

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

		Infusionsmenge Ocrelizumab	Infusionsanweisung
			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 abubrechen 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 Arzneimitteldgabe 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 Histoplasmose. 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 tierexperimentellen 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 (Verlangsamung 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/m², 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 erholten 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 Gesamtlmphozytenzahl 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 Granulozytenkoloniestimulierenden 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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-dependent 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 Mikrogramm (n = 411)	Ocrelizumab 600 mg (n = 417)	IFN 44 Mikrogramm (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 Behinderungsprogression (Confirmed Disability Progression = CDP) ³ Risikoreduktion (gepoolte Analyse ¹) Risikoreduktion (einzelne Studien ²)	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 Behinderungsprogression ³ Risikoreduktion (gepoolte Analyse ¹) Risikoreduktion (einzelne Studien ²)	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 Verbesserung der Behinderung (Confirmed Disability Improvement = CDI) ⁴ Relativer Anstieg (gepoolte Analyse ¹) Relativer Anstieg (einzelne Studien ²)	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 Evidence of Disease Activity = NEDA) ⁵ Relativer Anstieg ²	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)	

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)
Mittlere Anzahl der neu aufgetretenen und/oder sich vergrößernden T2-hyperintensiven 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.

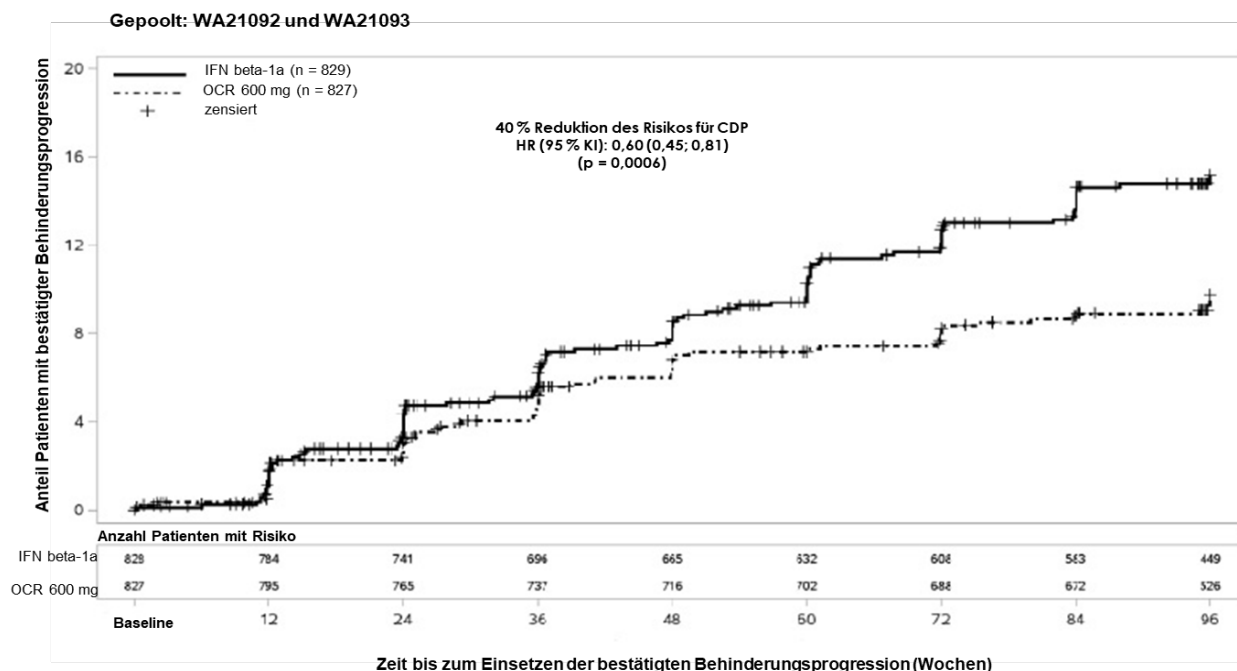
⁵ NEDA definiert als: keine Anzeichen von Krankheitsaktivität gemessen anhand von im Prüfplan definierten Schüben, der 12-wöchigen CDP und jeglicher MRT-Aktivität (Gd-aufnehmende T1-Läsionen oder neu aufgetretene oder sich vergrößernde T2-Läsionen) während der gesamten 96-wöchigen Behandlung. Exploratives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

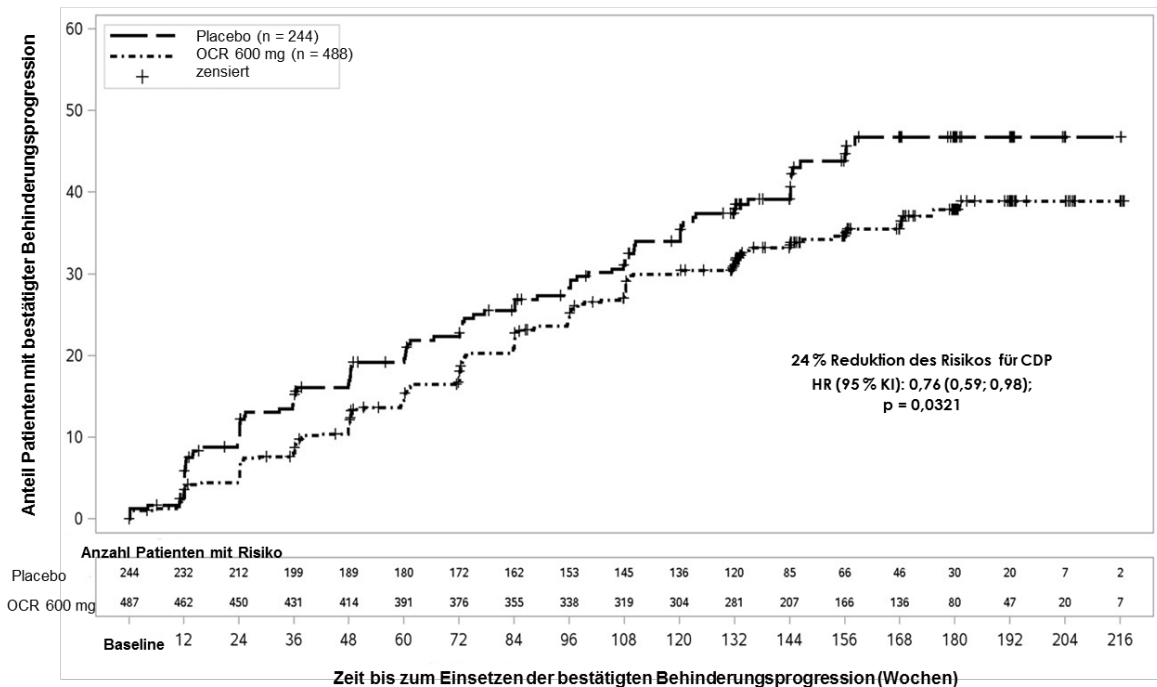
Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Ocrelizumab im Vergleich zu Placebo die Krankheitsprogression signifikant verzögert und die Abnahme der Gehgeschwindigkeit verringert.

