



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ocrevus® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Ocrelizumab in 10 ml in einer Konzentration von 30 mg/ml. Die finale Wirkstoffkonzentration nach Verdünnung beträgt ungefähr 1,2 mg/ml.

Ocrelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare bis leicht opalisierende, farblose bis schwach braune Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS, *relapsing multiple sclerosis*) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitt 5.1).

Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS, *primary progressive multiple sclerosis*), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist von spezialisierten Ärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung neurologischer Erkrankungen und mit Zugang zu einer angemessenen medizinischen Notfallversorgung zur Behandlung schwerer Nebenwirkungen, wie z. B. schwerwiegenden Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRRs, *infusion-related reactions*), einzuleiten und zu überwachen.

Prämedikation gegen Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Um die Häufigkeit und den Schweregrad von IRRs zu reduzieren, müssen die beiden folgenden Vorbehandlungen vor jeder Ocrelizumab-Infusion erfolgen (siehe Abschnitt 4.4 zu weiteren Maßnahmen zur Reduktion von IRRs):

- 100 mg intravenöses (i.v.) Methylprednisolon (oder ein Äquivalent) ca. 30 Minuten vor jeder Infusion
- ein Antihistaminikum ca. 30 – 60 Minuten vor jeder Infusion.

Zusätzlich kann auch eine Vorbehandlung mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol) ca. 30 - 60 Minuten vor jeder Infusion in Betracht gezogen werden.

Dosierung

Initialdosis

Die Initialdosis von 600 mg wird in Form von 2 getrennten intravenösen Infusionen gegeben; eine erste Infusion zu 300 mg, gefolgt von einer zweiten Infusion zu 300 mg, die 2 Wochen später gegeben wird (siehe Tabelle 1).

Folgedosen

Folgedosen von Ocrelizumab werden als intravenöse Einmalinfusionen zu 600 mg alle 6 Monate gegeben (siehe Tabelle 1). Die erste Folgedosis zu 600 mg soll 6 Monate nach der ersten Infusion der Initialdosis gegeben werden.

Zwischen jeder Dosis von Ocrelizumab ist ein Mindestabstand von 5 Monaten einzuhalten.

Dosisanpassungen im Falle von IRRs

Lebensbedrohliche IRRs

Wenn während einer Infusion Anzeichen einer lebensbedrohlichen oder zu bleibenden Behinderungen führenden IRR auftreten, wie z. B. akute Überempfindlichkeitsreaktionen oder ein akutes Atemnotsyndrom, muss die Infusion unverzüglich abgebrochen und der Patient angemessen behandelt werden. Die Infusion muss bei diesen Patienten endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Schwere IRRs

Tritt bei einem Patienten eine schwere IRR auf, wie z. B. Dyspnoe, oder ein Komplex von Symptomen, wie Flush, Fieber und Halsschmerzen, ist die Infusion unverzüglich zu unterbrechen und der Patient symptomatisch zu behandeln. Die Infusion darf nur und erst dann fortgesetzt werden, wenn alle Symptome abgeklungen sind. Die initiale Infusionsrate bei Wiederaufnahme der Infusion soll die Hälfte der Infusionsrate zum Zeitpunkt des Beginns der Reaktion betragen. Für nachfolgende Infusionen ist keine Infusionsanpassung notwendig, es sei denn, beim Patienten tritt eine IRR auf.



Leichte bis mittelschwere IRRs

Tritt bei einem Patienten eine leichte bis mittelschwere IRR auf (z. B. Kopfschmerzen), ist die Infusionsrate auf die Hälfte der Infusionsrate zum Zeitpunkt des Ereignisbeginns zu reduzieren. Diese reduzierte Infusionsrate ist über mindestens 30 Minuten beizubehalten. Wenn dies toleriert wird, kann anschließend die Infusionsrate auf die initiale Infusionsrate des Patienten erhöht werden. Für nachfolgende Infusionen ist keine Infusionsanpassung notwendig, es sei denn, beim Patienten tritt eine IRR auf.

Dosisanpassungen während der Behandlung

Die oben genannten Beispiele von Dosierungsunterbrechungen und –verlangsamungen bei leichten bis mittelschweren und schweren IRRs führen zu einer Änderung der Infusionsrate und verlängern die Gesamtdauer der Infusion, ändern aber nicht die Gesamtdosis. Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn eine Infusion versäumt wird, ist diese sobald wie möglich nachzuholen; warten Sie nicht bis zur nächsten geplanten Dosis. Das Behandlungsintervall von 6 Monaten (mit einem Minimum von 5 Monaten) zwischen den einzelnen Anwendungen soll eingehalten werden (siehe Tabelle 1).

Besondere Patientengruppen

Erwachsene über 55 Jahre

Den begrenzten verfügbaren Daten zufolge (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2) ist bei Patienten über 55 Jahre keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten, die an den laufenden klinischen Studien teilnehmen, erhalten auch nach Vollendung des 55. Lebensjahres weiterhin 600 mg Ocrelizumab alle 6 Monate.

Nierenfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ocrelizumab wurden bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht formal untersucht. Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung wurden in klinische Studien eingeschlossen. Es liegen keine Daten von Patienten mit mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung vor. Ocrelizumab ist ein monoklonaler Antikörper und wird katabolisiert (d. h. zu Peptiden und Aminosäuren abgebaut). Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist voraussichtlich keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ocrelizumab wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht formal untersucht. Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung wurden in klinische Studien eingeschlossen. Es liegen keine Daten von Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung vor. Ocrelizumab ist ein monoklonaler Antikörper und wird katabolisiert (statt hepatisch metabolisiert). Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist voraussichtlich keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ocrelizumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Ocrevus 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nicht zur subkutanen Anwendung vorgesehen und ist nur als intravenöse Infusion zu verabreichen.

Es ist wichtig, die Kennzeichnung des Arzneimittels zu überprüfen, um sicherzustellen, dass der Patient die korrekte Darreichungsform (intravenös oder subkutan) gemäß der Verschreibung erhält.

Die Patienten können die Behandlung mit intravenösem oder subkutanem Ocrelizumab beginnen.

Nach der Verdünnung ist die Behandlung als intravenöse Infusion über einen hierfür geeigneten Zugang anzuwenden. Die Infusionen dürfen nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektionen angewendet werden.

Wenn bei den Patienten während der vorangegangenen Infusionen von Ocrelizumab keine schwere Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (IRR) aufgetreten ist, können Folgedosen über eine kürzere Infusionszeit (2 Stunden) gegeben werden (siehe Tabelle 1, Option 2).



Tabelle 1: Dosierungs- und Anwendungsschema

		Infusionsmenge Ocrelizumab	Infusionsanweisung
Initialdosis (600 mg) aufgeteilt auf 2 Infusionen	Infusion 1	300 mg in 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> Leiten Sie die Infusion mit einer Geschwindigkeit von 30 ml/Stunde über 30 Minuten ein Die Geschwindigkeit kann in Schritten von 30 ml/Stunde alle 30 Minuten bis auf einen Höchstwert von 180 ml/Stunde gesteigert werden Die Infusionsdauer soll jeweils ca. 2,5 Stunden betragen
	Infusion 2 (2 Wochen später)	300 mg in 250 ml	
Folgedosen (600 mg) Einmalinfusion einmal alle 6 Monate	Option 1 Infusion über eine Dauer von ca. 3,5 Stunden	600 mg in 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> Leiten Sie die Infusion mit einer Geschwindigkeit von 40 ml/Stunde über 30 Minuten ein Die Geschwindigkeit kann in Schritten von 40 ml/Stunde alle 30 Minuten bis auf einen Höchstwert von 200 ml/Stunde gesteigert werden Die Infusionsdauer soll jeweils ca. 3,5 Stunden betragen
	ODER		
	Option 2 Infusion über eine Dauer von ca. 2 Stunden	600 mg in 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> Leiten Sie die Infusion mit einer Geschwindigkeit von 100 ml/Stunde über die ersten 15 Minuten ein Erhöhen Sie die Infusionsgeschwindigkeit auf 200 ml/Stunde über die nächsten 15 Minuten Erhöhen Sie die Infusionsgeschwindigkeit auf 250 ml/Stunde über die nächsten 30 Minuten Erhöhen Sie die Infusionsgeschwindigkeit auf 300 ml/Stunde über die verbleibenden 60 Minuten Die Infusionsdauer soll jeweils ca. 2 Stunden betragen

Die Lösungen zur intravenösen Infusion werden durch Verdünnung des Konzentrates in einem Infusionsbeutel mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Infusionslösung zu einer finalen Ocrelizumab-Konzentration von ungefähr 1,2 mg/ml zubereitet.

Zu Hinweisen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Die Patienten sind während der Infusion sowie für mindestens 1 Stunde nach Beendigung der Infusion zu beobachten (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Aktuell vorliegende, aktive Infektion (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwer immunsupprimierter Zustand des Patienten (siehe Abschnitt 4.4).
- Bekannte aktive Malignome (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRRs, *infusion related reactions*)

Ocrelizumab kann zu IRRs führen, was mit der Freisetzung von Zytokinen und/oder anderen chemischen Mediatoren zusammenhängen kann.

Symptome von IRRs können während jeder Ocrelizumab-Infusion auftreten, wurden jedoch häufiger während der ersten Infusion berichtet. IRRs können innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen können sich als Pruritus, Ausschlag, Urtikaria, Erythem, Rachenreizung, oropharyngeale Schmerzen, Dyspnoe, Pharynx- oder Larynxödeme,



Flush, Hypotonie, Pyrexie, Ermüdung (Fatigue), Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Übelkeit, Tachykardie und anaphylaktische Reaktionen äußern.

Vor der Infusion

Management schwerer Reaktionen

Für das Management schwerer Reaktionen wie z. B. schwerwiegende IRRs, Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder anaphylaktische Reaktionen muss eine angemessene Ausstattung zur Verfügung stehen.

