering van ocrelizumab kregen versus 52,5% van de patiënten die interferon bèta-1a kregen. Ernstige infecties traden op bij 1,3% van de patiënten die de intraveneuze formulering van ocrelizumab kregen versus 2,9% van de patiënten die interferon bèta-1a kregen. In het placebogecontroleerde registratie-onderzoek bij PPMS-patiënten traden infecties op bij 72,2% van de patiënten die intraveneus ocrelizumab kregen versus 69,9% van de patiënten die placebo kregen. Ernstige infecties traden op bij 6,2% van de patiënten die intraveneus ocrelizumab kregen versus 6,7% van de patiënten die placebo kregen.

Alle patiënten stapten over op intraveneus ocrelizumab gedurende de OLE-fase van de RMS- en PPMS-registratie-onderzoeken met intraveneus ocrelizumab. Tijdens de OLE-fase nam het algehele risico op ernstige infecties bij RMS- en PPMS-patiënten in de registratie-onderzoeken niet toe ten opzichte van wat werd waargenomen tijdens de gecontroleerde periode. Zoals waargenomen tijdens de gecontroleerde periode, bleef de incidentie van ernstige infecties bij PPMS-patiënten hoger dan werd waargenomen bij RMS-patiënten.

In lijn met de eerdere analyse van risicofactoren voor ernstige infecties bij andere auto-immuunaandoeningen dan MS (zie rubriek 4.4), werd een multivariate analyse van risicofactoren voor ernstige infecties uitgevoerd in de ongeveer 10 jaar van cumulatieve blootstellingsgegevens uit de gecontroleerde periode en OLE-fase van de klinische registratie-onderzoeken. Risicofactoren voor ernstige infecties bij RMS-patiënten zijn ten minste 1 comorbiditeit, recent klinisch recidief en *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) $\geq 6,0$. Risicofactoren voor ernstige infecties bij PPMS-patiënten zijn onder andere een body mass index hoger dan 25 kg/m², het hebben van ten minste 2 comorbiditeiten, *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) $\geq 6,0$ en IgM < *lower limit of normal* (LLN). Comorbiditeiten waren onder andere, maar niet uitsluitend, cardiovasculaire aandoeningen, nier- en urinewegaandoeningen, eerdere infecties en depressie.

Luchtweginfecties

Het percentage luchtweginfecties was hoger bij patiënten die met intraveneus ocrelizumab werden behandeld in vergelijking met interferon bèta-1a en placebo.

In de klinische onderzoeken bij RMS-patiënten ondervond 39,9% van de patiënten die met intraveneus ocrelizumab werden behandeld en 33,2% van de patiënten die met interferon bèta-1a werden behandeld een infectie van de bovenste luchtwegen en 7,5% van de patiënten die met intraveneus ocrelizumab werden behandeld en 5,2% van de patiënten die met interferon bèta-1a werden behandeld ondervond een infectie van de onderste luchtwegen.

In het klinisch registratie-onderzoek bij PPMS-patiënten ondervond 48,8% van de patiënten die met intraveneus ocrelizumab werden behandeld en 42,7% van de patiënten die placebo kregen een infectie van de bovenste luchtwegen, en 9,9% van de patiënten die met intraveneus ocrelizumab werden behandeld en 9,2% van de patiënten die placebo kregen ondervond een infectie van de onderste luchtwegen.

De luchtweginfecties die werden gemeld bij patiënten die met intraveneus ocrelizumab werden behandeld waren voornamelijk licht tot matig (80 - 90%).

COVID-19 en COVID-19-pneumonie

In een placebogecontroleerd fase IIIb-onderzoek bij patiënten met PPMS (onderzoek WA40404) werd COVID-19 vaker waargenomen bij patiënten die ocrelizumab kregen toegediend dan bij patiënten die placebo kregen toegediend. COVID-19 werd waargenomen bij 16,0% van de patiënten die ocrelizumab kregen en bij 11,3% van de patiënten die placebo kregen. Bij patiënten die behandeld werden met ocrelizumab was COVID-19 overwegend mild tot matig van ernst (14,2%).

COVID-19-pneumonie werd vaker waargenomen bij patiënten die behandeld werden met ocrelizumab dan bij patiënten die behandeld werden met placebo. COVID-19-pneumonie werd bij 3,2% van de patiënten die ocrelizumab kregen waargenomen en bij 1,8% van de patiënten die placebo kregen. COVID-19-pneumonie werd overwegend waargenomen als ernstige infectie, die voorkwam bij 2,6% van de patiënten die met ocrelizumab werden behandeld en 1,6% bij patiënten die placebo kregen. Soms traden fatale voorvallen als gevolg van COVID-19-pneumonie op. Deze kwamen voor bij 0,8% van de patiënten die ocrelizumab kregen en 0,2% van de patiënten die placebo kregen. Er was een verband met bekende risicofactoren in beide armen.

Herpes

In actief gecontroleerde klinische (RMS-) onderzoeken, werden herpesinfecties vaker gemeld bij patiënten die met intraveneus ocrelizumab werden behandeld dan bij patiënten die met interferon bèta-1a werden behandeld, bijvoorbeeld herpes zoster (2,1% versus 1,0%), herpes simplex (0,7% versus 0,1%), orale herpes (3,0% versus 2,2%), genitale herpes (0,1% versus 0%) en herpesvirusinfectie (0,1% versus 0%). Alle Infecties waren licht tot matig in ernst, uitgezonderd van een geval met graad 3, en patiënten herstelden onder behandeling met standaardbehandelingen.

In het placebogecontroleerde klinische (PPMS-) registratie-onderzoek werd een hoger percentage patiënten met orale herpes (2,7% versus 0,8%) waargenomen in de behandelarm die met intraveneus ocrelizumab werd behandeld.

Afwijkende laboratoriumwaarden

Immunoglobulines

Behandeling met ocrelizumab leidde tot een daling in totaal immunoglobulines gedurende de gecontroleerde periodes van de klinische registratie-

onderzoeken met intraveneus ocrelizumab, voornamelijk gedreven door een daling in IgM.