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

	Studie 3	
Endpunkte	WA25046 (Oratorio)	
	Ocrelizumab 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
Klinische Endpunkte		
Primärer Wirksamkeitsendpunkt Anteil an Patienten mit 12-wöchiger bestätigter Behinderungsprogression ¹ (primärer Endpunkt)	30,2 %	34,0 %
Risikoreduktion	24 % (p = 0,0321)	
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-hyperintensiver 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 eingeschlossen 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 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 Rollstuhlpflicht) 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 Rollstuhlpflicht (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 identische Dosen angewendet wurden. Die *area under the curve* (AUC_τ) 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, lymphoplasmazytische 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 Kleinhirnbeteiligung) 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

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ocrevus 920 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 920 mg Ocrelizumab in 23 ml (40 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

Injektionslösung

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 einzuleiten und zu überwachen. Die erste Anwendung soll unter klinischer Beobachtung mit geeigneter medizinischer Betreuung erfolgen, um schwere Reaktionen wie schwere Injektionsreaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder anaphylaktische Reaktionen zu beherrschen (siehe Abschnitt 4.4).

Prämedikation gegen injektionsbedingte Reaktionen

Um das Risiko für lokale und systemische injektionsbedingte Reaktionen (*injection reactions*, IRs) zu reduzieren, müssen kurz vor jeder Ocrelizumab-Injektion die beiden folgenden Vorbehandlungen erfolgen:

- 20 mg orales Dexamethason (oder Äquivalent)
- Orale Antihistaminikum (z. B. Desloratadin oder Äquivalent)

Zusätzlich kann auch eine Vorbehandlung mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol) kurz vor jeder Verabreichung in Betracht gezogen werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 920 mg alle 6 Monate.

Es ist keine Aufteilung der Initialdosis oder der Folgedosen auf getrennte Gaben erforderlich.

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

Abbruch der Injektion oder der Behandlung bei injektionsbedingten Reaktionen (IRs)

Lebensbedrohliche IRs

Wenn Anzeichen einer lebensbedrohlichen IR auftreten, muss die Injektion unverzüglich abgebrochen und der Patient entsprechend behandelt werden. Die Behandlung muss bei diesen Patienten endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Schwere IRs

Tritt bei einem Patienten eine schwere IR auf, ist die Injektion unverzüglich zu unterbrechen und der Patient symptomatisch zu behandeln. Die Injektion sollte erst abgeschlossen werden, wenn alle Symptome abgeklungen sind (siehe Abschnitt 4.4).

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn eine Injektion 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.

Besondere Patientengruppen

Erwachsene über 55 Jahre

Den begrenzten verfügbaren Daten zur intravenösen Anwendung von Ocrelizumab 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 intravenös 600 mg Ocrelizumab alle 6 Monate. Die Anwendung von subkutan verabreichtem Ocrelizumab wurde bei Patienten im Alter von über 65 Jahren nicht untersucht.

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 920 mg Injektionslösung ist nicht für die intravenöse Anwendung vorgesehen und muss immer als subkutane Injektion durch medizinisches Fachpersonal angewendet werden. 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 und Patienten, die aktuell intravenöses Ocrelizumab erhalten, können die Behandlung mit intravenösem Ocrelizumab fortsetzen oder auf Ocrevus 920 mg Injektionslösung umgestellt werden.

Die 920-mg-Dosis ist als subkutane Injektion über einen Zeitraum von etwa 10 Minuten in das Abdomen zu verabreichen. Die Verwendung eines subkutanen Infusionssets (z. B. Flügelkanüle/Butterfly) wird empfohlen. Im subkutanen Infusionsset verbliebenes Restvolumen darf dem Patienten nicht verabreicht werden.

Die Injektionsstelle sollte das Abdomen sein, mit Ausnahme des Bereichs von 5 cm um den Bauchnabel. Die Injektionen dürfen niemals in Bereichen erfolgen, in denen die Haut gerötet, verletzt, empfindlich oder verhärtet ist, oder in Bereichen, in denen sich Leberflecken oder Narben befinden.

Ocrevus Injektionslösung muss immer als subkutane Injektion durch medizinisches Fachpersonal angewendet werden. Für die Initialdosis wird nach der Injektion eine mindestens einstündige Überwachung, mit Zugang zu geeigneter medizinischer Betreuung zur Beherrschung schwerer Reaktionen wie IRs, empfohlen. Für die Folgedosen liegt die Notwendigkeit einer Überwachung nach der Injektion im Ermessen des behandelnden Arztes (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zum Gebrauch und Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

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.

Injektionsbedingte Reaktionen (IRs)

Die Behandlung mit subkutanem Ocrelizumab ist mit IRs verbunden, was mit der Freisetzung von Zytokinen und/oder anderen chemischen Mediatoren zusammenhängen kann. Ärzte sollen die Patienten darauf hinweisen, dass während oder innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung IRs auftreten können. Symptome von IRs wurden häufiger bei der ersten Injektion berichtet. IRs können lokale oder systemische IRs sein. Häufige Symptome lokaler IRs an der Injektionsstelle sind Erythem, Schmerzen, Schwellung und Pruritus. Häufige Symptome systemischer IRs sind Kopfschmerzen und Übelkeit (siehe Abschnitt 4.8).