Hypotonie

Während der Infusionen kann Hypotonie als Symptom einer IRR auftreten. Daher ist in Erwägung zu ziehen, blutdrucksenkende Arzneimittel 12 Stunden vor und während jeder Infusion abzusetzen. Patienten mit Herzinsuffizienz (New York Heart Association III & IV) in der Anamnese wurden nicht in klinischen Studien untersucht.

Prämedikation

Um die Häufigkeit und den Schweregrad von IRRs zu reduzieren, müssen die Patienten entsprechend vorbehandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Während der Infusion

Folgende Maßnahmen müssen bei Patienten, bei denen schwere pulmonale Symptome wie z. B. Bronchospasmus oder Asthmaexazerbation auftreten, ergriffen werden:

- Die Infusion muss unverzüglich abgebrochen und endgültig abgesetzt werden;
- Eine symptomatische Behandlung ist einzuleiten;
- Der Patient muss beobachtet werden, bis die pulmonalen Symptome abgeklungen sind, da nach einer initialen Besserung der klinischen Symptome eine Verschlechterung eintreten könnte.

Die Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion lassen sich gegebenenfalls klinisch nicht von denen einer IRR unterscheiden. Besteht während einer Infusion der Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion, ist die Infusion unverzüglich abzubrechen und endgültig abzusetzen (siehe unter „Überempfindlichkeitsreaktionen“).

Nach der Infusion

Die Patienten sind nach Beendigung der Infusion für mindestens eine Stunde auf jegliche IRR-Symptome hin zu beobachten. Ärzte sollen Patienten darauf hinweisen, dass auch in den 24 Stunden nach einer Infusion noch eine IRR auftreten kann.

Zu Hinweisen zur Anpassung der Infusion im Falle einer IRR siehe Abschnitt 4.2.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Eine Überempfindlichkeitsreaktion (akute allergische Reaktion auf das Arzneimittel) kann ebenfalls auftreten. Es ist möglich, dass sich akute Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ 1 (IgE-vermittelt) klinisch nicht von IRR-Symptomen unterscheiden lassen.

Eine Überempfindlichkeitsreaktion kann während jeder Anwendung auftreten, obgleich eine solche Reaktion typischerweise nicht während der ersten Anwendung auftritt. Treten bei den nachfolgenden Gaben schwerere als die zuvor beobachteten Symptome oder neue schwere Symptome auf, muss eine mögliche Überempfindlichkeitsreaktion in Betracht gezogen werden. Patienten, bei denen eine IgE-vermittelte Überempfindlichkeit gegen Ocrelizumab oder einen der sonstigen Bestandteile bekannt ist, dürfen nicht behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Infektion

Die Anwendung von Ocrelizumab muss bei Patienten mit einer aktiven Infektion verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Es wird empfohlen, vor der Arzneimittelgabe den Immunstatus des Patienten zu überprüfen, da Patienten in schwer immunsupprimiertem Zustand (z. B. Patienten mit Lymphopenie, Neutropenie, Hypogammaglobulinämie) nicht behandelt werden dürfen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Der Gesamtanteil an Patienten, bei denen eine schwerwiegende Infektion (SI, *serious infection*) auftrat, war ähnlich jenem bei Patienten, die eine Vergleichsbehandlung erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Die Häufigkeit von Infektionen der Schweregrade 4 (lebensbedrohlich) und 5 (tödlich) war in allen Behandlungsgruppen gering. Bei PPMS war sie jedoch in der Ocrelizumab-Gruppe höher als in der Placebogruppe, sowohl hinsichtlich lebensbedrohlicher (1,6 % vs. 0,4 %) als auch hinsichtlich tödlicher Infektionen (0,6 % vs. 0 %). Alle lebensbedrohlichen Infektionen heilten aus, ohne dass Ocrevus abgesetzt wurde.

Bei PPMS haben Patienten mit Schluckbeschwerden ein höheres Risiko, eine Aspirationspneumonie zu entwickeln. Die Behandlung mit Ocrelizumab kann das Risiko einer schweren Pneumonie bei diesen Patienten weiter erhöhen. Bei Patienten, die eine Pneumonie entwickeln, sind deshalb umgehend entsprechende Gegenmaßnahmen zu ergreifen.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Fälle von PML im Rahmen einer John Cunningham-Virus (JCV)-Infektion wurden bei Patienten, die mit Anti-CD20-Antikörpern (CD20, *cluster of differentiation 20*) inkl. Ocrelizumab behandelt wurden, sehr selten beobachtet und waren meist mit bestimmten Risikofaktoren (Patientenpopulation, z. B. Lymphopenie, fortgeschrittenes Alter, Polytherapie mit Immunsuppressiva) assoziiert.



Ärzte sollen aufmerksam auf frühe Anzeichen und Symptome einer PML achten, die unter Umständen schwer von Symptomen der MS-Erkrankung zu unterscheiden sind, da sie sich sowohl durch das Neuauftreten als auch durch eine Verschlechterung vorbestehender neurologischer Anzeichen oder Symptome äußern können.

Besteht der Verdacht auf eine PML, muss die Anwendung von Ocrelizumab unterbrochen werden. Eine weitergehende Abklärung mittels vorzugsweise kontrast-verstärkter Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung (und Vergleich mit der MRT-Aufnahme, die vor der Behandlung erstellt wurde), konfirmatorischer Liquoruntersuchung auf JCV-Desoxyribonukleinsäure (DNA) und wiederholter neurologischer Kontrolluntersuchungen, ist in Erwägung zu ziehen. Wird eine PML bestätigt, muss die Behandlung endgültig abgesetzt werden.

Hepatitis-B-Reaktivierung

Eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV), die in manchen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberversagen und Tod führte, wurde bei Patienten, die mit Anti-CD20-Antikörpern behandelt wurden, berichtet.

Bei allen Patienten ist vor Beginn der Behandlung eine Hepatitis-B-Virus (HBV)-Serologie gemäß der lokalen Leitlinien durchzuführen. Patienten mit aktiver HBV-Erkrankung (d. h. einer aktiven Infektion, bestätigt durch positive Ergebnisse des HBsAg- und Anti-HB-Tests) dürfen nicht mit Ocrelizumab behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit positiver Serologie (d. h. HBsAg-negativ und HB-Kernantikörper-positiv [HBcAb+] oder HBV-Nachweis [Oberflächenantigen-positiv, HBsAg+]) sollen vor Behandlungsbeginn einen Spezialisten für Lebererkrankungen aufsuchen und gemäß lokaler medizinischer Standards überwacht und behandelt werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern.

Späte Neutropenie

Es wurden Fälle von spät auftretenden Neutropenien mindestens 4 Wochen nach der letzten Infusion von Ocrelizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Obwohl einige Fälle dem Schweregrad 3 oder 4 entsprachen, handelte es sich bei der Mehrzahl der Fälle um Grad 1 oder 2. Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Infektion wird die Bestimmung der neutrophilen Granulozyten im Blut empfohlen.

Malignome

In der kontrollierten Phase der zulassungsrelevanten klinischen Studien wurde bei Patienten, die mit Ocrelizumab behandelt wurden, eine erhöhte Anzahl maligner Erkrankungen (einschließlich Mammakarzinom) beobachtet, verglichen mit den Kontrollgruppen. Die Inzidenz lag innerhalb der für eine MS-Population erwarteten Hintergrundrate. Nach ungefähr 10-jähriger kontinuierlicher Behandlung mit Ocrelizumab über die kontrollierte Phase und die Phase der offenen Verlängerung (OLE, *Open-Label Extension*) der zulassungsrelevanten klinischen Studien blieb die Inzidenz von Malignomen innerhalb der für eine MS-Population zu erwartenden Hintergrundrate. Patienten mit bekannter aktiver maligner Erkrankung dürfen nicht mit Ocrelizumab behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten von malignen Erkrankungen und bei Patienten, die aktiv auf das Wiederauftreten einer malignen Erkrankung hin überwacht werden, ist das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis abzuwägen. Patienten sollen das Standard-Brustkrebs-Screening entsprechend der lokalen Leitlinien befolgen.

Behandlung von schwer immunsupprimierten Patienten

Patienten in schwer immunsupprimiertem Zustand dürfen erst behandelt werden, wenn die Immunsuppression behoben ist (siehe Abschnitt 4.3).

Bei anderen Autoimmunerkrankungen führte die gleichzeitige Anwendung von Ocrelizumab und Immunsuppressiva (z. B. Corticosteroid-Dauermedikation, Gabe nicht-biologischer und biologischer krankheitsmodifizierender Antirheumatika [*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARDs], Mycophenolatmofetil, Cyclophosphamid, Azathioprin) zu einem Anstieg von SIs, einschließlich opportunistischer Infektionen. Die Infektionen umfassten unter anderem atypische Pneumonie, *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie, Varizellenpneumonie, Tuberkulose und Histoplasmosis. In seltenen Fällen verliefen einzelne Infektionen tödlich. Eine explorative Analyse ergab folgende Faktoren, die mit einem Risiko für SIs einhergehen: höhere Dosierungen von Ocrelizumab als für die Therapie der MS empfohlen, andere Begleiterkrankungen und Langzeitanwendung von Immunsuppressiva/Corticosteroiden.

Mit Ausnahme von Corticosteroiden zur symptomatischen Behandlung von Schüben wird die gleichzeitige Gabe von Immunsuppressiva und Ocrelizumab nicht empfohlen. Es ist weitgehend unbekannt, ob die begleitende Anwendung von Corticosteroiden zur symptomatischen Behandlung von Schüben in der klinischen Praxis mit einem erhöhten Infektionsrisiko einhergeht. In den Zulassungsstudien von Ocrelizumab bei MS war die Anwendung von Corticosteroiden zur Schubbehandlung nicht mit einem erhöhten Risiko für SIs verbunden.

Bei Aufnahme einer Ocrelizumab Behandlung nach immunsuppressiver Therapie oder bei Beginn einer immunsuppressiven Therapie nach einer Behandlung mit Ocrelizumab soll das Potenzial für sich überlappende pharmakodynamische Wirkungen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1). Bei der Verordnung von Ocrelizumab ist Vorsicht geboten und die Pharmakodynamik anderer krankheitsmodifizierender MS-Therapien zu berücksichtigen.