Gegevens uit de gecontroleerde periode en de OLE-fase van de klinische registratie-onderzoeken hebben een verband aangetoond tussen verlaagde IgG-spiegels (en in mindere mate voor IgM of IgA) en een verhoogde incidentie van ernstige infecties. Van de RMS-patiënten had 2,1% een ernstige infectie gedurende een periode met IgG < LLN, en had 2,3% van de PPMS-patiënten een ernstige infectie gedurende een periode met IgG < LLN. Het verschil in incidentie van ernstige infecties tussen patiënten met IgG < LLN en patiënten met IgG ≥ LLN nam in de loop van de tijd niet toe. Het type, de ernst, de latentie, de duur en de uitkomst van ernstige infecties die werden waargenomen tijdens episoden van immunoglobulinen onder LLN, kwamen overeen met de totale ernstige infecties die werden waargenomen bij patiënten die met ocrelizumab werden behandeld gedurende de gecontroleerde periode en de OLE-fase. Gedurende de 10 jaar van continue behandeling met ocrelizumab bleven de gemiddelde IgG-spiegels bij RMS- en PPMS-patiënten boven de LLN.

Lymfocyten

Bij RMS werd een daling in de lymfocytenwaarden < LLN waargenomen bij 20,7% van de patiënten die met intraveneus ocrelizumab werden behandeld, in vergelijking met 32,6% van de patiënten die met interferon bèta-1a werden behandeld. In het klinische PPMS registratie-onderzoek werd een daling van lymfocytenwaarden < LLN waargenomen bij 26,3% van de patiënten die met intraveneus ocrelizumab werden behandeld, in vergelijking met 11,7% van de patiënten die placebo kregen.

De meerderheid van de dalingen die bij patiënten die met intraveneus ocrelizumab werden behandeld waren gemeld hadden een ernst van graad 1 (< LLN tot 800 cellen/mm³) en graad 2 (tussen 500 en 800 cellen/mm³). Ongeveer 1% van de patiënten in de groep die intraveneus ocrelizumab kreeg, had lymfopenie van graad 3 (tussen 200 en 500 cellen/mm³). Geen van de patiënten had lymfopenie van graad 4 (< 200 cellen/mm³).

Een verhoogde incidentie van ernstige infecties werd waargenomen tijdens episoden van bevestigde verlaagde lymfocytenwaarden bij patiënten die met intraveneus ocrelizumab werden behandeld in de registratie-onderzoeken. Het aantal ernstige infecties was te laag om definitieve conclusies te trekken.

Neutrofielen

In de actief gecontroleerde (RMS-) behandelperiode werd een daling in de neutrofielenwaarden < LLN waargenomen bij 14,7% van de patiënten die met intraveneus ocrelizumab werden behandeld in vergelijking met 40,9% van de patiënten die met interferon bèta-1a werden behandeld. In het placebogecontroleerde klinische (PPMS) registratie-onderzoek was het percentage patiënten dat een daling in de neutrofielenwaarden vertoonde hoger (12,9%) bij patiënten die met intraveneus ocrelizumab werden behandeld dan bij patiënten die placebo kregen (10,0%). Van deze patiënten had een hoger percentage (4,3%) van de patiënten die met intraveneus ocrelizumab werden behandeld een neutropenie van graad 2 of hoger ten opzichte van 1,3% in de groep die placebo kreeg. Ongeveer 1% van de patiënten die met intraveneus ocrelizumab werd behandeld had een graad 4 neutropenie versus 0% in de groep die placebo kreeg.

De meerderheid van de dalingen in neutrofielen waren tijdelijk (slechts één keer waargenomen bij één bepaalde patiënt die met ocrelizumab werd behandeld) en hadden een ernst van graad 1 (tussen < LLN en < 1.500 cellen/mm³) en graad 2 (tussen 1.000 en 1.500 cellen/mm³). Over het geheel had ongeveer 1% van de patiënten in de groep die met intraveneus ocrelizumab werd behandeld graad 3 of 4 neutropenie. Een patiënt met neutropenie van graad 3 (tussen 500 en 1.000 cellen/mm³) en één patiënt met neutropenie van graad 4 (< 500 cellen/mm³) hadden een specifieke behandeling nodig met granulocyten-kolonie-stimulerende factor (G-CSF) en bleven onder behandeling met ocrelizumab na de episode. Neutropenie kan zich enkele maanden na toediening van ocrelizumab voordoen (zie rubriek 4.4).

Overig

Eén patiënt die 2.000 mg intraveneus ocrelizumab had gekregen overleed na een MRI-onderzoek, 12 weken na de laatste infusie, aan systemisch inflammatoir responsyndroom (SIRS) met een onbekende oorzaak. Een anafylactische reactie op de MRI-gadoliniumcontrastvloeistof zou bijgedragen kunnen hebben aan het SIRS.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden (zie hieronder voor details).

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring in klinisch onderzoek met doses hoger dan de goedgekeurde dosis van ocrelizumab. De tot op heden hoogste geteste dosis bij MS-patiënten bedraagt 2.000 mg, toegediend in twee intraveneuze infusies van 1.000 mg met een periode van 2 weken tussen de infusies (fase II-dosisbepalingsonderzoek bij RRMS) en 1.200 mg toegediend als een subcutane injectie (fase Ib-dosisbepalingsonderzoek). De bijwerkingen kwamen overeen met het veiligheidsprofiel in de klinische registratie-onderzoeken.

Er is geen specifiek tegengif in het geval van een overdosis; onderbreek onmiddellijk de injectie en controleer de patiënt op IR's (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, monoklonale antilichamen, ATC-code: L04AG08.

Werkingsmechanisme

Ocrelizumab is een recombinant gehumaniseerd monokonaal antilichaam dat zich selectief richt op B-cellen die CD20 tot expressie brengen.

CD20 is een oppervlakteantigeen dat gevonden wordt op pre-B-cellen, volwassen B-cellen en geheugen-B-cellen, maar niet tot expressie komt op lymfoïde stamcellen en plasmacellen.

De precieze mechanismen waarmee ocrelizumab haar therapeutische klinische effecten bij MS uitoefent is niet volledig opgehelderd, maar er wordt aangenomen dat er immunomodulatie bij betrokken is via de vermindering in het aantal en de werking van B-cellen die CD20 tot expressie brengen. Na celoppervlaktebinding, vermindert ocrelizumab selectief B-cellen die CD20 tot expressie brengen via antilichaamafhankelijke cellulaire fagocytose (*antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP), antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), complementafhankelijke cytotoxiciteit (*complement-dependent cytotoxicity*, CDC) en apoptose. De capaciteit van B-celrestitutie en vooraf bestaande humorale immuniteit blijven behouden. Bovendien worden de aangeboren immuniteit en het totale aantal T-cellen niet aangetast.