Kurz vor der Injektion müssen die Patienten eine Prämedikation erhalten, um das Risiko für IRs zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sollen nach der Initialdosis des Arzneimittels mindestens eine Stunde lang auf Symptome einer schweren IR überwacht werden. Bei der Initialdosis

des Arzneimittels müssen geeignete Mittel zur Behandlung von schweren IRs, Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder anaphylaktischen Reaktionen bereitstehen. Für die Folgedosen liegt die Notwendigkeit einer Überwachung nach der Injektion im Ermessen des behandelnden Arztes. Falls IRs auftreten, können sie symptomatisch behandelt werden.

Wenn Anzeichen einer lebensbedrohlichen IR auftreten, muss die Injektion unverzüglich abgebrochen und der Patient entsprechend behandelt werden. Die Behandlung mit Ocrelizumab muss bei diesen Patienten endgültig abgesetzt werden.

Tritt bei einem Patienten eine schwere IR auf, ist die Injektion unverzüglich zu unterbrechen und der Patient symptomatisch zu behandeln. Die Injektion soll erst abgeschlossen werden, wenn alle Symptome abgeklungen sind.

Intravenös verabreichtes Ocrelizumab kann zu Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRRs) führen, was ebenfalls mit der Freisetzung von Zytokinen und/oder anderen chemischen Mediatoren zusammenhängen kann. IRRs 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.

Bei der Anwendung von intravenös verabreichtem Ocrelizumab wurden schwerwiegende Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRRs) berichtet, von denen einige einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten.

Eine Überempfindlichkeit kann klinisch hinsichtlich der Symptome nicht von einer IR oder einer IRR zu unterscheiden sein. Bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion ist die Injektion unverzüglich abubrechen und endgültig abzusetzen (siehe „Überempfindlichkeitsreaktionen“ weiter unten).

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 IR-Symptomen unterscheiden lassen.

Eine Überempfindlichkeitsreaktion kann während jeder Anwendung auftreten, obgleich eine solche Reaktion typischerweise nicht während der ersten Gabe auftritt. Treten bei den nachfolgenden Anwendungen 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).

In Studien zur intravenösen Anwendung von Ocrelizumab war der Gesamtanteil an Patienten, bei denen eine schwerwiegende Infektion (SI, *serious infection*) auftrat, 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 Gruppe mit intravenös angewendetem Ocrelizumab 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 (*cluster of differentiation 20*, CD20) 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 intravenösen 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 intravenös verabreichtem 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 Histoplasmose. 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 zu intravenös verabreichtem 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 intravenös mit Ocrelizumab behandelte 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 dem Beginn der Behandlung mit 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 intravenös mit Ocrelizumab behandelten Patienten vor (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Nach einer intravenösen Behandlung mit Ocrelizumab 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 tierexperimentellen 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, die Ocrelizumab ausgesetzt waren, 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.

Das unter Ocrevus Injektionslösung beobachtete Sicherheitsprofil stimmte mit dem bekannten, in Tabelle 1 aufgeführten Sicherheitsprofil von intravenös verabreichtem Ocrelizumab überein, mit Ausnahme der sehr häufigen Nebenwirkungen IRs.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 unten werden die Nebenwirkungen aufgelistet, die in der kontrollierten Phase der zulassungsrelevanten klinischen Studien mit intravenös verabreichtem Ocrelizumab 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 1: 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 ³

MedDRA Systemorganklasse (SOC)	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt
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 , injektionsbedingte Reaktionen ^{2,3}		

¹ Nur im gepoolten Datensatz von intravenös verabreichtem Ocrelizumab beobachtet.

² Nur in einer Studie außerhalb des gepoolten Datensatzes von intravenös verabreichtem Ocrelizumab (in Verbindung mit subkutaner Anwendung) beobachtet.

³ Nach der Markteinführung beobachtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Injektionsbedingte Reaktionen

Basierend auf den beobachteten Symptomen werden IRs in systemische IRs und lokale IRs eingeteilt.

In der Studie OCARINA II erhielten 118 (Ocrelizumab-naïve) Patienten die erste Injektion des Arzneimittels. Die häufigsten Symptome, die als systemische IRs und lokale IRs angegeben wurden, umfassten: Kopfschmerzen (2,5 %), Übelkeit (1,7 %), Erythem an der Injektionsstelle (29,7 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (14,4 %), Schwellung an der Injektionsstelle (8,5 %) und Juckreiz an der Injektionsstelle (6,8 %). Die IRs traten bei 48,3 % dieser Patienten nach der ersten Injektion auf. Von den 118 Patienten hatten 11,0 % bzw. 45,8 % mindestens eine systemische IR bzw. lokale IR. Bei den Patienten mit IR traten bei der Mehrzahl der Patienten (82,5 %) die IR innerhalb von 24 Stunden nach dem Ende der Injektion und nicht während der Injektion auf. Alle IRs waren nicht schwerwiegend und von leichtem (71,9 %) oder mittlerem (28,1 %) Schweregrad. Die mediane Dauer der IRs betrug 3 Tage für systemische IRs und 4 Tage für lokale IRs. Alle Patienten erholten sich von den IRs, wobei 26,3 % dieser Patienten eine symptomatische Behandlung benötigten.

In der Studie OCARINA I erhielten 125 Patienten eine oder mehrere subkutane Injektionen mit 1 200 mg Ocrelizumab. Von den 125 Patienten, die die erste Injektion erhielten, hatten 16,0 % mindestens ein systemisches IR-Ereignis bzw. 64,0 % mindestens ein lokales IR-Ereignis. Bei den 104 Patienten, die die zweite Injektion erhielten, nahm die Inzidenz von systemischen IRs und lokalen IRs auf 7,7 % bzw. 37,5 % ab. Bei der ersten Injektion waren alle IRs nicht schwerwiegend und alle außer einer IR waren von leichtem oder mittlerem Schweregrad. Bei der zweiten Injektion waren alle IRs nicht schwerwiegend und von leichtem oder mittlerem Schweregrad. Bei 21,2 % bzw. 17,9 % der Patienten mit IR war nach der ersten bzw. zweiten Injektion eine symptomatische Behandlung erforderlich.