Immunisierung

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen nach einer Therapie mit Ocrelizumab wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen oder Lebendimpfstoffen wird während einer Behandlung und bis zur B-Zell-Repletion nicht empfohlen. In klinischen Studien betrug die mediane Zeit bis zur B-Zell-Repletion 72 Wochen (siehe Abschnitt 5.1).

In einer randomisierten offenen Studie waren RMS-Patienten in der Lage, eine Immunantwort, wenn auch in abgeschwächter Form, gegen Tetanustoxoid, 23-valentes Pneumokokken-Polysaccharid mit oder ohne Booster-Impfstoff, Keyhole-Limpet-Hämocyanin-Neoantigen und saisonale Influenza-Impfstoffe aufzubauen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Es wird empfohlen, mit Ocrelizumab behandelte Patienten mit einem inaktivierten saisonalen Influenza-Impfstoff zu impfen.

Ärzte sollen den Immunisierungsstatus von Patienten, die für eine Behandlung mit Ocrelizumab in Betracht gezogen werden, überprüfen. Für Patienten, die eine Impfung benötigen, soll die Immunisierung mindestens 6 Wochen vor der ersten Anwendung von Ocrelizumab abgeschlossen sein.

Ocrelizumab-Exposition in utero und Immunisierung von Neugeborenen und Säuglingen mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen

Aufgrund möglicher B-Zell-Depletion bei Säuglingen von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Ocrelizumab behandelt wurden, wird empfohlen, dass Impfungen mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen aufgeschoben werden, bis eine Normalisierung der B-Zell-Spiegel erfolgt ist. Daher wird bei Neugeborenen und Säuglingen vor einer Impfung eine Überprüfung der CD19-positiven B-Zell-Spiegel empfohlen.

Es wird empfohlen, alle Impfungen, die keine Lebendimpfstoffe oder attenuierte Lebendimpfstoffe enthalten, gemäß lokalem Impfplan durchzuführen. Messungen der impfinduzierten Antworttiter zur Überprüfung der individuellen, protektiven Immunantwort sind in Erwägung zu ziehen, da die Wirksamkeit der Impfung verringert sein kann.

Sicherheit und Zeitpunkt der Immunisierung sind mit dem zuständigen Kinderarzt zu besprechen (siehe Abschnitt 4.6).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu natriumfrei.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt, da keine Wechselwirkungen, die über die Cytochrom-P450-Enzyme, andere metabolisierende Enzyme oder Transporter vermittelt werden, zu erwarten sind.

Immunisierung

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen nach einer Therapie mit Ocrelizumab wurde nicht untersucht.

Es liegen Daten zu den Auswirkungen von Tetanustoxoid, 23-valentem Pneumokokken-Polysaccharid, Keyhole-Limpet-Hämocyanin-Neoantigen und saisonalen Influenza-Impfstoffen bei mit Ocrelizumab behandelten Patienten vor (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Nach einer Behandlung über 2 Jahre war der Anteil der Patienten mit positiven Antikörpertitern gegen *S. pneumoniae*, Mumps, Röteln (Rubella) und Varizellen im Allgemeinen ähnlich hoch wie zu Beginn der Behandlung.

Immunsuppressiva

Mit Ausnahme von Corticosteroiden zur symptomatischen Behandlung von Schüben wird die gleichzeitige Gabe von Immunsuppressiva und Ocrelizumab nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ocrelizumab und für 4 Monate nach der letzten verabreichten Dosis von Ocrelizumab eine Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es gibt eine begrenzte Menge an Daten zur Anwendung von Ocrelizumab bei schwangeren Frauen. Ocrelizumab ist ein Immunglobulin G (IgG). IgG passieren bekanntermaßen die Plazenta. Bei Neugeborenen und Säuglingen, die im Mutterleib Ocrelizumab ausgesetzt waren, ist ein Aufschieben von Impfungen mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen in Erwägung zu ziehen. Zu Neugeborenen und Säuglingen, die Ocrelizumab ausgesetzt waren, liegen keine Daten zur B-Zell-Zahl vor und die eventuelle Dauer einer B-Zell-Depletion bei Neugeborenen und Säuglingen ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft anderen Anti-CD20-Antikörpern ausgesetzt waren, wurde über eine vorübergehende B-Zell-Depletion und Lymphozytopenie berichtet. Auch in tiexperimentellen Studien wurde eine B-Zell-Depletion *in utero* festgestellt.



Tierexperimentelle Studien (embryo-fetale Toxizität) deuten auf keine teratogenen Effekte hin. Eine Reproduktionstoxizität wurde in prä- und postnatalen Entwicklungsstudien beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Ocrelizumab soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Stillzeit

Es ist bekannt, dass humane IgGs in den ersten Tagen nach der Geburt (Kolostrumphase) in die Muttermilch übergehen, wobei die Konzentration bald darauf auf ein niedriges Niveau absinkt.

In einer prospektiven, multizentrischen, offenen Studie MN42989 (SOPRANINO) erhielten 13 stillende Frauen Ocrelizumab im Median 2,0 Monate nach der Geburt (Bereich 0,5 – 5,0 Monate). In der Muttermilch wurden über einen Zeitraum von 60 Tagen nach der ersten postpartalen Infusion, die die Mutter erhielt, geringe Konzentrationen von Ocrelizumab nachgewiesen (mittlere relative Säuglingsdosis von 0,27 % [Bereich 0,0 – 1,8 %]), was auf einen minimalen Übergang von Ocrelizumab in die Muttermilch hindeutet. 30 Tage nach der ersten postpartalen Infusion, die die Mutter erhielt, war Ocrelizumab in allen verfügbaren Serumproben von gestillten Säuglingen (n = 9) nicht nachweisbar, und die B-Zell-Spiegel der Säuglinge lagen bei allen verfügbaren Blutproben (n = 10) im Normbereich. Bei gestillten Säuglingen wurden über einen Nachbeobachtungszeitraum von 44,6 Wochen (Bereich 8,6 – 62,7 Wochen) keine Auswirkungen von Ocrelizumab auf die Gesundheit, das Wachstum und die Entwicklung beobachtet.

Obwohl keine klinischen Daten zu Säuglingen, die möglicherweise Ocrelizumab über die Muttermilch ausgesetzt sind und die Lebendimpfstoffe oder Lebendimpfstoffe mit abgeschwächten Erregern erhalten, vorliegen, werden aufgrund der normalen B-Zell-Spiegel und der nicht nachweisbaren Ocrelizumab-Spiegel im Serum, die bei diesen Säuglingen beobachtet wurden, keine Risiken erwartet.

In einer separaten prospektiven klinischen Prüfung wurden bei 29 stillenden Frauen, die Ocrelizumab im Median 4,3 Monate nach der Geburt (Bereich 0,1 – 36 Monate) erhielten, niedrige Ocrelizumab-Konzentrationen in der Muttermilch (mittlere relative Säuglingsdosis von 0,1 % [Bereich 0,07 – 0,7 %]) über einen Zeitraum von 90 Tagen nach der ersten postpartalen Infusion, die die Mutter erhielt, beobachtet. Die Nachbeobachtung von 21 Säuglingen, die mindestens 2 Wochen lang gestillt wurden, zeigte bis zu einem Jahr ein normales Wachstum und eine normale Entwicklung.

Ocrelizumab kann während der Stillzeit angewendet werden. Die Therapie kann ein paar Tage nach der Geburt begonnen werden.

Fertilität

Präklinische Daten basierend auf Studien zur männlichen und weiblichen Fertilität bei Cynomolgus-Affen lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ocrevus hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In der kontrollierten Phase der zulassungsrelevanten klinischen Studien waren die wichtigsten und am häufigsten berichteten Nebenwirkungen IRRs (34,3 % bei RMS bzw. 40,1 % bei PPMS) und Infektionen (58,5 % bei RMS bzw. 72,2 % bei PPMS) (siehe Abschnitt 4.4).

Insgesamt wurden 2 376 Patienten in die kontrollierte Phase der zulassungsrelevanten klinischen Studien eingeschlossen, von denen 1 852 in die OLE-Phase eintraten. Alle Patienten wurden in der OLE-Phase auf die Behandlung mit Ocrelizumab umgestellt. 1 155 Patienten schlossen die OLE-Phase ab, was ungefähr 10 Jahren kontinuierlicher Behandlung mit Ocrelizumab (Exposition über 15 515 Patientenjahre) über die kontrollierte Phase und die OLE-Phase entspricht. Das während der kontrollierten Phase und der OLE-Phase beobachtete Gesamtsicherheitsprofil stimmt weiterhin mit dem während der kontrollierten Phase beobachteten Profil überein.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 unten werden die Nebenwirkungen aufgelistet, die in der kontrollierten Phase der zulassungsrelevanten klinischen Studien und im Spontanmeldesystem berichtet wurden. Die Nebenwirkungen werden nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien angegeben. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Nebenwirkungen werden innerhalb jeder Systemorganklasse nach absteigender Häufigkeit angegeben.



Tabelle 2: Nebenwirkungen

MedDRA Systemorganklasse (SOC)	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Grippe	Sinusitis, Bronchitis, oraler Herpes, Gastroenteritis, Infektion der Atemwege, Virusinfektion, Herpes zoster, Konjunktivitis, Zellulitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Neutropenie	Neutropenie mit später Manifestation ²
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Katarrh	
Untersuchungen	Immunglobulin M im Blut erniedrigt	Immunglobulin G im Blut erniedrigt	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ¹		

¹ Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.

² Nach der Markteinführung beobachtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Im Rahmen der RMS- und PPMS-Studien zählten zu den Symptomen, die mit IRRs in Verbindung gebracht wurden, unter anderem: Pruritus, Ausschlag, Urtikaria, Erythem, Flush, Hypotonie, Pyrexie, Ermüdung (Fatigue), Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Rachenreizung, oropharyngeale Schmerzen, Dyspnoe, Pharynx- oder Larynxödeme, Übelkeit und Tachykardie. In den kontrollierten Studien traten keine tödlichen IRRs auf. Nach Markteinführung umfassten IRR-Symptome außerdem anaphylaktische Reaktionen.