De subcutane formulering van ocrelizumab bevat recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20), een enzym dat wordt gebruikt om de verspreiding en absorptie van gelijktijdig subcutaan toegediende werkzame stoffen te bevorderen.

Farmacodynamische effecten

Behandeling met ocrelizumab leidt tot een snelle depletie van CD19+-B-cellen in het bloed in 14 dagen na de behandeling (eerste tijdstip van beoordeling) volgens verwacht farmacologisch effect. Dit effect bleef gedurende de hele behandelperiode met intraveneus ocrelizumab behouden. Voor de telling van B-cellen wordt CD19 gebruikt, aangezien de herkenning van CD20 in de test wordt beïnvloed door de aanwezigheid van ocrelizumab.

In de fase III-onderzoeken, vertoonde tot 5% van de patiënten tussen elke dosis van intraveneus ocrelizumab B-celrepletie (> LLN of baseline) op minstens één tijdstip. De omvang en de duur van B-celrepletie was consistent in de PPMS- en RMS-onderzoeken.

De langste follow-up na de laatste intraveneuze infusie (fase III-onderzoek WA21493, N=51) geeft aan dat de mediane tijd tot B-celrepletie (terugkeer naar baselinewaarde/LLN, welke van de twee zich het eerste voordeed) 72 weken bedroeg (tussen 27 en 175 weken). Bij 90% van alle patiënten was B-celrepletie tot LLN of baseline ongeveer twee en een half jaar na hun laatste infusie bereikt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Subcutane formulering

OCARINA II

Onderzoek CN42097 (OCARINA II) was een multicenter, gerandomiseerd, open-label, parallelarmig onderzoek dat werd uitgevoerd voor de beoordeling van de farmacokinetiek, farmacodynamiek, veiligheid, immunogeniciteit en radiologische en klinische effecten van subcutaan ocrelizumab vergeleken met intraveneus ocrelizumab bij patiënten met RMS of PPMS. OCARINA II werd ontworpen om non-inferioriteit aan te tonen van behandeling met de subcutane formulering van ocrelizumab versus intraveneus ocrelizumab op basis van het primaire farmacokinetische eindpunt van de oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve (AUC) tot week 12 na injectie/infusie (AUC_{w1-12}).

In totaal werden 236 patiënten met RMS of PPMS (213 patiënten met RMS, 23 patiënten met PPMS) gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar de subcutane arm of de intraveneuze arm. Tijdens de gecontroleerde periode (dag 0 tot week 24) kregen patiënten ofwel een enkelvoudige subcutane injectie met 920 mg ocrelizumab op onderzoeksdag 1 of twee intraveneuze infusies met 300 mg op onderzoeksdag 1 en 14. Na de gecontroleerde periode hadden alle patiënten de gelegenheid om verdere injecties van 920 mg subcutaan ocrelizumab te krijgen in week 24 en 48 (respectievelijk dosis 2 en 3). Patiënten werden uitgesloten voor deelname als ze een eerdere behandeling hadden gehad met anti-CD20-antilichamen binnen de laatste 24 maanden, waaronder ocrelizumab.

Patiënten waren tussen 18-65 jaar oud met een EDSS tussen 0 en 6,5 bij de screening. De demografische en baselinekenmerken waren in evenwicht tussen de beide behandelgroepen. De gemiddelde leeftijd was 39,9 jaar in de subcutane arm en 40,0 jaar in de intraveneuze arm. In de subcutane arm was 34,7% van de patiënten man en in de intraveneuze arm was 40,7 % van de patiënten man. De gemiddelde/mediane duur sinds de diagnose van MS was 5,70/3,10 jaar in de subcutane arm en 4,78/2,35 jaar in de intraveneuze arm.

Non-inferioriteit van blootstelling aan ocrelizumab na toediening van 920 mg ocrelizumab subcutaan vergeleken met 600 mg intraveneus ocrelizumab werd aangetoond op basis van het farmacokinetische eindpunt, AUC tot week 12 (AUC_{w1-12}) na de injectie (zie rubriek 5.2).

Intraveneuze formulering

Relapsing multiple sclerose (RMS)

De werkzaamheid en veiligheid van ocrelizumab werden beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbelplacebo, actief gecontroleerde klinische onderzoeken (WA21092 en WA21093), met een identieke opzet, bij patiënten met *relapsing* MS (volgens de McDonald-criteria 2010) en bewijs van ziekteactiviteit (gedefinieerd door klinische of beeldvormende beoordeling) in de voorgaande twee jaar. De opzet van het onderzoek en de baselinekenmerken van de onderzoekspopulatie zijn in tabel 2 samengevat.

De demografische en baselinekenmerken waren gebalanceerd in de beide behandelgroepen. Patiënten die ocrelizumab kregen (groep A), kregen elke 6 maanden 600 mg (dosis 1 werd toegediend als 2 x 300 mg intraveneuze infusies met een periode van 2 weken tussen de infusies, volgende

doses werden toegediend als één enkele intraveneuze infusie van 600 mg). Patiënten in groep B kregen 3 keer per week 44 mcg interferon bèta-1a via subcutane injectie.

Tabel 2 Opzet van het onderzoek, demografische kenmerken en baselinekenmerken

	Onderzoek 1		Onderzoek 2	
Naam onderzoek	WA21092 (OPERA I) (n=821)		WA21093 (OPERA II) (n=835)	
Opzet onderzoek				
Onderzoekspopulatie	Patiënten met <i>relapsing</i> MS			
Ziektegeschiedenis bij de screening	Ten minste twee keer een relaps binnen de voorgaande twee jaar of één keer een relaps binnen het voorgaande jaar; EDSS* 0 tot en met 5,5			
Onderzoeksduur	2 jaar			
Behandelgroepen	Groep A: ocrelizumab 600 mg Groep B: interferon bèta-1a 44 mcg s.c. (IFN)			
Baselinekenmerken	Ocrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Gemiddelde leeftijd (jaren)	37,1	36,9	37,2	37,4
Spreiding leeftijd (jaren) tijdens inclusie	18 - 56	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Geslacht (% mannelijk/ % vrouwelijk)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Gemiddelde/mediane ziekte duur sinds diagnose (jaren)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Patiënten die niet eerder met een DMT behandeld zijn (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Gemiddeld aantal relapsen in het afgelopen jaar	1,31	1,33	1,32	1,34
Percentage patiënten met Gd-aankleurende T1-laesies	42,5	38,1	39,0	41,4
Gemiddelde EDSS*	2,82	2,71	2,73	2,79

* *Expanded Disability Status Scale* (uitgebreide statusschaal voor invaliditeit)

** Patiënten die niet waren behandeld met *disease-modifying treatment* (DMT) in de 2 jaar voorafgaand aan randomisatie.

Belangrijkste klinische en MRI-werkzaamheidsresultaten worden getoond in tabel 3 en figuur 1.