Die Anwendung von intravenös verabreichtem Ocrelizumab ist mit Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRRs) verbunden, was ebenfalls mit der Freisetzung von Zytokinen und/oder anderen chemischen Mediatoren zusammenhängen kann. IRRs können sich in Form von Pruritus, Ausschlag, Urtikaria, Erythem, Rachenreizung, oropharyngealen Schmerzen, Dyspnoe, pharyngealem oder laryngealem Ödem, Flush, Hypotonie, Pyrexie, Ermüdung (Fatigue), Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Übelkeit, Tachykardie und Anaphylaxie äußern. Bei der Anwendung von intravenös

verabreichtem Ocrelizumab wurden schwerwiegende IRRs berichtet, von denen einige einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten.

Infektionen

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

Alle Patienten wurden während der OLE-Phase in den beiden zulassungsrelevanten Studien zu intravenösem Ocrelizumab bei RMS und PPMS auf intravenös verabreichtes 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 intravenös 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 intravenös mit Ocrelizumab behandelten Patienten und 33,2 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten eine Infektion der oberen Atemwege. 7,5 % der intravenös 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 intravenös mit Ocrelizumab behandelten Patienten und 42,7 % der Patienten, die Placebo erhielten, eine Infektion der oberen Atemwege. 9,9 % der intravenös mit Ocrelizumab behandelten Patienten und 9,2 % der Patienten, die Placebo erhielten, entwickelten eine Infektion der unteren Atemwege.

Die Infektionen der Atemwege, die bei intravenös 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 intravenös 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 erholten sich unter Behandlung mit Standardtherapien.

In der placebokontrollierten klinischen Studie zu PPMS wurde im Behandlungsarm mit intravenöser Anwendung von Ocrelizumab 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 intravenös verabreichtem Ocrelizumab 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 intravenös 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 intravenös mit Ocrelizumab behandelten Patienten und bei 11,7 % der Patienten, die Placebo erhielten, eine Verminderung der Lymphozyten < LLN beobachtet.

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

Bei intravenös 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 intravenös 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 intravenös 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 Gruppe mit intravenöser Anwendung von Ocrelizumab eine Neutropenie vom Grad 2 oder höher als in der Placebogruppe (1,3 %). Ca. 1 % der Patienten in der Gruppe mit intravenöser Anwendung von Ocrelizumab 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 Gruppe mit intravenöser Anwendung von Ocrelizumab 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 intravenös 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 Injektion und beobachten Sie den Patienten hinsichtlich IRs (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-dependent 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.

Subkutan zu verabreichendes Ocrelizumab enthält rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20), ein Enzym, das bei subkutaner Anwendung zur Steigerung der Dispersion und Resorption von co-formulierten Wirkstoffen verwendet wird.

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 mit intravenös verabreichtem Ocrelizumab 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 intravenösen 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 intravenösen 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

Subkutane Darreichungsform

OCARINA II

Bei der Studie CN42097 (OCARINA II) handelte es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Sicherheit, Immunogenität, radiologischen und klinischen Wirkungen von subkutan verabreichtem Ocrelizumab im Vergleich zu intravenös verabreichtem Ocrelizumab bei Patienten mit RMS oder PPMS. OCARINA II wurde konzipiert, um die Nichtunterlegenheit der Behandlung mit subkutan verabreichtem Ocrelizumab gegenüber intravenös verabreichtem Ocrelizumab auf der Grundlage des primären pharmakokinetischen Endpunkts Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC, *area under the concentration time curve*) bis Woche 12 nach der Injektion/Infusion (AUC_{W1-12}) nachzuweisen.

Insgesamt wurden 236 Patienten mit RMS oder PPMS (213 Patienten mit RMS, 23 Patienten mit PPMS) im Verhältnis 1:1 entweder in den Arm mit subkutaner Behandlung oder in den Arm mit intravenöser Behandlung randomisiert zugeteilt. Während der kontrollierten Phase (Tag 0 bis Woche 24) erhielten die Patienten entweder eine einzelne subkutane Injektion von 920 mg an Studientag 1 oder zwei intravenöse Infusionen von 300 mg an den Studientagen 1 und 14. Nach der kontrollierten Phase hatten alle Patienten die Möglichkeit, weitere subkutane Injektionen von Ocrelizumab 920 mg in Woche 24 und 48 (Dosis 2 bzw. 3) zu erhalten. Die Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie innerhalb der letzten 24 Monate eine Behandlung mit Anti-CD20-Antikörpern einschließlich Ocrelizumab erhalten hatten.

Die Patienten waren 18 - 65 Jahre alt und hatten beim Screening einen EDSS-Grad zwischen 0 und 6,5. Die demographischen Daten waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich und die Ausgangscharakteristika waren zwischen beiden Behandlungsgruppen ausgewogen. Das Durchschnittsalter betrug 39,9 Jahre im Arm mit subkutaner Behandlung und 40,0 Jahre im Arm mit intravenöser Behandlung. 34,7 % der Patienten im Arm mit subkutaner Behandlung und 40,7 % der Patienten im Arm mit intravenöser Behandlung waren männlich. Die mittlere/mediane Dauer seit der MS-Diagnose betrug 5,70/3,10 Jahre im Arm mit subkutaner Behandlung und 4,78/2,35 Jahre im Arm mit intravenöser Behandlung.

Die Nichtunterlegenheit der Exposition gegenüber Ocrelizumab nach Anwendung von 920 mg subkutan verabreichtem Ocrelizumab im Vergleich zu 600 mg intravenös verabreichtem Ocrelizumab wurde anhand des primären pharmakokinetischen Endpunkts, AUC bis Woche 12 (AUC_{W1-12}) nach der Injektion, nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2).

Intravenöse Darreichungsform

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 2 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 2: 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-naïve 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 3 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 3: 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 Behinderungsprogression (Confirmed Disability Progression = CDP) ³ Risikoreduktion (gepoolte Analyse ¹) Risikoreduktion (einzelne Studien ²)	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 Behinderungsprogression ³ Risikoreduktion (gepoolte Analyse ¹) Risikoreduktion (einzelne Studien ²)	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 Verbesserung der Behinderung (Confirmed Disability Improvement = CDI) ⁴ Relativer Anstieg (gepoolte Analyse ¹) Relativer Anstieg (einzelne Studien ²)	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 Evidence of Disease Activity = NEDA) ⁵	48 %	29 %	48 %	25 %

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)
Relativer Anstieg ²	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 vergrößernden T2-hyperintensiven 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.