In den aktiv kontrollierten klinischen Studien zu RMS waren in der Ocrelizumab-Behandlungsgruppe IRRs die häufigste Nebenwirkung. Die Gesamtinzidenz betrug 34,3 % im Vergleich zu 9,9 % in der Interferon beta-1a-Gruppe (Placebo-Infusion). Die IRR-Inzidenz war während der 1. Infusion der 1. Dosis am höchsten (27,5 %) und nahm im Laufe der Zeit auf < 10 % bei der 4. Dosis ab. Die Mehrheit der IRRs war in beiden Behandlungsgruppen leicht bis mittelschwer. 21,7 % bzw. 10,1 % der mit Ocrelizumab behandelten Patienten entwickelten leichte bzw. mittelschwere IRRs. 2,4 % entwickelten schwere IRRs und 0,1 % entwickelten lebensbedrohliche IRRs.

In der placebokontrollierten klinischen Studie zu PPMS waren in der Ocrelizumab-Behandlungsgruppe IRRs die häufigste Nebenwirkung. Die Gesamtinzidenz betrug 40,1 % im Vergleich zu 25,5 % in der Placebo-Gruppe. Die IRR-Inzidenz war während der 1. Infusion der 1. Dosis am höchsten (27,4 %) und ging bei den nachfolgenden Dosen bis auf < 10 % bei der 4. Dosis zurück. In allen Gruppen war der Anteil der Patienten, bei denen eine IRR auftrat, bei der ersten Infusion einer Dosis höher als bei der zweiten Infusion dieser Dosis. Die Mehrheit der IRRs war leicht bis mittelschwer. 26,7 % bzw. 11,9 % der mit Ocrelizumab behandelten Patienten entwickelten leichte bzw. mittelschwere IRRs; 1,4 % entwickelten schwere IRRs. Es traten keine lebensbedrohlichen IRRs auf. Siehe Abschnitt 4.4.

Über die kontrollierte Phase und die OLE-Phase der klinischen RMS- und PPMS-Studien erhielten die Patienten etwa 20 Dosen Ocrelizumab. Die Inzidenz von IRRs sank bei RMS-Patienten bis Dosis 4 der OLE-Phase auf < 4 % und bei PPMS-Patienten bis Dosis 5 der OLE-Phase auf < 5 %. Bei weiteren während der OLE-Phase verabreichten Dosen blieb die Inzidenz von IRRs niedrig. Die meisten während der OLE-Phase aufgetretenen IRRs waren leicht.

Alternative kürzere Infusion von Folgedosen

In einer Studie (MA30143, Substudie zu kürzerer Infusionsdauer), mit der das Sicherheitsprofil einer kürzeren Infusionsdauer (2 Stunden) von Ocrelizumab bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose charakterisiert wurde, waren die Inzidenz, die Intensität und die Arten der Symptome der IRRs vergleichbar mit denen, die bei Infusionen auftraten, die über eine Dauer von 3,5 Stunden gegeben wurden (siehe Abschnitt 5.1). Die Gesamtzahl der erforderlichen Interventionsmaßnahmen war in beiden Infusionsgruppen gering, jedoch waren in der Gruppe mit der kürzeren (2-stündigen) Infusionsdauer mehr Maßnahmen (Verlängerung oder vorübergehende Unterbrechungen) zur Beherrschung von IRRs erforderlich als in der Gruppe mit der 3,5-stündigen Infusion (8,7 % vs. 4,8 %).



Infektionen

In den aktiv kontrollierten Studien zu RMS traten bei 58,5 % der mit Ocrelizumab behandelten Patienten und bei 52,5 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten Infektionen auf. Bei 1,3 % der mit Ocrelizumab behandelten Patienten und bei 2,9 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten traten SIs auf. In der placebokontrollierten Studie zu PPMS traten bei 72,2 % der mit Ocrelizumab behandelten Patienten und bei 69,9 % der Patienten, die Placebo erhielten, Infektionen auf. Bei 6,2 % der mit Ocrelizumab behandelten Patienten und bei 6,7 % der Patienten, die Placebo erhielten, traten SIs auf.

Alle Patienten wurden während der OLE-Phase sowohl in den RMS- als auch in den PPMS-Studien auf Ocrelizumab umgestellt. In der OLE-Phase stieg das Gesamtrisiko für SIs bei RMS- und PPMS-Patienten im Vergleich zu dem in der kontrollierten Phase beobachteten Risiko nicht an. Wie auch in der kontrollierten Phase blieb die Rate von SIs bei PPMS-Patienten höher als bei RMS-Patienten.

In Übereinstimmung mit der vorherigen Analyse der Risikofaktoren für SIs bei anderen Autoimmunerkrankungen als MS (siehe Abschnitt 4.4) wurde eine multivariate Analyse der Risikofaktoren für SIs anhand der kumulativen Expositionsdaten über ca. 10 Jahre durchgeführt, die in der kontrollierten Phase und der OLE-Phase der zulassungsrelevanten klinischen Studien erhoben wurden. Risikofaktoren für SIs bei RMS-Patienten sind mindestens 1 Begleiterkrankung, kürzlich erlittener klinischer Schub und *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) von $\geq 6,0$. Risikofaktoren für SIs bei PPMS-Patienten sind Body-Mass-Index über 25 kg/m^2 , mindestens 2 Begleiterkrankungen, EDSS von $\geq 6,0$ und IgM-Spiegel < unterer Normalwert (LLN, *lower limit of normal*). Zu den Begleiterkrankungen zählten unter anderem kardiovaskuläre, renale und Harnwegserkrankungen, frühere Infektionen und Depression.

Infektionen der Atemwege

Der Anteil an Infektionen der Atemwege war bei mit Ocrelizumab behandelten Patienten höher als bei Patienten, die mit Interferon beta-1a oder Placebo behandelt wurden.

In den klinischen Studien zu RMS entwickelten 39,9 % der mit Ocrelizumab behandelten Patienten und 33,2 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten eine Infektion der oberen Atemwege. 7,5 % der mit Ocrelizumab behandelten Patienten und 5,2 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten entwickelten eine Infektion der unteren Atemwege.

In der klinischen Studie zu PPMS entwickelten 48,8 % der mit Ocrelizumab behandelten Patienten und 42,7 % der Patienten, die Placebo erhielten, eine Infektion der oberen Atemwege. 9,9 % der mit Ocrelizumab behandelten Patienten und 9,2 % der Patienten, die Placebo erhielten, entwickelten eine Infektion der unteren Atemwege.

Die Infektionen der Atemwege, die bei mit Ocrelizumab behandelten Patienten berichtet wurden, waren überwiegend leicht bis mittelschwer (80 % – 90 %).

Herpes

In den aktiv kontrollierten klinischen Studien zu RMS wurden Herpesinfektionen häufiger bei mit Ocrelizumab behandelten Patienten als bei mit Interferon beta-1a behandelten Patienten berichtet. Die Herpesinfektionen beinhalteten Herpes zoster (2,1 % vs. 1,0 %), Herpes simplex (0,7 % vs. 0,1 %), oralen Herpes (3,0 % vs. 2,2 %), genitalen Herpes (0,1 % vs. 0 %) und Herpesvirusinfektion (0,1 % vs. 0 %). Alle Infektionen waren leicht bis mittelschwer, mit Ausnahme eines Grad-3-Ereignisses, und die Patienten erhielten sich unter Behandlung mit Standardtherapien.

In der placebokontrollierten klinischen Studie zu PPMS wurde im Ocrelizumab-Behandlungsarm ein größerer Anteil an Patienten mit oralem Herpes (2,7 % vs. 0,8 %) beobachtet.

Abweichende Laborwerte

Immunglobuline

Die Behandlung mit Ocrelizumab führte im Verlauf der kontrollierten Phase der zulassungsrelevanten klinischen Studien zu einer Verminderung der Gesamt-Immunglobuline, die vorrangig auf eine Reduktion des IgM-Spiegels zurückzuführen war.

Daten aus der kontrollierten Phase und der OLE-Phase der zulassungsrelevanten klinischen Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen erniedrigten IgG-Spiegeln (weniger zwischen erniedrigten IgM- oder IgA-Spiegeln) und einer erhöhten Rate von SIs. 2,1 % der RMS-Patienten hatten in einem Zeitraum mit einem IgG-Spiegel < LLN eine SI, und 2,3 % der PPMS-Patienten hatten in einem Zeitraum mit einem IgG-Spiegel < LLN eine SI. Der Unterschied in der Rate von SIs zwischen Patienten mit IgG-Spiegel < LLN und Patienten mit IgG-Spiegel \geq LLN wurde im Laufe der Zeit nicht größer. Art, Schweregrad, Latenz, Dauer und Ausgang der SIs, die bei Episoden mit Immunglobulinwerten unter dem LLN beobachtet wurden, stimmten mit den SIs insgesamt überein, die bei Patienten beobachtet wurden, die während der kontrollierten Phase und der OLE-Phase Ocrelizumab erhielten. Während der 10-jährigen kontinuierlichen Behandlung mit Ocrelizumab blieben die mittleren IgG-Spiegel von RMS- und PPMS-Patienten über dem LLN.

Lymphozyten

Bei RMS wurde bei 20,7 % der mit Ocrelizumab behandelten Patienten und bei 32,6 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten eine Verminderung der Lymphozyten < LLN beobachtet. Bei PPMS wurde bei 26,3 % der mit Ocrelizumab behandelten Patienten und bei 11,7 % der Patienten, die Placebo erhielten, eine Verminderung der Lymphozyten < LLN beobachtet.

Die Mehrzahl dieser Zellvermindierungen, die bei Patienten berichtet wurden, die Ocrelizumab erhielten, war vom Schweregrad 1 (< LLN – 800 Zellen/mm³) und 2 (zwischen 500 und 800 Zellen/mm³). Ca. 1 % der Patienten der Ocrelizumab-Gruppe hatte eine Grad-3-Lymphopenie (zwischen 200 und 500 Zellen/mm³). Kein Patient hatte eine Grad-4-Lymphopenie (< 200 Zellen/mm³).