Ocrelizumab onderdrukt significant relapsen, subklinische ziekteactiviteit (gemeten met MRI) en ziekteprogressie in vergelijking met 44 mcg subcutaan interferon bèta-1a, zoals aangetoond in deze onderzoeken.

Tabel 3 Belangrijkste klinische en MRI-eindpunten uit onderzoeken WA21092 en WA21093 (RMS)

Eindpunten	Onderzoek 1: WA21092 (OPERA I)		Ondezoek 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Klinische eindpunten				
Aantal relapsen op jaarbasis (<i>Annualised Relapse Rate ARR</i>) (primair eindpunt) ⁸	0,156	0,292	0,155	0,290
Relatieve reductie	46% (p<0,0001)		47% (p<0,0001)	
Percentage patiënten met invaliditeitsprogressie bevestigd na 12 weken (12 week <i>Confirmed Disability Progression</i> (CDP)) ³ Risicoreductie (gepoolde analyse ¹) Risicoreductie (individuele onderzoeken ²)	9,8% ocrelizumab vs. 15,2% IFN 40% (p=0,0006) ⁷			
	43% (p=0,0139) ⁷		37% (p=0,0169) ⁷	
Percentage patiënten met invaliditeitsprogressie bevestigd na 24 weken (24 week CDP) ³ Risicoreductie (gepoolde analyse ¹) Risicoreductie (individuele onderzoeken ²)	7,6% ocrelizumab vs. 12,0% IFN 40% (p=0,0025) ⁷			
	43% (p=0,0278) ⁷		37% (p=0,0370) ⁷	
Percentage patiënten met invaliditeitsverbetering bevestigd na ten minste 12 weken (12 week <i>Confirmed Disability Improvement</i> (CDI)) ⁴ Relatieve toename (gepoolde analyse ¹) Relatieve toename (individuele onderzoeken ²)	20,7% ocrelizumab vs. 15,6% IFN			
	33% (p=0,0194)			
	61% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
Percentage patiënten zonder relaps na 96 weken ²	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
	(p<0,0001)		(p<0,0001)	
Percentage patiënten zonder bewijs van ziekteactiviteit (<i>No Evidence of Disease Activity</i> , NEDA) ⁵ Relatieve toename ²	48%	29%	48%	25%
	64% (p<0,0001)		89% (p<0,0001)	
MRI-eindpunten				
Gemiddeld aantal gadolinium (Gd)-aankleurende T1-laesies volgens MRI-scan Relatieve reductie	0,016	0,286	0,021	0,416
	94% (p<0,0001)		95% (p<0,0001)	
Gemiddeld aantal nieuwe en/of groter wordende hyperintense T2-laesies volgens MRI-scan Relatieve reductie	0,323	1,413	0,325	1,904
	77% (p<0,0001)		83% (p<0,0001)	
Percentage verandering in hersenvolume van week 24 tot week 96	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Relatieve reductie in verlies van hersenvolume	22,8% (p=0,0042) ⁶		14,9% (p=0,0900)	

¹ Gegevens prospectief gepoold uit onderzoek 1 en 2

² Niet-bevestigende P-waarde-analyse; maakt geen deel uit van de vooraf gespecificeerde testhiërarchie

³ CDP gedefinieerd als een toename met $\geq 1,0$ punt ten opzichte van de baseline EDSS-score voor patiënten met een baselinescore van 5,5 of minder, of $\geq 0,5$ wanneer de baselinescore $> 5,5$ bedraagt, Kaplan-Meierschattingen in week 96

⁴ Gedefinieerd als een reductie met $\geq 1,0$ punt ten opzichte van de baseline EDSS-score voor patiënten met een baseline EDSS-score van ≥ 2 en $\leq 5,5$, of $\geq 0,5$ wanneer de baselinescore $> 5,5$ bedraagt. Patiënten met een baselinescore van < 2 werden niet in de analyse opgenomen.

⁵ NEDA gedefinieerd als de afwezigheid van relapsen zoals in het protocol gedefinieerd, invaliditeitsprogressie bevestigd na 12 weken CDP en enige activiteit op MRI (ofwel Gd-aankleurende T1-laesies of nieuwe of groter wordende T2-laesies) tijdens de volledige behandeling van 96 weken.

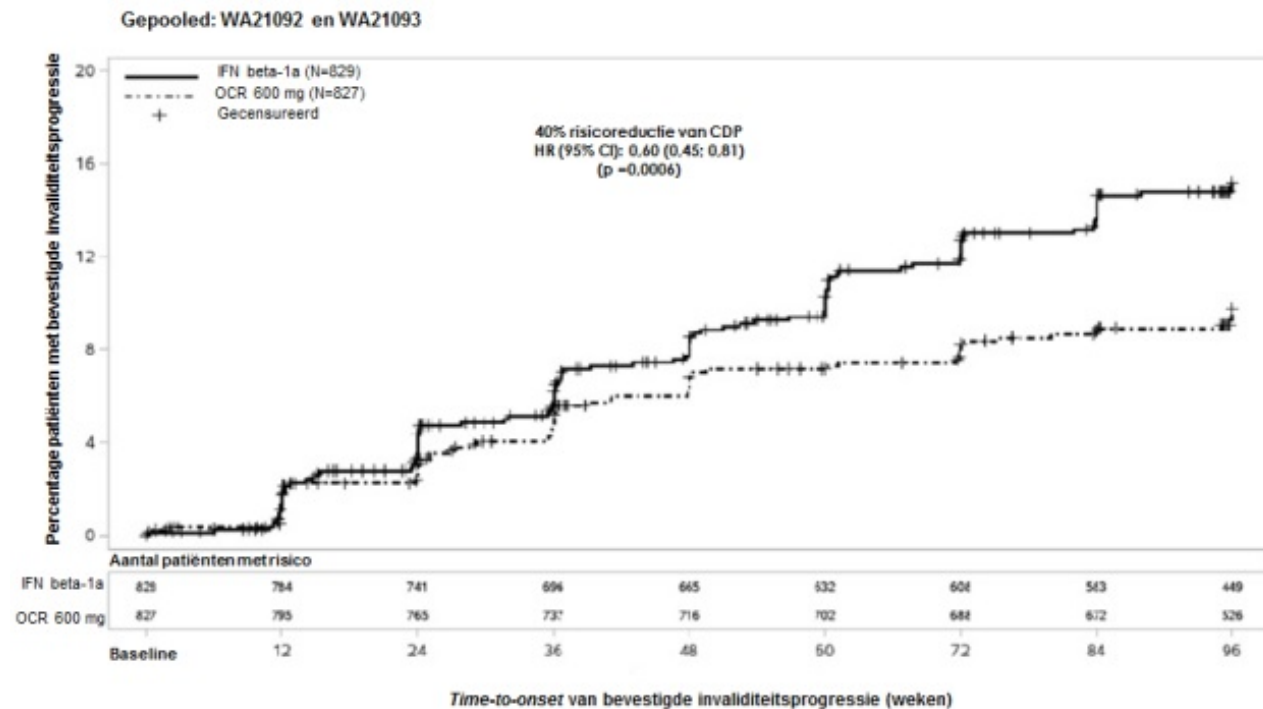
Verkennd resultaat op basis van de complete ITT-populatie.