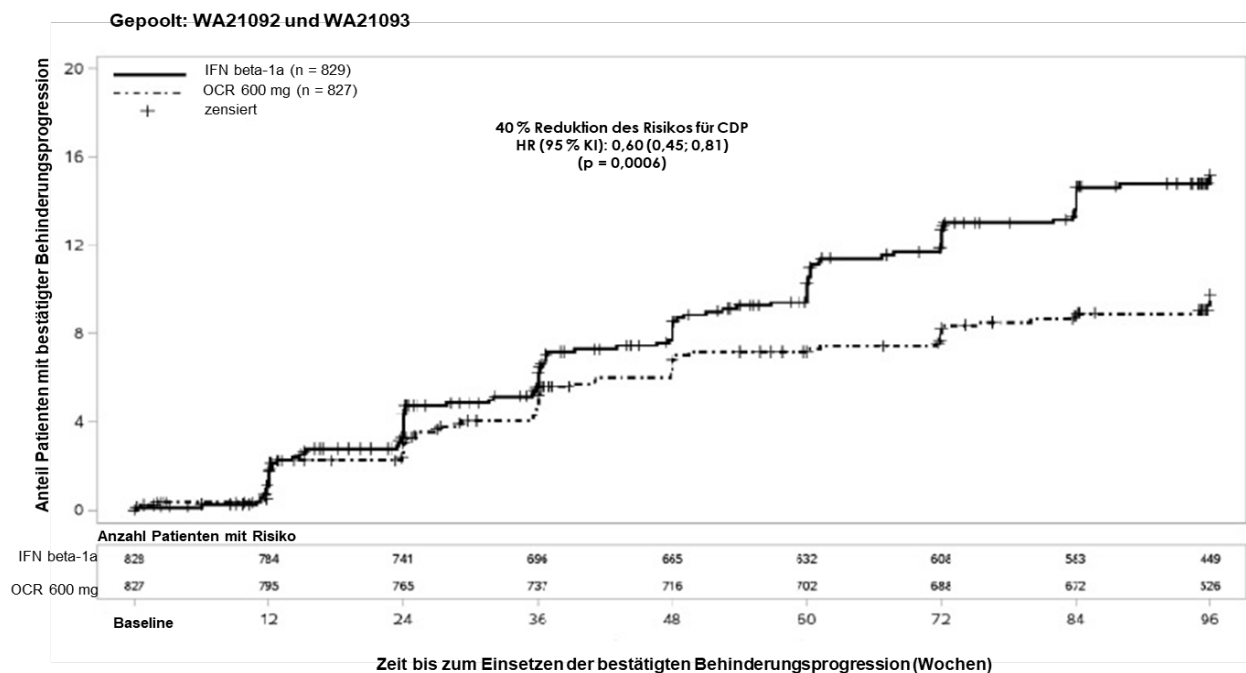
⁵ NEDA definiert als: keine Anzeichen von Krankheitsaktivität gemessen anhand von im Prüfplan definierten Schüben, der 12-wöchigen CDP und jeglicher MRT-Aktivität (Gd-aufnehmende T1-Läsionen oder neu aufgetretene oder sich vergrößernde T2-Läsionen) während der gesamten 96-wöchigen Behandlung. Exploratives 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 4 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 4: Studiendesign, demographische und Ausgangscharakteristika der Studie WA25046

Studienbezeichnung	Studie WA25046 ORATORIO (n = 732)	
Studiendesign		
Studienpopulation	Patienten mit primär progredienter Form der MS	
Studiendauer	Ereignisgesteuert (mindestens 120 Wochen und 253 CDP-Ereignisse) (Mediane Nachbeobachtungszeit: Ocrelizumab 3,0 Jahre, Placebo 2,8 Jahre)	
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 5 und Abbildung 2 dargestellt.

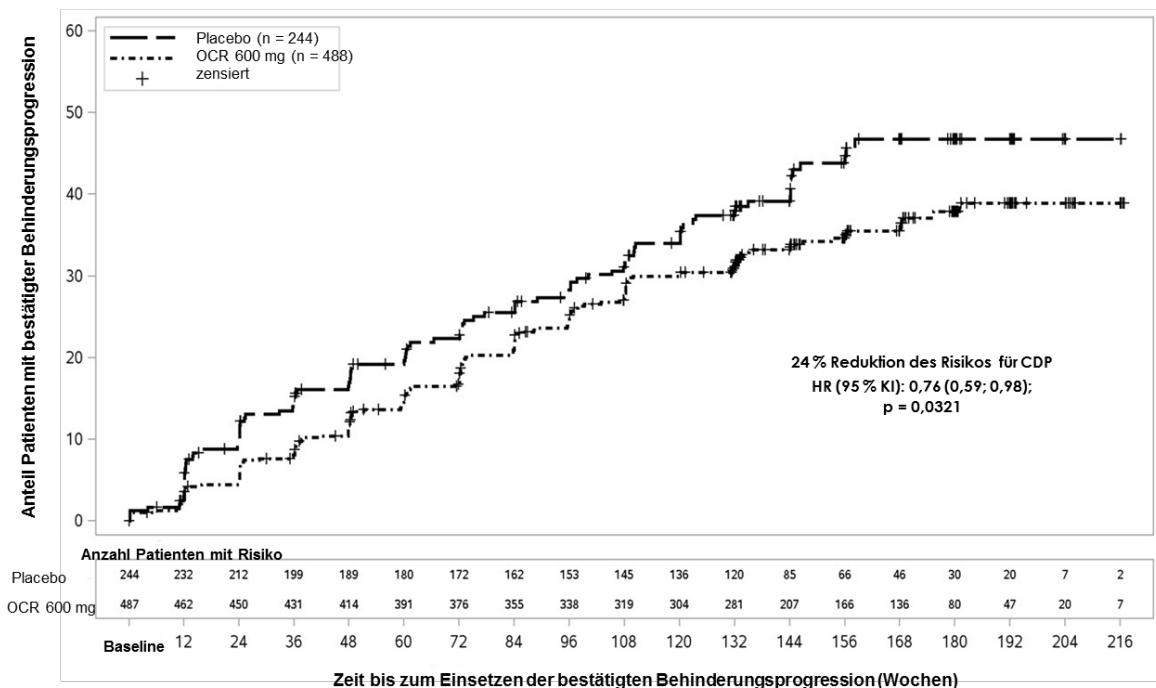
Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Ocrelizumab im Vergleich zu Placebo die Krankheitsprogression signifikant verzögert und die Abnahme der Gehgeschwindigkeit verringert.