Bei mit Ocrelizumab behandelten Patienten wurde während Phasen einer bestätigten Verminderung der Gesamtlymphozytenzahl eine erhöhte Rate von SIs beobachtet. Für abschließende Schlussfolgerungen war die Anzahl der SIs zu gering.

Neutrophile Granulozyten

Über den Zeitraum der aktiv kontrollierten Behandlung bei RMS wurde eine Verminderung der neutrophilen Granulozyten < LLN bei 14,7 % der mit Ocrelizumab behandelten Patienten und bei 40,9 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten beobachtet. In der placebokontrollierten klinischen Studie zu PPMS war der Anteil der mit Ocrelizumab behandelten Patienten, die eine Verminderung der neutrophilen Granulozyten aufwiesen, höher (12,9 %) als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (10,0 %). Hierbei entwickelte ein höherer Anteil von Patienten (4,3 %) in der Ocrelizumab-Gruppe eine Neutropenie vom Grad 2 oder höher als in der Placebogruppe (1,3 %). Ca. 1 % der Patienten in der Ocrelizumab-Gruppe entwickelte eine Grad-4-Neutropenie, gegenüber 0 % in der Placebogruppe.

Die meisten Fälle mit verminderter Neutrophilenzahl waren vorübergehend (nur jeweils einmal beobachtet bei einem mit Ocrelizumab behandelten Patienten) und vom Schweregrad 1 (zwischen < LLN und 1 500 Zellen/mm³) und 2 (zwischen 1 000 und 1 500 Zellen/mm³). In der Ocrelizumab-Gruppe hatte ca. 1 % der Patienten eine Grad-3- oder -4-Neutropenie. Ein Patient mit Grad-3-Neutropenie (zwischen 500 und 1 000 Zellen/mm³) und ein Patient mit Grad-4-Neutropenie (< 500 Zellen/mm³) benötigten eine spezifische Behandlung mit einem Granulozytenkolonie-stimulierenden Faktor und konnten nach dieser Episode die Therapie mit Ocrelizumab fortsetzen. Eine Neutropenie kann mehrere Monate nach der Anwendung von Ocrelizumab auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Andere

Ein Patient, der 2 000 mg Ocrelizumab erhalten hatte, verstarb an einem systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS) unbekannter Ätiologie nach einer Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung 12 Wochen nach der letzten Infusion. Eine anaphylaktoide Reaktion auf das MRT-Gadolinium-Kontrastmittel könnte zum SIRS beigetragen haben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen begrenzte klinische Erfahrungen zu Dosierungen vor, die höher als die zugelassene Dosis von Ocrelizumab sind. Die höchste Dosis, die bisher bei MS-Patienten untersucht wurde, war 2 000 mg, gegeben als zwei getrennte intravenöse Infusionen von 1 000 mg im Abstand von 2 Wochen (Dosisfindungsstudie der Phase II bei RRMS), und 1 200 mg, gegeben als subkutane Injektion (Dosisfindungsstudie der Phase Ib). Die Nebenwirkungen entsprachen dem Sicherheitsprofil in den zulassungsrelevanten klinischen Studien.

Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierung; unterbrechen Sie unverzüglich die Infusion und beobachten Sie den Patienten hinsichtlich IRRs (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L04AG08.

Wirkmechanismus

Ocrelizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv gegen CD20-exprimierende B-Zellen gerichtet ist.

CD20 ist ein Zelloberflächenantigen, das auf Prä-B-Zellen, reifen B-Zellen und B-Gedächtniszellen, jedoch nicht auf lymphoiden Stammzellen und Plasmazellen exprimiert wird.

Auf welchen Wirkmechanismen der therapeutische Effekt von Ocrelizumab bei der MS beruht, ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird jedoch angenommen, dass die Reduktion der Anzahl und Funktion der CD20-exprimierenden B-Zellen, d. h. eine Immunmodulation, eine Rolle spielt. Nach der Bindung an die Zelloberfläche depletiert Ocrelizumab selektiv CD20-exprimierende B-Zellen mittels Antikörper-abhängiger zellulärer Phagozytose (ADCP, *antibody-dependent cellular phagocytosis*), Antikörper-abhängiger zellulärer Zytotoxizität (ADCC, *antibody-dependent cellular cytotoxicity*), komplementabhängiger Zytotoxizität (CDC; *complement-de-*

pendent cytotoxicity) und Apoptose. Die Fähigkeit der B-Zellen-Rekonstitution und die vorbestehende humorale Immunität bleiben erhalten. Des Weiteren werden die angeborene Immunität und die Anzahl der T-Zellen nicht beeinträchtigt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Eine erwartete pharmakologische Wirkung von Ocrelizumab ist eine rasche Depletion von CD19+-B-Zellen im Blut innerhalb von 14 Tagen nach der Behandlung (erster Messzeitpunkt). Die Depletion hielt im Verlauf der gesamten Behandlungsphase an. Die B-Zell-Zahl wird anhand von CD19 ermittelt, da im Assay die Erkennung von CD20 in Gegenwart von Ocrelizumab beeinträchtigt wird.

In den Phase-III-Studien wiesen bis zu 5 % der Patienten zwischen jeder Anwendung von Ocrelizumab mindestens zu einem Zeitpunkt eine B-Zell-Repletion auf (Wert > unterer Normalwert [LLN] oder Ausgangswert). Das Ausmaß und die Dauer der B-Zell-Depletion waren in den PPMS- und RMS-Studien konsistent.

Die längste Nachbeobachtungsdauer nach der letzten Infusion (Phase-II-Studie, WA21493, n = 51) weist darauf hin, dass die mediane Zeit bis zum Auftreten einer B-Zell-Repletion (Rückkehr zum Ausgangswert oder LLN, je nachdem was zuerst erfolgte) 72 Wochen betrug (Bereich 27 - 175 Wochen). Bei 90 % aller Patienten hatten sich die B-Zellen innerhalb von ca. 2,5 Jahren nach der letzten Infusion auf das Niveau des LLN oder des Ausgangswertes regeneriert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Schubförmige Formen der Multiplen Sklerose (RMS)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ocrelizumab wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, double-dummy, aktiv kontrollierten klinischen Studien (WA21092 und WA21093) mit identischem Design bei Patienten mit schubförmiger MS (gemäß den McDonald-Kriterien von 2010) und nachweisbarer Krankheitsaktivität (definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung) innerhalb der letzten 2 Jahre untersucht. Das Studiendesign und die Ausgangscharakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Demographische und Ausgangscharakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen ausgewogen. Die mit Ocrelizumab behandelten Patienten (Gruppe A) erhielten 600 mg alle 6 Monate (erste Dosis als 2 intravenöse Infusionen zu jeweils 300 mg im Abstand von 2 Wochen und Folgedosen als intravenöse Einmalinfusionen von 600 mg). Patienten der Gruppe B erhielten Interferon beta-1a in einer Dosierung von 44 Mikrogramm als subkutane Injektion 3-mal pro Woche.

Tabelle 3: Studiendesign, demographische und Ausgangscharakteristika

	Studie 1		Studie 2	
Studienbezeichnung	WA21092 (OPERA I) (n = 821)		WA21093 (OPERA II) (n = 835)	
Studiendesign				
Studienpopulation	Patienten mit schubförmiger MS			
Krankheitsgeschichte bei der Voruntersuchung	Mindestens zwei Schübe innerhalb der letzten zwei Jahre oder ein Schub innerhalb des letzten Jahres; EDSS* zwischen 0 und 5,5 einschließlich			
Studiendauer	2 Jahre			
Behandlungsgruppen	Gruppe A: Ocrelizumab 600 mg Gruppe B: Interferon beta-1a, 44 Mikrogramm s.c. (IFN)			
Ausgangscharakteristika	Ocrelizumab 600 mg (n = 410)	IFN 44 Mikro-gramm (n = 411)	Ocrelizumab 600 mg (n = 417)	IFN 44 Mikro-gramm (n = 418)
Mittleres Alter (Jahre)	37,1	36,9	37,2	37,4
Altersbereich (Jahre) bei Einschluss	18 – 56	18 – 55	18 – 55	18 – 55
Geschlechterverteilung (% männlich/ % weiblich)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Mittlere/Mediane Krankheitsdauer seit der Diagnosestellung (Jahre)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
DMT-naive Patienten (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Mittlere Anzahl der Schübe im letzten Jahr	1,31	1,33	1,32	1,34
Anteil an Patienten mit Gd-aufnehmenden T1-Läsionen	42,5	38,1	39,0	41,4
Mittlerer EDSS*	2,82	2,71	2,73	2,79

* Expanded Disability Status Scale

** Patienten, die in den 2 vorausgegangenen Jahren vor Randomisierung nicht mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT, *disease-modifying therapy*) behandelt wurden.

Wesentliche klinische und MRT-Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 4 und Abbildung 1 zusammengefasst.

Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, dass Ocrelizumab im Vergleich zu Interferon beta-1a 44 Mikrogramm subkutan die Schübe, die mittels MRT gemessene subklinische Krankheitsaktivität und die Krankheitsprogression signifikant unterdrückt.