⁶ Niet-bevestigende P-waarde; hiërarchische testprocedure beëindigd voordat het eindpunt werd bereikt.

⁷ Log-ranktest

⁸ Bevestigde relapsen (vergezeld met klinische verandering in EDSS)

Figuur 1: Kaplan-Meiercurve van *time-to-onset* van invaliditeitsprogressie bevestigd na 12 weken (CDP) waarbij het initiële voorval van



*Vooraf gespecificeerde gepoolde analyse van WA21092 en WA21093

Resultaten van de vooraf gespecificeerde gepoolde analyse van tijd tot 12-weekse CDP (40% risicoreductie voor ocrelizumab in vergelijking met interferon bèta-1a (p=0,0006)) waren zeer consistent met de resultaten van de tijd tot 24-weekse CDP (40% risicoreductie voor ocrelizumab in vergelijking met interferon bèta-1a, p=0,0025)).

Aan de onderzoeken namen patiënten deel met actieve ziekte. Hierbij zaten zowel behandeling-naïeve patiënten, als patiënten die eerder behandeld waren maar niet voldoende reageerden op de behandeling, zoals aangetoond door klinische of beeldvormende beoordeling. Analyse van patiëntenpopulaties met verschillende baselineniveaus van ziekteactiviteit, waaronder actieve en zeer actieve ziekte, toonde aan dat de werkzaamheid van ocrelizumab op ARR en 12-weekse CDP consistent was met de totale populatie.

Primair progressieve multiple sclerose (PPMS)

De werkzaamheid en veiligheid van ocrelizumab werden ook geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met primair progressieve MS (WA25046), die in een vroeg ziektestadium verkeerden volgens de belangrijkste inclusiecriteria, d.w.z. leeftijd 18 tot en met 55 jaar; EDSS bij screening tussen 3,0 en 6,5 punten; minder dan 10 jaar ziekte sinds het optreden van MS-symptomen bij patiënten met een EDSS bij screening van $\leq 5,0$, of minder dan 15 jaar bij patiënten met een EDSS bij screening van $> 5,0$. Met betrekking tot ziekte-activiteit kunnen ook bij progressieve MS beeldvormende kenmerken typerend zijn voor ontstekingsactiviteit (zoals Gd-aankleurende T1-laesies en/of actieve [nieuwe of groter wordende] T2-laesies). MRI-resultaten dienen gebruikt te worden om ontstekingsactiviteit te bevestigen bij alle patiënten. Patiënten van 55 jaar of ouder zijn niet onderzocht. De opzet van het onderzoek en de baselinekenmerken van de onderzoekspopulatie worden getoond in tabel 4.

De demografische en baselinekenmerken waren gebalanceerd in de beide behandelgroepen. MRI's van het hoofd lieten Gd-aankleurende T1-laesies of T2-laesies zien die kenmerkend zijn voor ontstekingsactiviteit.

Tijdens het fase III PPMS-onderzoek kregen patiënten 600 mg ocrelizumab elke 6 maanden als twee infusies van 300 mg, met een periode van twee weken tussen de infusies, tijdens de hele behandelperiode. De infusies met 600 mg in het RMS-onderzoek en de infusies met 2 x 300 mg in het PPMS-onderzoek vertoonden overeenkomende farmacokinetische en farmacodynamische profielen. IRR-profielen per infusie waren ook vergelijkbaar, ongeacht of de dosis van 600 mg werd toegediend in één enkele infusie van 600 mg of als twee infusies van 300 mg met twee weken tussen de infusies (zie rubrieken 4.8 en 5.2), maar omdat er over het algemeen meer infusies met het regime van 2 x 300 mg plaatsvonden, was het totale aantal IRR's hoger. Daarom wordt na dosis 1 aanbevolen ocrelizumab toe te dienen als één enkele infusie van 600 mg (zie rubriek 4.2) om het totale aantal infusies (met gelijktijdige blootstelling aan profylactische methylprednisolon en een antihistaminicum) en de daarmee gepaard gaande infusiegerelateerde reacties te verlagen.

Tabel 4 Opzet van het onderzoek, demografische kenmerken en baselinekenmerken van onderzoek WA25046

Naam onderzoek	Onderzoek WA25046 ORATORIO (n=732)	
Opzet onderzoek		
Onderzoekspopulatie	Patiënten met een primair progressieve vorm van MS	
Onderzoeksduur	Voorvalgedreven (minimum 120 weken en 253 bevestigde voorvallen van invaliditeitsprogressie) (Mediane tijd van follow-up: ocrelizumab 3,0 jaar, placebo 2,8 jaar)	
Ziektegeschiedenis bij de screening	Leeftijd 18-55 jaar, EDSS van 3,0 tot 6,5	
Behandelgroepen	Groep A: ocrelizumab 600 mg Groep B: Placebo, in een 2:1 randomisatie	
Baselinekenmerken	Ocrelizumab 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Gemiddelde leeftijd (jaren)	44,7	44,4
Spreiding leeftijd (jaren) tijdens inclusie	20 - 56	18 - 56
Geslacht (% mannelijk/ % vrouwelijk)	51,4/48,6	49,2/50,8
Gemiddelde/mediane ziekte duur sinds diagnose (jaren)	2,9/1,6	2,8/1,3
Gemiddelde EDSS	4,7	4,7

Belangrijkste klinische en MRI-werkzaamheidsresultaten worden getoond in tabel 5 en figuur 2.