Tabelle 5: Wesentliche klinische und MRT-Endpunkte der Studie WA25046 (PPMS)

	Studie 3	
Endpunkte	WA25046 (Oratorio)	
	Ocrelizumab 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
Klinische Endpunkte		
Primärer Wirksamkeitsendpunkt Anteil an Patienten mit 12-wöchiger bestätigter Behinderungsprogression ¹ (primärer Endpunkt)	30,2 %	34,0 %
Risikoreduktion	24 % (p = 0,0321)	
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- hyperintensiver 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 eingeschlossen 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 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 (ECP, *Extended Controlled Period*), 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.

Immunogenität

Subkutane Darreichungsform

Sowohl in der Studie OCARINA I als auch in der Studie OCARINA II traten bei keinem Patienten therapiebedingte Anti-Drug-Antikörper (ADAs, *anti drug antibodies*) gegen Ocrelizumab auf. Die Patienten in OCARINA II wurden zu Studienbeginn und alle 6 Monate nach der Behandlung während

der gesamten Studiendauer auf ADAs getestet. Transiente ADAs werden daher zwischen den untersuchten Zeitpunkten möglicherweise nicht nachgewiesen.

Die Inzidenz therapiebedingter Anti-rHuPH20(Hyaluronidase)-Antikörper bei Patienten, die in der Studie OCARINA I mit subkutan verabreichtem Ocrelizumab behandelt wurden, betrug 2,3 % (3/132). Bei keinem Patienten der Studie OCARINA II wurden therapiebedingte Anti-rHuPH20-Antikörper nachgewiesen.

Intravenöse Darreichungsform

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 ADAs 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 Gruppe mit intravenös verabreichtem Ocrelizumab 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 Gruppe mit intravenös verabreichtem Ocrelizumab und bei 100 % der Patienten in der Kontrollgruppe vor. Bei Patienten, die intravenös 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 % bzw. 16,7 % - 43,8 % der Patienten und in Woche 4 nach der Impfung 55,6 % - 80,0 % der intravenös 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.

Nach Gabe von 920 mg subkutan verabreichtem Ocrelizumab betrug die vorhergesagte mittlere Exposition (AUC über das 24-wöchige Dosierungsintervall) 3 730 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{Tag}$. Der primäre pharmakokinetische Endpunkt in der Studie OCARINA II, $\text{AUC}_{\text{W1-12}}$, war nach Gabe von 920 mg subkutan verabreichtem Ocrelizumab nachweislich 600 mg intravenös verabreichtem Ocrelizumab nicht unterlegen. Das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte der $\text{AUC}_{\text{W1-12}}$ betrug 1,29 (90-%-Konfidenzintervall: 1,23 - 1,35).

Resorption

Die geschätzte Bioverfügbarkeit nach subkutaner Gabe von 920 mg Ocrelizumab betrug 81 %. Die mittlere C_{\max} lag bei 132 µg/ml und die t_{\max} wurde nach etwa 4 Tagen (Bereich 2 - 13 Tage) erreicht.

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 intravenöser 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, betrugten.

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 Kleinhirnbeteiligung) 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.

Hyaluronidase

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe einschließlich der Endpunkte zur Sicherheitspharmakologie lassen die präklinischen Daten zur rekombinanten humanen Hyaluronidase keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Hyaluronidase (rHuPH20) kommt in den meisten Geweben des menschlichen Körpers vor. Die subkutane Gabe von Ocrelizumab mit Hyaluronidase wurde in lokalen Verträglichkeitsstudien von Ratten und Minischweinen gut vertragen.

Studien zur Reproduktionstoxizität mit rHuPH20 ergaben embryofetale Toxizität bei Mäusen, wobei die niedrigste Konzentration, bei der keine Wirkung beobachtet wurde, mehr als 1 100-mal höher war als die empfohlene klinische Dosis, es gab jedoch keine Hinweise auf Teratogenität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20)
Natriumacetat-Trihydrat (E 262)
Essigsäure 99 %
Trehalose-Dihydrat
Polysorbat 20 (E 432)
Methionin
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Vorbereitete Spritze

- Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 30 Tage bei 2 °C bis 8 °C und zusätzlich für 8 Stunden ohne Lichtschutz bei ≤ 30 °C nachgewiesen.

- Aus mikrobiologischer Sicht soll das Arzneimittel unmittelbar nach dem Transfer aus der Durchstechflasche in die Spritze verwendet werden. Wenn die vorbereitete Spritze nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollen normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, die Vorbereitung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren. Nicht schütteln.

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

Falls erforderlich, kann die ungeöffnete Durchstechflasche für bis zu 12 Stunden außerhalb des Kühlschranks bei Temperaturen ≤ 25 °C aufbewahrt werden.

Die Durchstechflaschen können entnommen und wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden, aber die Gesamtzeit der ungeöffneten Durchstechflaschen außerhalb des Kühlschranks darf 12 Stunden bei ≤ 25 °C nicht überschreiten.

Aufbewahrungsbedingungen nach Vorbereitung der Spritze, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

23 ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche (farbloses Glas, Typ I).

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel muss vor der Anwendung visuell überprüft werden, um sicherzustellen, dass keine Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.

Das Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt und muss von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen vorbereitet werden.

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen diesem Arzneimittel und Polypropylen (PP), Polycarbonat (PC), Polyethylen (PE), Polyvinylchlorid (PVC), Polyurethan (PUR) und Edelstahl beobachtet.