Tabelle 4: Wesentliche klinische und MRT-Endpunkte der Studien WA21092 und WA21093 (RMS)

Endpunkte	Studie 1: WA21092 (OPERA I)		Studie 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrelizumab 600 mg (n = 410)	IFN 44 Mikro- gramm (n = 411)	Ocrelizumab 600 mg (n = 417)	IFN 44 Mikro- gramm (n = 418)
Klinische Endpunkte				
Jährliche Schubrate (ARR) (primärer Endpunkt) ⁸	0,156	0,292	0,155	0,290
Relative Reduktion	46 % (p < 0,0001)		47 % (p < 0,0001)	
Anteil der Patienten mit 12-wöchiger bestätigter Behinderungs- progression (Confirmed Disability Progression = CDP) ³	9,8 % Ocrelizumab vs. 15,2 % IFN			
	40 % (p = 0,0006) ⁷			
	43 % (p = 0,0139) ⁷		37 % (p = 0,0169) ⁷	
Anteil an Patienten mit 24-wöchiger bestätigter Behinderungs- progression ³	7,6 % Ocrelizumab vs. 12,0 % IFN			
	40 % (p = 0,0025) ⁷			
	43 % (p = 0,0278) ⁷		37 % (p = 0,0370) ⁷	
Anteil an Patienten mit mindestens 12-wöchiger bestätigter Ver- besserung der Behinderung (Confirmed Disability Improvement = CDI) ⁴	20,7 % Ocrelizumab vs. 15,6 % IFN			
	33 % (p = 0,0194)			
	61 % (p = 0,0106)		14 % (p = 0,4019)	
Anteil schubfreier Patienten nach 96 Wochen ²	80,4 %	66,7 %	78,9 %	64,3 %
	(p < 0,0001)		(p < 0,0001)	
Anteil an Patienten ohne Hinweis auf Krankheitsaktivität (No Evi- dence of Disease Activity = NEDA) ⁵	48 %	29 %	48 %	25 %
	64 % (p < 0,0001)		89 % (p < 0,0001)	
MRT-Endpunkte				
Mittlere Anzahl der Gd-aufnehmenden T1-Läsionen gemäß MRT- Bildgebung	0,016	0,286	0,021	0,416
Relative Reduktion	94 % (p < 0,0001)		95 % (p < 0,0001)	
Mittlere Anzahl der neu aufgetretenen und/oder sich vergrößern- den T2-hyperintensens Läsionen gemäß MRT-Bildgebung	0,323	1,413	0,325	1,904
Relative Reduktion	77 % (p < 0,0001)		83 % (p < 0,0001)	
Prozentuale Veränderung des Hirnvolumens von Woche 24 bis Woche 96	- 0,572	- 0,741	- 0,638	- 0,750
Relative Reduktion im Hirnvolumenverlust	22,8 % (p = 0,0042) ⁶		14,9 % (p = 0,0900)	

¹ Prospektiv gepoolte Daten aus Studien 1 und 2

² Nicht konfirmatorische p-Wert-Analyse; nicht Teil der zuvor festgelegten Testhierarchie

³ CDP definiert als: Anstieg von $\geq 1,0$ Punkten im *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) gegenüber dem Ausgangswert (für Patienten mit einem Ausgangswert $\leq 5,5$) oder von $\geq 0,5$ Punkten gegenüber dem Ausgangswert (für Patienten mit einem Ausgangswert $> 5,5$), Kaplan-Meier-Schätzer in Woche 96

⁴ Definiert als Rückgang von $\geq 1,0$ Punkten in der EDSS-Skala gegenüber dem Ausgangswert (für Patienten mit einem Ausgangswert ≥ 2 und $\leq 5,5$) oder von $\geq 0,5$ Punkten gegenüber dem Ausgangswert (für Patienten mit einem Ausgangswert $> 5,5$). Patienten mit einem Ausgangswert < 2 wurden in die Analyse nicht eingeschlossen.

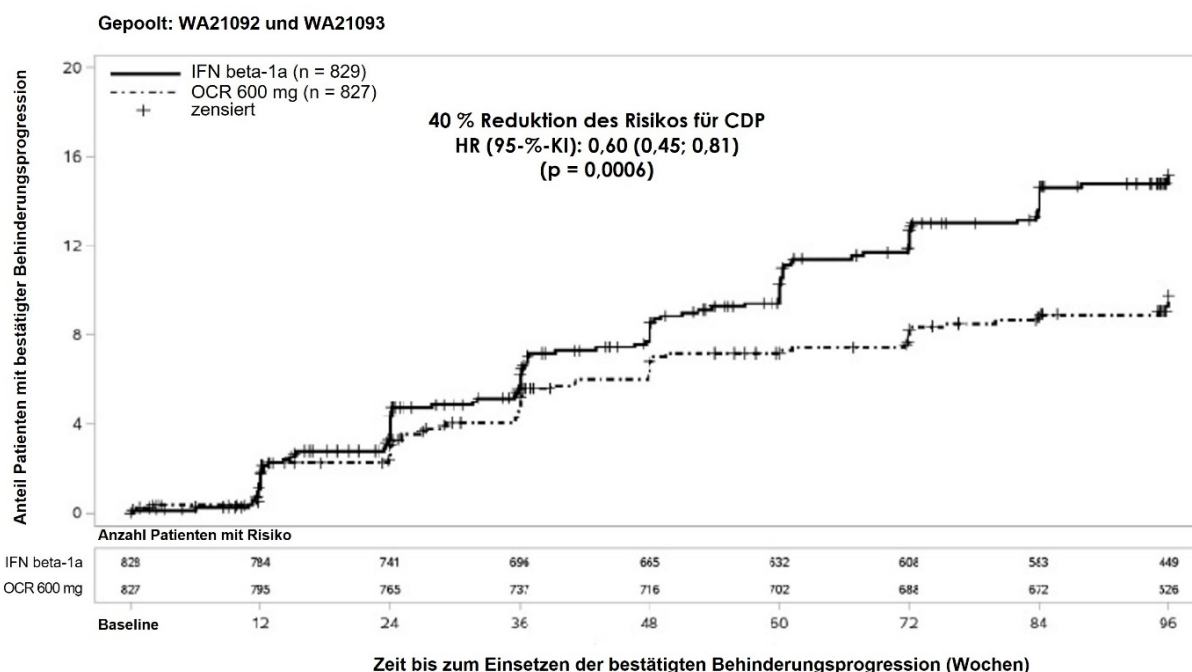
⁵ NEDA definiert als: keine Anzeichen von Krankheitsaktivität gemessen anhand von im Prüfplan definierten Schüben, der 12-wöchigen CDP und jeglicher MRT-Aktivität (Gd-aufnehmende T1-Läsionen oder neu aufgetretene oder sich vergrößernde T2-Läsionen) während der gesamten 96-wöchigen Behandlung. Exploratives Ergebnis basierend auf der gesamten ITT-Population.

⁶ Nicht konfirmatorischer p-Wert; hierarchisches Testverfahren wurde vor dem Erreichen des Endpunktes beendet.

⁷ Log-Rank-Test

⁸ Bestätigte Schübe (begleitet durch klinisch relevante Änderung im EDSS).

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Auftreten einer mindestens 12-wöchigen bestätigten Behinderungsprogression, mit dem ersten Ereignis einer neurologischen Verschlechterung während der doppelblinden Behandlungsphase (gepoolte WA21092- und WA21093-ITT-Population)*



*Zuvor festgelegte gepoolte Analyse von WA21092 und WA21093

Die Ergebnisse der vordefinierten, gepoolten Analysen der Zeit bis zu einer mindestens 12-wöchigen CDP (40 % Risikoreduktion unter Ocrelizumab verglichen mit Interferon beta-1a [$p = 0,0006$]) stimmten weitgehend mit den Ergebnissen der Analyse der mindestens 24-wöchigen CDP überein (40 % Risikoreduktion unter Ocrelizumab verglichen mit Interferon beta-1a [$p = 0,0025$]).

In die Studien wurden Patienten mit aktiver Erkrankung eingeschlossen. Hierbei handelte es sich sowohl um nicht mit einer aktiven Behandlungsoption vorbehandelte Patienten als auch um vorbehandelte Patienten mit unzureichendem Therapieansprechen, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung. Die Analyse von Patientenpopulationen mit verschiedenen Ausgangswerten der Krankheitsaktivität, einschließlich aktiver und hochaktiver Erkrankung, zeigte, dass die Wirksamkeit von Ocrelizumab hinsichtlich der jährlichen Schubrate und der 12-wöchigen CDP mit der Gesamtpopulation übereinstimmte.

Primär progrediente Multiple Sklerose (PPMS)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ocrelizumab wurde ebenfalls in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie bei Patienten mit primär progredienter MS (Studie WA25046) untersucht. Die Patienten befanden sich gemäß der Haupteinschlusskriterien in einem frühen Krankheitsstadium, d. h. sie waren 18 bis einschließlich 55 Jahre alt, hatten zum Zeitpunkt des Screenings einen EDSS von 3,0 bis 6,5 und eine Dauer der Erkrankung seit dem Auftreten der ersten MS-Symptome von weniger als 10 Jahren (bei Patienten mit einem EDSS von $\leq 5,0$ beim Screening) oder von weniger als 15 Jahren (bei Patienten mit einem EDSS von $> 5,0$ beim Screening). Hinsichtlich der Krankheitsaktivität können entzündungstypische Merkmale, selbst bei progredienter MS, in der Bildgebung sichtbar sein (d. h. Gd-aufnehmende T1-Läsionen und/oder aktive [neue oder sich vergrößernde] T2-Läsionen). Der Nachweis einer Entzündungsaktivität soll bei allen Patienten mittels MRT erfolgen. Patienten über 55 Jahre wurden nicht in klinischen Studien untersucht. Das Studiendesign und die Ausgangscharakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 5 dargestellt.



Die beiden Behandlungsgruppen waren hinsichtlich Demographie und der bei Studieneintritt vorliegenden Patientenmerkmale ausgewogen. Kraniale MRT-Aufnahmen zeigten die für eine Entzündungsaktivität charakteristischen Läsionsmuster (Gd-aufnehmenden T1-Läsionen oder T2-Läsionen).