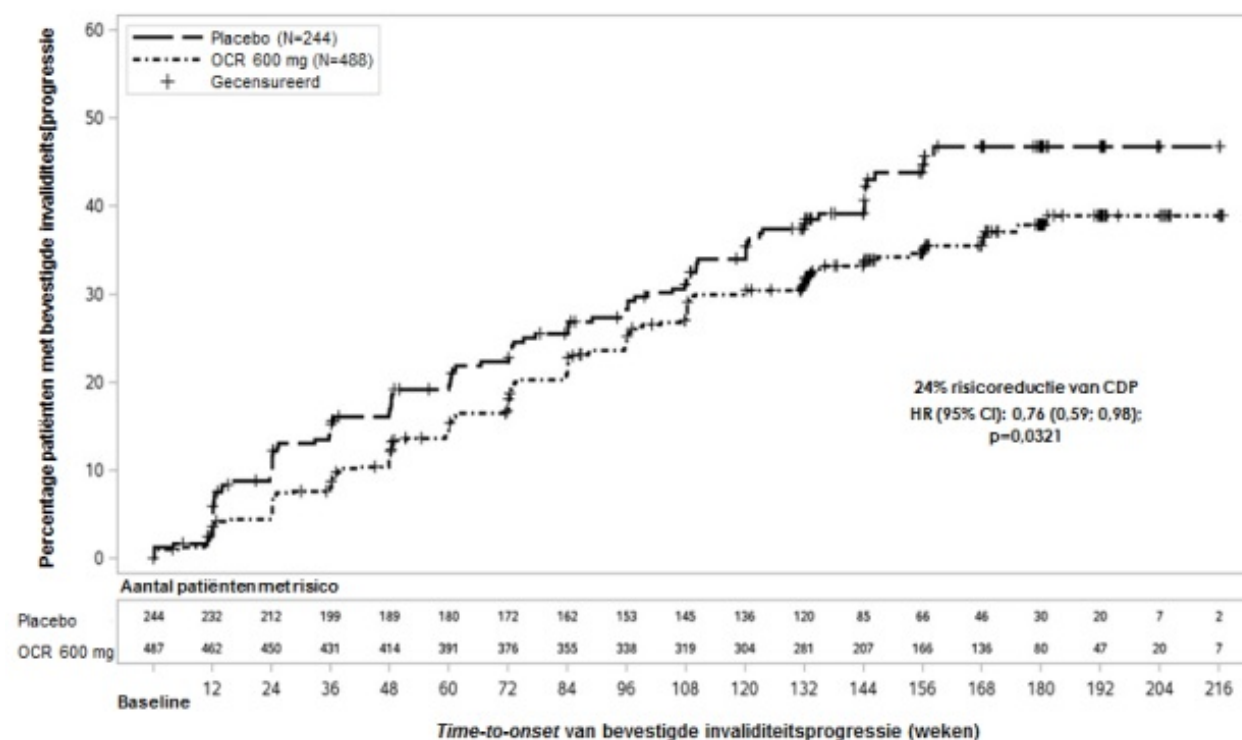
Ocrelizumab vertraagt significant de ziekteprogressie en vermindert de achteruitgang van de loopsnelheid in vergelijking met placebo zoals aangetoond in dit klinisch onderzoek.

Tabel 5 Belangrijkste klinische en MRI-eindpunten uit onderzoek WA25046 (PPMS)

	Onderzoek 3	
Eindpunten	WA25046 (Oratorio)	
	Ocrelizumab 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Klinische eindpunten		
Primair werkzaamheidseindpunt Percentage patiënten met invaliditeitsprogressie bevestigd na 12 weken (12 week CDP) ¹ (primair eindpunt) Risicoreductie	30,2%	34,0%
	24% (p=0,0321)	
Percentage patiënten met invaliditeitsprogressie bevestigd na 24 weken (24 week CDP) ¹ Risicoreductie	28,3%	32,7%
	25% (p=0,0365)	
Percentage verandering in de <i>timed 25-foot walk</i> -test vanaf baseline tot week 120 Relatieve reductie van de achteruitgang van de loopsnelheid	38,9	55,1
	29,4% (p=0,0404)	
MRI-eindpunten		
Percentage verandering in hyperintens T2-laesievolume, vanaf baseline tot week 120	-3,4	7,4
	(p<0,0001)	
Percentage verandering in hersenvolume van week 24 tot week 120 Relatieve reductie in snelheid van verlies van hersenvolume	-0,902	-1,093
	17,5% (p=0,0206)	

¹ Gedefinieerd als een toename met $\geq 1,0$ punt ten opzichte van de baseline-EDSS-score voor patiënten met een baselinescore van 5,5 of minder, of $\geq 0,5$ wanneer de baselinescore $> 5,5$ bedraagt, Kaplan-Meierschattingen in week 120.

Figuur 2: Kaplan-Meiercurve van *time-to-onset* van invaliditeitsprogressie bevestigd na 12 weken (CDP) waarbij het initiële voorval van neurologische verergering zich voordoet tijdens de dubbelblinde behandelperiode (WA25046 ITT-populatie)*



* Alle patiënten in deze analyse werden minstens 120 weken opgevolgd. De primaire analyse is gebaseerd op alle verkregen gegevens.

De resultaten van een van tevoren gespecificeerde, *non-powered*, subgroepanalyse van het primaire eindpunt suggereren dat patiënten die jonger zijn of die Gd-aankleurende T1-laesies hebben op baseline een groter voordeel hebben van de behandeling dan patiënten die ouder zijn of geen Gd-aankleurende T1-laesies hebben (≤ 45 jaar: HR 0,64 [0,45; 0,92], > 45 jaar: HR 0,88 [0,62; 1,26]) met Gd-aankleurende T1-laesies op baseline: HR 0,65 [0,40; 1,06], zonder Gd-aankleurende T1-laesies op baseline: HR 0,84 [0,62; 1,13].