Vorbereitung der Spritze

- Vor der Anwendung soll die Durchstechflasche aus dem Kühlschrank genommen werden, damit die Lösung Raumtemperatur annehmen kann.
- Ziehen Sie den gesamten Inhalt der subkutanen Injektionslösung von Ocrevus mit einer Spritze und einer Transfernadel (21G empfohlen) aus der Durchstechflasche auf.
- Entfernen Sie die Transfernadel und bringen Sie ein subkutanes Infusionsset (z. B. mit Flügelkanüle/Butterfly) an, das eine 24 - 26G-Injektionsnadel enthält. Verwenden Sie für die Verabreichung ein subkutanes Infusionsset mit einem Restvolumen von NICHT mehr als 0,8 ml.
- Füllen Sie die subkutane Infusionsleitung mit der Injektionslösung, um die Luft aus der Infusionsleitung zu entfernen, und beenden Sie den Vorgang, bevor die Flüssigkeit die Nadel erreicht.
- Stellen Sie sicher, dass die Spritze nach dem Entlüften und dem Entfernen von überschüssigem Volumen genau 23 ml der Lösung enthält.

- Verabreichen Sie die Lösung sofort, um ein Verstopfen der Nadel zu vermeiden. Bewahren Sie die vorbereitete Spritze, die an das bereits vorbereitete subkutane Infusionsset angeschlossen wurde, nicht auf.

Wenn die Dosis nicht sofort verabreicht wird, siehe „Aufbewahrung der Spritze“ weiter unten.

Aufbewahrung der Spritze

- Wenn die Dosis nicht sofort verabreicht werden soll, ziehen Sie den gesamten Inhalt der subkutanen Injektionslösung von Ocrevus unter aseptischen Bedingungen aus der Durchstechflasche in die Spritze auf, um das Dosisvolumen (23 ml) und das Entlüftungsvolumen für das subkutane Infusionsset zu berücksichtigen. Ersetzen Sie die Transfernadel durch eine Verschlusskappe. Schließen Sie für die Aufbewahrung kein subkutanes Infusionsset an.
- Wenn die Spritze im Kühlschrank aufbewahrt wurde, muss sie vor der Anwendung Raumtemperatur angenommen haben.

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. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/17/1231/003

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

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
Vereinigte Staaten

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ocrevus 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Ocrelizumab

2. WIRKSTOFF

Eine Durchstechflasche enthält 300 mg Ocrelizumab in 10 ml (30 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
300 mg/10 ml
1 Durchstechflasche
2 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung
Durchstechflasche nicht schütteln

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Straße 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/17/1231/001 Packung mit 1 Durchstechflasche

EU/1/17/1231/002 Packung mit 2 Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wurde zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Ocrevus 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Ocrelizumab
i.v. nach Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

300 mg/10 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ocrevus 920 mg Injektionslösung
Ocrelizumab

2. WIRKSTOFF

Eine Durchstechflasche enthält 920 mg Ocrelizumab in 23 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20), Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure 99 %, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 20, Methionin, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
920 mg/23 ml
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Nur zur subkutanen Anwendung
Durchstechflasche nicht schütteln

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Straße 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/17/1231/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wurde zugestimmt

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Ocrevus 920 mg Injektionslösung
Ocrelizumab
Nur zur subkutanen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

920 mg/23 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Ocrevus 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Ocrelizumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ocrevus und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ocrevus beachten?
3. Wie ist Ocrevus anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ocrevus aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ocrevus und wofür wird es angewendet?

Was ist Ocrevus?

Ocrevus enthält den Wirkstoff „Ocrelizumab“. Es handelt sich dabei um einen bestimmten Eiweißtyp, der „monoklonaler Antikörper“ genannt wird. Antikörper wirken, indem sie sich an bestimmte Zielstrukturen in Ihrem Körper binden.

Wofür wird Ocrevus angewendet?

Ocrevus wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von:

- Schubförmiger Multipler Sklerose (RMS)
- Früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS).

Was ist Multiple Sklerose?

Multiple Sklerose (MS) beeinträchtigt das zentrale Nervensystem, insbesondere die Nerven im Gehirn und im Rückenmark. Bei der MS arbeitet das Immunsystem (das Abwehrsystem des Körpers) fehlerhaft. Es greift die Schutzschicht um die Nervenzellen (genannt Myelinschicht) an und verursacht Entzündungen. Der sich daraus ergebende Abbau der Myelinschicht führt dazu, dass die Nerven nicht mehr ordnungsgemäß funktionieren.

Die Symptome der MS hängen davon ab, welcher Bereich des zentralen Nervensystems beeinträchtigt ist, und können Geh- oder Gleichgewichtsprobleme, Schwächegefühl, Taubheitsgefühl, Doppelsehen und verschwommenes Sehen, beeinträchtigte Koordination und Harnblasenprobleme umfassen.

- **Bei schubförmiger MS** kommt es zu einem wiederholten Auftreten von Symptomen (Schüben). Die Symptome können plötzlich, innerhalb von einigen Stunden, oder langsam über mehrere Tage hinweg auftreten. Zwischen den Schüben verschwinden die Symptome oder bessern sich, die Schäden können jedoch zunehmen und zu einer dauerhaften Behinderung führen.
- **Bei primär progredienter MS** verschlechtern sich die Symptome im Allgemeinen ab dem Krankheitsbeginn kontinuierlich.

Wie wirkt Ocrevus?

Ocrevus bindet sich an bestimmte B-Zellen, d. h. an eine bestimmte Art der weißen Blutkörperchen, die ein Teil des Immunsystems sind und bei MS eine Rolle spielen. Ocrevus richtet sich gezielt gegen diese spezifischen B-Zellen und entfernt diese. Dadurch werden die Entzündungsprozesse und Angriffe auf die Myelinschicht verringert, das Auftreten eines Schubes wird weniger wahrscheinlich und das Fortschreiten der Erkrankung wird verlangsamt.

- **Bei schubförmiger MS (RMS)** trägt Ocrevus dazu bei, dass sich die Anzahl an Schüben deutlich verringert und sich das Fortschreiten der Erkrankung deutlich verlangsamt. Außerdem erhöht Ocrevus deutlich die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient nachweislich keine Anzeichen von Krankheitsaktivität in Form von Gehirnläsionen, Schüben und Fortschreiten der Behinderung hat.
- **Bei primär progredienter MS (PPMS)** trägt Ocrevus dazu bei, das Fortschreiten der Erkrankung und die Verringerung der Gehgeschwindigkeit zu verlangsamen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ocrevus beachten?