Während der PPMS-Studie der Phase III erhielten die Patienten 600 mg Ocrelizumab alle 6 Monate über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg als zwei getrennte Infusionen von 300 mg im Abstand von zwei Wochen. Die Infusionen von einmalig 600 mg bei RMS und 2 x 300 mg bei PPMS wiesen konsistente PK/PD-Profile auf. Die IRR-Profile pro Infusion waren bei den beiden Anwendungsschemata ähnlich, unabhängig davon, ob eine einmalige Infusion von 600 mg erfolgte oder zwei Infusionen von 300 mg mit einem Abstand von zwei Wochen gegeben wurden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2), jedoch war die Gesamtanzahl der IRRs aufgrund der insgesamt größeren Anzahl an Infusionen beim 2 x 300-mg-Schema höher. Um die Gesamtanzahl der Infusionen (und die damit einhergehende Gabe von prophylaktischem Methylprednisolon und einem Antihistaminikum) und der damit verbundenen IRRs zu reduzieren, wird empfohlen, Ocrelizumab nach der Initialdosis als Einmalinfusion von 600 mg anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Tabelle 5: Studiendesign, demographische und Ausgangscharakteristika der Studie WA25046

Studienbezeichnung	Studie WA25046 ORATORIO (n = 732)	
	Studiendesign	
Studienpopulation	Patienten mit primär progredienter Form der MS	
Studiendauer	Ereignisgesteuert (<i>mindestens 120 Wochen und 253 CDP-Ereignisse</i>) (<i>Mediane Nachbeobachtungszeit: Ocrelizumab 3,0 Jahre, Placebo 2,8 Jahre</i>)	
Krankheitsgeschichte bei der Voruntersuchung	Alter 18 – 55 Jahre, EDSS von 3,0 bis 6,5	
Behandlungsgruppen	Gruppe A: Ocrelizumab 600 mg Gruppe B: Placebo, Randomisierung 2:1	
Ausgangscharakteristika	Ocrelizumab 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
Mittleres Alter (Jahre)	44,7	44,4
Altersbereich (Jahre) bei Einschluss	20 – 56	18 – 56
Geschlechterverteilung (% männlich/ % weiblich)	51,4/48,6	49,2/50,8
Mittlere/Mediane Krankheitsdauer seit der Diagnosestellung der PPMS (Jahre)	2,9/1,6	2,8/1,3
Mittlerer EDSS	4,7	4,7

Die wesentlichen klinischen und MRT-Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 6 und Abbildung 2 dargestellt.

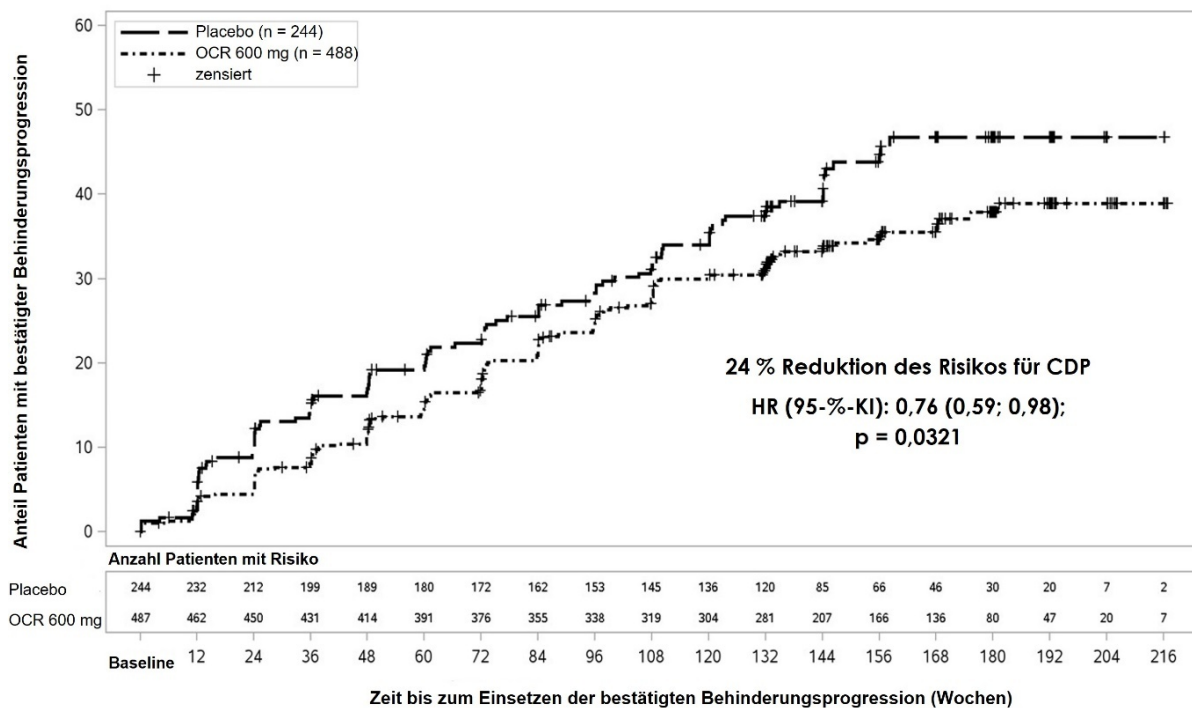
Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Ocrelizumab im Vergleich zu Placebo die Krankheitsprogression signifikant verzögert und die Abnahme der Gehgeschwindigkeit verringert.

Tabelle 6: Wesentliche klinische und MRT-Endpunkte der Studie WA25046 (PPMS)

	Studie 3	
	WA25046 (Oratorio)	
Endpunkte	Ocrelizumab 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
Klinische Endpunkte		
Primärer Wirksamkeitsendpunkt	30,2 %	34,0 %
Anteil an Patienten mit 12-wöchiger bestätigter Behinderungsprogression ¹ (primärer Endpunkt)	24 % (p = 0,0321)	
Risikoreduktion		
Anteil an Patienten mit 24-wöchiger bestätigter Behinderungsprogression ¹	28,3 %	32,7 %
Risikoreduktion	25 % (p = 0,0365)	
Prozentuale Veränderung des Timed 25-Foot Walk vom Studienbeginn bis Woche 120	38,9	55,1
Relative Reduktion der Progressionsrate der Gehgeschwindigkeit	29,4 % (p = 0,0404)	
MRT-Endpunkte		
Prozentuale Veränderung des Volumens T2-hyperintenser Läsionen vom Studienbeginn bis Woche 120	-3,4	7,4
	(p < 0,0001)	
Prozentuale Veränderung des Hirnvolumens von Woche 24 bis Woche 120	-0,902	-1,093
Relative Reduktion des Hirnvolumenverlustes	17,5 % (p = 0,0206)	

¹ Definiert als ein Anstieg des EDSS um $\geq 1,0$ Punkte gegenüber dem Ausgangswert (für Patienten mit einem Ausgangswert von $\leq 5,5$) oder um $\geq 0,5$ Punkte (für Patienten mit einem Ausgangswert von $> 5,5$); Kaplan-Meier-Schätzer in Woche 120.

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Auftreten einer mindestens 12-wöchigen bestätigten Behinderungsprogression, mit dem ersten Ereignis einer neurologischen Verschlechterung während der doppelblinden Behandlungsphase (WA25046-ITT-Population)*



* Alle in diese Analyse eingeschlossenen Patienten wurden mindestens 120 Wochen nachbeobachtet. Die Primäranalyse basiert auf allen aufgetretenen Ereignissen.

Eine vordefinierte, nicht-gepowerte Subgruppenanalyse des primären Endpunktes deutet darauf hin, dass der Behandlungserfolg bei jüngeren Patienten oder bei Patienten mit Gd-aufnehmenden T1-Läsionen bei Studienbeginn größer ist als bei älteren Patienten.



ten oder bei Patienten ohne Gd-aufnehmende T1-Läsionen (≤ 45 Jahre: HR 0,64 [0,45; 0,92] und > 45 Jahre: HR 0,88 [0,62; 1,26]; mit Gd-aufnehmenden T1-Läsionen bei Studienbeginn: HR 0,65 [0,40; 1,06] und ohne Gd-aufnehmende T1-Läsionen bei Studienbeginn: HR 0,84 [0,62; 1,13]).

Darüber hinaus deutet eine *Post-hoc*-Analyse darauf hin, dass der Behandlungseffekt bei jüngeren Patienten mit Gd-aufnehmenden T1-Läsionen bei Studienbeginn besser ist (≤ 45 Jahre: HR 0,52 [0,27; 1,00] und ≤ 46 Jahre [medianes Alter in der Studie WA25046]: HR 0,48 [0,25; 0,92] und < 51 Jahre: HR 0,53 [0,31; 0,89]).

In der verlängerten Kontrollperiode (*extended controlled period*, ECP), die eine doppelt verblindete Behandlung und ca. 9 zusätzliche Monate kontrollierte Nachbeobachtung vor der Fortsetzung in der *Open-Label Extension* (OLE) oder bis zum Abbruch der Studienbehandlung beinhaltet, wurden *Post-hoc*-Analysen durchgeführt. Der Anteil der Patienten mit einer 24-wöchigen bestätigten Behinderungsprogression von EDSS $\geq 7,0$ (24W-CDP von EDSS $\geq 7,0$; Zeit bis zur Rollstuhlspflicht) betrug 9,1 % in der Placebo-Gruppe im Vergleich zu 4,8 % in der Ocrelizumab-Gruppe in Woche 144, was zu einer 47%igen Risikoreduktion der Zeit bis zur Rollstuhlspflicht (HR 0,53, [0,31; 0,92]) während der ECP führte. Da diese Ergebnisse explorativer Natur waren und Daten nach Entblindung einschlossen, sollen die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

Substudie zu kürzerer Infusionsdauer

Die Sicherheit der kürzeren (2-stündigen) Infusion von Ocrelizumab wurde in einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Substudie (zur Studie MA30143 [Ensemble]) mit parallelen Armen bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose untersucht, die noch keine anderen krankheitsmodifizierenden Behandlungen erhalten hatten. Die erste Dosis wurde als zwei Infusionen à 300 mg (insgesamt 600 mg) im Abstand von 14 Tagen gegeben. Die Patienten wurden ab der zweiten Dosis (Dosen 2 bis 6) in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert. Entweder kamen sie in die konventionelle Infusionsgruppe mit Ocrelizumab, die alle 24 Wochen die Infusion über eine Dauer von etwa 3,5 Stunden erhielt, oder in die Gruppe mit der kürzeren Infusionsdauer, die die Infusion von Ocrelizumab alle 24 Wochen über eine Dauer von etwa 2 Stunden erhielt. Die Randomisierung wurde nach Region und der Dosis, mit der die Patienten zuerst randomisiert wurden, stratifiziert.