Daarnaast suggereren de resultaten van post-hoc analyses dat jongere patiënten met Gd-aankleurende T1-laesies op baseline een groter voordeel hebben van de behandeling (≤ 45 jaar: HR 0,52 [0,27; 1,00]; ≤ 46 jaar [median leeftijd in het WA25046-onderzoek]: HR 0,48 [0,25; 0,92]; < 51 jaar: HR 0,53 [0,31; 0,89]).

Post-hoc analyses werden uitgevoerd met gegevens uit de *Extended Controlled Period* (ECP), waarin er dubbelblind werd doorbehandeld met ongeveer 9 aanvullende maanden van gecontroleerde *follow-up* voordat er doorgegaan werd in een OLE-fase of totdat er gestopt werd met de onderzoeksbehandeling. Het percentage patiënten met een bevestigde invaliditeitsprogressie (CDP) van EDSS $\geq 7,0$ na 24 weken (24 week CDP met EDSS $\geq 7,0$, tijd tot rolstoel) was 9,1% in de placebogroep vergeleken met 4,8% in de ocrelizumabgroep in week 144, wat resulteerde in een risicovermindering van 47% van de tijd tot rolstoel (HR 0,53 [0,31; 0,92]) gedurende de ECP. Gezien de verkennende aard van de resultaten en het gebruik van gedeblindeerde gegevens in de analyse, moeten deze resultaten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Immunogeniciteit

Subcutane formulering

In de OCARINA I- en OCARINA II-onderzoeken waren er geen patiënten bij wie zich tijdens de behandeling antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA's) ocrelizumab voordeden. Patiënten die deelnamen aan OCARINA II-onderzoek werden bij baseline en elke 6 maanden na de behandeling getest op ADA's gedurende het onderzoek. Voorbijgaande ADA's worden daarom mogelijk niet gedetecteerd tussen de beoordeelde tijdpunten.

De incidentie van anti-rHuPH20 (hyaluronidase)-antilichamen die zich tijdens de behandeling ontwikkelden bij patiënten die werden behandeld met de subcutane formulering van ocrelizumab in OCARINA I, was 2,3% (3/132). Geen van de patiënten uit OCARINA II had tijdens de behandeling ontstane anti-rHuPH20-antilichamen.

Intraveneuze formulering

Patiënten in MS-onderzoeken (WA21092, WA21093 en WA25046) werden op verschillende tijdstippen getest (baseline en elke 6 maanden na behandeling voor de duur van het onderzoek) op ADA's. Van de 1.311 patiënten die met ocrelizumab werden behandeld, testten er 12 (~1%) positief op ADA's die tijdens de behandeling opkwamen, waarvan 2 patiënten positief testten voor neutraliserende antilichamen. De impact van ADA's die tijdens de behandeling opkwamen op de veiligheid en werkzaamheid kan niet beoordeeld worden vanwege de lage incidentie van ADA geassocieerd met ocrelizumab.

Vaccinaties

In een gerandomiseerd open-label onderzoek bij RMS-patiënten (n=102), was het percentage patiënten met een positieve respons op het tetanusvaccin 8 weken na de vaccinatie 23,9% in de intraveneuze ocrelizumabgroep vergeleken met 54,5% in de controlegroep (geen DMT of interferon- β -behandeling). De geometrisch gemiddelde anti-tetanustoxoïd-specifieke antilichaamtiter na 8 weken waren respectievelijk 3,74 en 9,81 IE/ml. De positieve respons op ≥ 5 serotypen in 23-PPV 4 weken na de vaccinatie was 71,6% in de ocrelizumabgroep en 100% in de controlegroep. Bij patiënten behandeld met de intraveneuze formulering van ocrelizumab gaf een boostervaccin (13-PCV) toegediend 4 weken na 23-PPV geen aanzienlijke versterking van de respons op 12 serotypen gemeen met 23-PPV. Het percentage patiënten met seroprotectieve titers tegen vijf influenzastammen was bij patiënten in de intraveneuze ocrelizumabgroep en in de controlegroep respectievelijk 20,0-60,0% en 16,7-43,8% voor vaccinatie en 55,6-80,0% en 75,0-97,0% 4 weken na vaccinatie. Zie rubriek 4.4 en 4.5.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ocrevus in alle subgroepen van pediatrische patiënten met multiple sclerose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van ocrelizumab in de MS-onderzoeken werd beschreven aan de hand van een model met twee compartimenten met tijdsafhankelijke klaring en met farmacokinetische parameters die typisch zijn voor een IgG1-monoklonaal antilichaam.

Na toediening van 920 mg subcutaan ocrelizumab was de voorspelde gemiddelde blootstelling (AUC over het doseringsinterval van 24 weken) 3.730 µg/ml·dag. Het primaire farmacokinetische eindpunt in OCARINA II, AUC_{w1-12} , na 920 mg subcutaan ocrelizumab, bleek niet-inferieur te zijn aan 600 mg intraveneuze ocrelizumab. De geometrisch gemiddelde ratio voor AUC_{w1-12} was 1,29 (90%-BI: 1,23-1,35).

Absorptie

De geschatte biologische beschikbaarheid na subcutane toediening van 920 mg ocrelizumab was 81%. De gemiddelde C_{max} was 132 µg/ml en t_{max} werd na ongeveer 4 dagen bereikt (tussen 2-13 dagen).

Distributie

Het centraal distributievolume in de populatie werd farmacokinetisch geschat op 2,78 l. Het perifeer volume en de klaring tussen de compartimenten werd geschat op 2,68 l en 0,294 l/dag.

Biotransformatie

Het metabolisme van ocrelizumab werd niet rechtstreeks onderzocht aangezien antilichamen hoofdzakelijk via katabolisme worden geklaard (d.w.z. afbraak in peptiden en aminozuren).

Eliminatie

De constante klaring werd geschat op 0,17 l/dag en de initiële tijdsafhankelijke klaring op 0,0489 l/dag wat daalde met een halfwaardetijd van 33 weken. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van ocrelizumab was 26 dagen.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Er werden geen onderzoeken uitgevoerd om de farmacokinetiek van ocrelizumab te onderzoeken bij kinderen en adolescenten met een leeftijd van jonger dan 18 jaar.

Oudere patiënten

Er werden geen specifieke farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd naar ocrelizumab bij patiënten met een leeftijd van ≥ 55 jaar wegens beperkte klinische ervaring (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie

Er werd geen formeel farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd. Patiënten met een licht verminderde nierfunctie werden in klinische onderzoeken opgenomen en bij deze patiënten werd geen verandering in de farmacokinetiek van ocrelizumab waargenomen. Er is geen farmacokinetische informatie beschikbaar van patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie.