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten mit IRRs, die während oder innerhalb von 24 Stunden nach der ersten randomisierten Infusion auftraten. Die Primäranalyse wurde durchgeführt, nachdem 580 Patienten randomisiert waren. Der Anteil der Patienten mit IRRs, die während oder innerhalb von 24 Stunden nach der ersten randomisierten Infusion auftraten, betrug in der Gruppe mit der kürzeren Infusionsdauer 24,6 % im Vergleich zu 23,1 % in der konventionellen Infusionsgruppe. Der stratifizierte Unterschied der Gruppen war ähnlich. Insgesamt war bei allen randomisierten Dosen die Mehrheit der IRRs leicht oder mäßig und nur zwei IRRs waren von schwerer Intensität, wobei in jeder Gruppe eine schwere IRR auftrat. Es gab keine lebensbedrohlichen, tödlichen oder schwerwiegenden IRRs.

Immunogenität

Patienten in den MS-Studien (WA21092, WA21093 und WA25046) wurden zu verschiedenen Zeitpunkten (bei Studienbeginn und alle 6 Monate nach der Anwendung während des gesamten Studienverlaufs) auf Antikörper gegen das Arzneimittel (*anti-drug antibodies*, ADAs) hin getestet. 12 von 1 311 Patienten (~ 1 %), die mit Ocrelizumab behandelt wurden, wurden positiv auf therapiebedingte ADAs getestet, und 2 von diesen 12 Patienten wurden positiv auf neutralisierende Antikörper getestet. Die Auswirkung der therapiebedingten ADAs auf die Sicherheit und Wirksamkeit kann aufgrund der niedrigen Inzidenz der mit Ocrelizumab im Zusammenhang stehenden ADAs nicht beurteilt werden.

Immunisierungen

In einer randomisierten offenen Studie mit RMS-Patienten (n = 102) betrug der Prozentsatz der Patienten mit positiver Antwort auf eine Tetanusimpfung in Woche 8 nach der Impfung in der Ocrelizumab-Gruppe 23,9 %, verglichen mit 54,5 % in der Kontrollgruppe (keine krankheitsmodifizierende Therapie oder Therapie mit Interferon-beta). Das geometrische Mittel der spezifischen Antikörpertiter gegen das Tetanustoxoid in Woche 8 betrug 3,74 IE/ml bzw. 9,81 IE/ml. Eine positive Antwort auf ≥ 5 Serotypen bei 23-valentem Pneumokokken-Polysaccharid-Vakzin (23-PPV) lag in Woche 4 nach der Impfung bei 71,6 % der Patienten in der Ocrelizumab-Gruppe und bei 100 % der Patienten in der Kontrollgruppe vor. Bei Patienten, die mit Ocrelizumab behandelt wurden, führte eine Booster-Impfung (13-PCV) 4 Wochen nach der 23-PPV-Impfung nicht zu einer merklichen Verbesserung der Antwort auf 12 der mit 23-PPV gemeinsamen Serotypen. Seroprotektive Titer gegen fünf Influenza-Stämme hatten vor der Impfung 20,0 % - 60,0 % der mit Ocrelizumab behandelten Patienten bzw. 16,7 % - 43,8 % der Patienten der Kontrollgruppe und in Woche 4 nach der Impfung 55,6 % - 80,0 % der mit Ocrelizumab behandelten Patienten bzw. 75,0 % - 97,0 % der Patienten der Kontrollgruppe. Siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ocrevus eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von Multipler Sklerose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Ocrelizumab wurde in den MS-Studien mittels eines Zwei-Kompartiment-Modells, bestehend aus einer zeitabhängigen Clearance und PK-Parametern, die für einen monoklonalen IgG1-Antikörper typisch sind, beschrieben.

Die Gesamtexposition (*area under the curve* [AUC] über die 24-wöchigen Dosierungsintervalle) war bei der Dosierung von 2 x 300 mg in der PPMS-Studie und bei der Dosierung von 1 x 600 mg in den RMS-Studien identisch, was zu erwarten war, da iden-



tische Dosen angewendet wurden. Die *area under the curve* (AUC_t) betrug nach der 4. Gabe von 600 mg Ocrelizumab 3 510 µg/ml · Tag und die mittlere maximale Konzentration (C_{\max}) lag bei 212 µg/ml (RMS; 600-mg-Infusion) und 141 µg/ml (PPMS; 300-mg-Infusionen).

Resorption

Ocrelizumab wird als intravenöse Infusion verabreicht.

Verteilung

Die populationspharmakokinetische Schätzung des zentralen Verteilungsvolumens betrug 2,78 l. Das periphere Verteilungsvolumen und die Interkompartiment-Clearance wurden auf 2,68 l bzw. 0,294 l/Tag geschätzt.

Biotransformation

Der Metabolismus von Ocrelizumab wurde nicht direkt untersucht, da Antikörper durch Abbau in Peptide und Aminosäuren vorwiegend über den katabolischen Stoffwechsel ausgeschieden werden.

Elimination

Die konstante Clearance wurde auf 0,17 l/Tag und die initiale zeitabhängige Clearance, deren Halbwertszeit 33 Wochen betrug, auf 0,0489 l/Tag geschätzt. Die terminale Halbwertszeit von Ocrelizumab betrug 26 Tage.

Spezielle Populationen

Kinder und Jugendliche

Zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Ocrelizumab bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden keine Studien durchgeführt.

Ältere Patienten

Bei Patienten ≥ 55 Jahren wurden aufgrund der begrenzten klinischen Erfahrung (siehe Abschnitt 4.2) keine speziellen pharmakokinetischen Studien durchgeführt.

Nierenfunktionsstörung

Es wurde keine formale pharmakokinetische Studie durchgeführt. Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung wurden in die klinischen Studien eingeschlossen. Bei diesen wurde keine Veränderung der Pharmakokinetik von Ocrelizumab beobachtet. Für Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine Informationen zur Pharmakokinetik vor.

Leberfunktionsstörung

Es wurde keine formale pharmakokinetische Studie durchgeführt. Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung wurden in die klinischen Studien eingeschlossen. Bei diesen wurde keine Veränderung der Pharmakokinetik beobachtet. Für Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Informationen zur Pharmakokinetik vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten, die auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität nach wiederholter Verabreichung und zur embryo-fetalen Entwicklung basieren, lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Weder Karzinogenitäts- noch Mutagenitätsstudien mit Ocrelizumab wurden durchgeführt.

In zwei prä- und postnatalen Entwicklungsstudien an Cynomolgus-Affen traten unter Gabe von Ocrelizumab vom 20. Trächtigkeitstag bis mindestens zur Geburt Glomerulopathie, lymphoide Follikelbildung im Knochenmark, lymphoplasmozytische Nierenentzündung und ein vermindertes testikuläres Gewicht bei Neugeborenen auf. Die in diesen Studien verabreichten maternalen Dosen führten zu maximalen mittleren Serumkonzentrationen (C_{\max}), die das 4,5- bis 21-Fache der Konzentrationen, die im klinischen Setting erwartet werden, betrugen.

Es wurden fünf letale Fälle bei Neugeborenen beobachtet. Ein Fall war auf eine frühgeburtsbedingte Schwäche mit opportunistischer bakterieller Infektion zurückzuführen und ein Fall erfolgte aufgrund einer infektiösen Meningoenzephalitis (mit Kleinhirnteilung) des Neugeborenen, die auf einer aktiven bakteriellen Infektion (Mastitis) des Muttertieres beruhte. Bei drei weiteren Fällen lagen Anzeichen von Gelbsucht und Leberschäden vor, bei denen eine virale Ätiologie vermutet wird, möglicherweise ein Polyomavirus. Der Verlauf dieser fünf bestätigten oder vermuteten Infektionen könnte potentiell von einer B-Zell-Depletion beeinflusst worden sein. Bei neugeborenen Nachkommen von mit Ocrelizumab behandelten Weibchen wurde während der postnatalen Phase eine B-Zell-Depletion nachgewiesen.



6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat-Trihydrat (E 262)
Essigsäure 99 %
Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.)
Polysorbat 20 (E 432)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Verdünnte Lösung zur intravenösen Infusion

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C und anschließend für 8 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll die zubereitete Infusion unmittelbar verwendet werden. Falls die Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und Lagerbedingungen nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders und sollen im Normalfall 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C und anschließend 8 Stunden bei Raumtemperatur nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Kann eine intravenöse Infusion nicht am selben Tag beendet werden, ist die restliche Lösung zu entsorgen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zu Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Konzentrat in einer Durchstechflasche (farbloses Glas, Typ I).

Packungsgröße: 1 oder 2 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Verdünnung

Das Arzneimittel soll von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Durchstechflasche nicht schütteln. Für die Zubereitung der verdünnten Infusionslösung sind eine sterile Nadel und eine sterile Spritze zu verwenden.

Das Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Wenden Sie das Konzentrat nicht an, wenn es verfärbt ist oder einzelne Fremdpartikel enthält (siehe Abschnitt 3).

Das Arzneimittel muss vor der Anwendung verdünnt werden. Lösungen zur intravenösen Anwendung sind durch Verdünnung des Konzentrats in einem Infusionsbeutel mit isotonischer Natriumchlorid (9 mg/ml, 0,9 %) Infusionslösung (300 mg/250 ml oder 600 mg/500 ml) zu einer endgültigen Ocrelizumab-Konzentration von ca. 1,2 mg/ml zuzubereiten.

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen diesem Arzneimittel und Polyvinylchlorid(PVC)- oder Polyolefin(PO)-Beuteln und intravenösen Infusions-Sets beobachtet.

Die verdünnte Infusionslösung muss unter Verwendung eines Infusionssets mit einem 0,2- oder 0,22-Mikron-In-line-Filter verabreicht werden.

Vor Beginn der intravenösen Infusion soll der Inhalt des Infusionsbeutels Raumtemperatur erreichen.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.



7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/17/1231/001
EU/1/17/1231/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 8. Januar 2018
Datum der letzten Verlängerung: 21. September 2022

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon (07624) 14-0
Telefax (07624) 1019

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.