Verminderde leverfunctie

Er werd geen formeel farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd. Patiënten met een licht verminderde leverfunctie werden in klinische onderzoeken opgenomen en bij deze patiënten werd geen verandering in de farmacokinetiek van Ocrevus waargenomen. Er is geen farmacokinetische informatie beschikbaar van patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en embryo-foetale ontwikkeling. Er werden geen carcinogeniciteits- of mutageniciteitsonderzoeken uitgevoerd met ocrelizumab.

In twee pre- en postnatale ontwikkelingsonderzoeken in cynomolgusapen werd toediening van intraveneus ocrelizumab vanaf dag 20 in de zwangerschap tot ten minste de bevalling geassocieerd met glomerulopathie, lymfoïde follikelformatie in beenmerg, lymfoplasmacytische nierontsteking en verminderd testikelgewicht bij de nakomelingen. De maternale doses toegediend in deze onderzoeken leidden tot maximale gemiddelde serumconcentraties (C_{max}) die 4,5 tot 21 keer de waarden hadden die verwacht werden in het klinisch kader.

Er waren vijf gevallen met terminale neonatale condities, waarvan één toe te schrijven was aan zwakte door vroeggeboorte gepaard gaande met een opportunistische bacteriële infectie, één het gevolg van een infectieuze meningo-encefalitis vanuit het moederdier met een actieve bacteriële infectie (mastitis), waarbij het cerebellum van het pasgeboren dier was aangedaan en drie met bewijs van geelzucht en leverschade, vermoedelijk met een virale etiologie, mogelijk een polyoomvirus. Het verloop van deze vijf bevestigde of vermoedelijke infecties zou mogelijk beïnvloed kunnen zijn door B-celdepletie. Pasgeboren nakomelingen van moederdieren, die werden blootgesteld aan ocrelizumab, bleken gedepleteerde B-celpopulaties te hebben tijdens de postnatale fase.

Hyaluronidase

Niet-klinische gegevens voor recombinant humaan hyaluronidase, gebaseerd op conventionele onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde toediening, waaronder farmacologische eindpunten voor de veiligheid, wezen niet op bijzondere gevaren.

Hyaluronidase (rHuPH20) wordt in de meeste weefsels van het menselijk lichaam gevonden. Subcutane toediening van ocrelizumab met hyaluronidase werd goed verdragen bij ratten en minivarkens in lokale tolerantiestudies.

Reproductietoxiciteitsstudies met rHuPH20 wezen embryofoetale toxiciteit uit bij muizen, met een 'no effect level' dat > 1.100 keer hoger was dan de voorgestelde klinische dosis; er was echter geen bewijs voor teratogeniciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20)
Natriumacetaattrihydraat (E262)
IJsazijn
 α,α -trehalosedihydraat
Polysorbaat 20 (E432)
L-methionine
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

2 jaar

Bereide injectiespuit

- De chemische en fysieke stabiliteit bij gebruik werd aangetoond gedurende 30 dagen bij een temperatuur van 2°C - 8°C en vervolgens gedurende 8 uur onbeschermd tegen licht $\leq 30^{\circ}\text{C}$.
- Vanuit een microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden zodra het is overgebracht vanuit de injectieflacon naar de injectiespuit. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn bewaartijden en bewaarcondities voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze doorgaans niet langer zijn dan 24 uur bij een temperatuur van 2°C – 8°C, tenzij de bereiding is uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. Niet schudden.

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Indien nodig kan de ongeopende injectieflacon tot 12 uur buiten de koelkast bewaard worden bij temperaturen $\leq 25^{\circ}\text{C}$.

De injectieflacons kunnen uit de koelkast gehaald worden en weer terug in de koelkast geplaatst worden, zolang de totale gecombineerde tijd buiten de koelkast van de ongeopende injectieflacon niet meer is dan 12 uur bij $\leq 25^{\circ}\text{C}$.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na bereiding van de injectiespuit, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

23 ml oplossing voor injectie in een glazen injectieflacon (kleurloos type I-glas).

Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op afwezigheid van deeltjes of verkleuring.

Het geneesmiddel is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik en moet onder aseptische omstandigheden worden bereid door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen tussen dit geneesmiddel en polypropyleen (PP), polycarbonaat (PC), polyethyleen (PE), polyvinylchloride (PVC), polyurethaan (PUR) en roestvrij staal.

Bereiding van de injectiespuit

- De injectieflacon moet vóór gebruik uit de koelkast worden gehaald om de oplossing op kamertemperatuur te laten komen.
- Trek de volledige inhoud van de Ocrevus-oplossing voor injectie op uit de injectieflacon met een injectiespuit en opzuignaald (21G wordt aanbevolen).
- Verwijder de opzuignaald en bevestig een subcutane infuusset (bijvoorbeeld vleugel/vlinder) met een 24-26G naald voor injectie. Gebruik voor toediening een subcutane infuusset met een dood volume van niet meer dan 0,8 ml.
- Vul de subcutane infuuslijn met de oplossing voor injectie om de lucht in de infuuslijn te verwijderen en stop voordat de vloeistof de naald bereikt.
- Zorg ervoor dat de injectiespuit exact 23 ml van de oplossing bevat na het klaarmaken en verwijderen van eventueel overtollig volume uit de injectiespuit.
- Dien onmiddellijk toe om verstopping van de naald te voorkomen. Bewaar de klaargemaakte injectiespuit die is vastgemaakt aan de reeds klaargemaakte subcutane infuusset NIET.

Als de dosis niet onmiddellijk wordt toegediend, raadpleeg dan 'Bewaren van de injectiespuit' hieronder.

Bewaren van de injectiespuit

- Als de dosis niet onmiddellijk moet worden toegediend, werk dan onder aseptische omstandigheden om de volledige inhoud van de subcutane Ocrevus-oplossing voor injectie uit de injectieflacon in de spuit op te zuigen om het dosisevolume (23 ml) en het volume voor het klaarmaken van de subcutane infuusset te compenseren. Vervang de opzuignaald door een afsluitdop. Bevestig GEEN subcutane infuusset voor opslag.
- Als de injectiespuit in de koelkast wordt bewaard, laat de injectiespuit dan vóór toediening op kamertemperatuur komen.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1231/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 januari 2018
Datum van laatste verlenging: 21 september 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

2 juli 2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.