Ocrevus darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Ocrelizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie aktuell eine Infektion haben
- wenn Ihnen bekannt ist, dass Ihr Immunsystem schwer beeinträchtigt ist
- wenn Sie eine Krebserkrankung haben.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ocrevus bei Ihnen angewendet wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Ocrevus anwenden, wenn einer der folgenden Fälle auf Sie zutrifft. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, Ihre Behandlung mit Ocrevus zu verschieben, oder möglicherweise entscheiden, dass Sie Ocrevus nicht erhalten dürfen, wenn:

- Sie eine **Infektion** haben. Ihr Arzt wird abwarten, bis die Infektion abgeklungen ist, bevor er Ocrevus bei Ihnen anwendet.
- Sie jemals **Hepatitis B** hatten oder Sie Träger des Hepatitis-B-Virus sind. Das ist deshalb wichtig, weil das Hepatitis-B-Virus unter einer Behandlung mit Arzneimitteln wie Ocrevus wieder aktiv werden kann. Vor einer Behandlung mit Ocrevus wird Ihr Arzt prüfen, ob bei Ihnen das Risiko einer Hepatitis-B-Infektion besteht. Patienten, die in der Vergangenheit Hepatitis B hatten oder die Träger des Hepatitis-B-Virus sind, werden einem Bluttest unterzogen und vom Arzt auf Anzeichen einer Hepatitis-B-Infektion hin beobachtet.
- Sie eine **Krebserkrankung** haben oder wenn Sie in der Vergangenheit eine Krebserkrankung hatten. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, Ihre Behandlung mit Ocrevus zu verschieben.

Auswirkungen auf das Immunsystem:

- **Erkrankungen, die Ihr Immunsystem beeinträchtigen:** Wenn Sie eine andere Erkrankung haben, die das Immunsystem beeinträchtigt, kann Ocrevus bei Ihnen möglicherweise nicht angewendet werden.

- **Arzneimittel, die Ihr Immunsystem beeinträchtigen:** Wenn Sie jemals Arzneimittel eingenommen haben, einnehmen oder beabsichtigen einzunehmen, die das Immunsystem beeinträchtigen, wie z. B. Chemotherapie, Immunsuppressiva oder andere Arzneimittel zur Behandlung der MS, wird Ihr Arzt möglicherweise entscheiden, die Behandlung mit Ocrevus zu verschieben, oder wird Sie möglicherweise auffordern, die Einnahme solcher Arzneimittel vor der Behandlung mit Ocrevus zu beenden. Für weitere Informationen siehe unten unter „Anwendung von Ocrevus zusammen mit anderen Arzneimitteln“.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

- Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sind die häufigsten Nebenwirkungen einer Behandlung mit Ocrevus.
- **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion auftritt** (zu einer Auflistung von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion siehe Abschnitt 4). Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion können während einer Infusion oder bis zu 24 Stunden danach auftreten.
- Um das Risiko einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zu verringern, wird Ihr Arzt Ihnen vor jeder Infusion von Ocrevus zusätzliche Arzneimittel geben (siehe Abschnitt 3) und Sie werden während der Infusion und für mindestens eine Stunde danach engmaschig beobachtet.

Infektionen

- Teilen Sie es vor der Anwendung von Ocrevus Ihrem Arzt mit, wenn Sie glauben, eine Infektion zu haben. Ihr Arzt wird abwarten, bis die Infektion abgeklungen ist, bevor er Sie mit Ocrevus behandelt.
- Unter Ocrevus können Sie anfälliger für Infektionen sein. Das ist darauf zurückzuführen, dass diejenigen Immunzellen, die von Ocrevus angegriffen werden, auch an der Infektionsbekämpfung beteiligt sind.
- Vor Beginn der Behandlung mit Ocrevus und vor nachfolgenden Infusionen kann Ihr Arzt einen Bluttest zur Untersuchung Ihres Immunsystems vorschlagen, da Infektionen bei schweren Beeinträchtigungen Ihres Immunsystems häufiger auftreten können.
- Wenn Sie mit Ocrevus bei primär progredienter Multipler Sklerose behandelt werden und Sie Schluckbeschwerden haben, kann Ocrevus das Risiko für schwere Lungenentzündungen erhöhen.
- **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen während oder nach der Behandlung mit Ocrevus eines der folgenden Anzeichen einer Infektion auftritt:**
 - Fieber oder Schüttelfrost
 - Husten, der nicht abklingt
 - Herpes (Herpes-/Fieberblasen, Gürtelrose oder wunde Stellen im Genitalbereich).
- **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie vermuten, dass sich Ihre MS verschlechtert, oder wenn Sie neue Symptome feststellen.** Dies ist wichtig, weil eine sehr selten auftretende und lebensbedrohliche Infektion des Gehirns, die „Progressive Multifokale Leukoencephalopathie“ (PML) genannt wird, ähnliche Symptome wie MS hervorrufen kann. Eine PML kann bei Patienten auftreten, die mit Ocrevus behandelt werden.
Informieren Sie Ihren Partner oder Betreuer, dass Sie mit Ocrevus behandelt werden. Dieser kann Symptome einer PML bemerken, die Sie selbst nicht wahrnehmen, wie z. B. Erinnerungslücken, Denkschwierigkeiten, Schwierigkeiten beim Gehen, Sehverlust oder Veränderungen Ihrer Sprechweise, die Ihr Arzt gegebenenfalls überprüfen muss.

Impfungen

- Teilen Sie es Ihrem Arzt mit, wenn Sie vor kurzem eine Impfung erhalten haben oder wenn Sie beabsichtigen, sich in der näheren Zukunft impfen zu lassen.
- Während Ihrer Behandlung mit Ocrevus sollen Sie keine Lebendimpfstoffe oder abgeschwächte Lebendimpfstoffe erhalten (zum Beispiel BCG-Impfung gegen Tuberkulose oder Impfungen gegen Gelbfieber).
- Ihr Arzt kann Ihnen empfehlen, dass Sie sich gegen die saisonale Grippe impfen lassen.
- Ihr Arzt wird Ihren Impfstatus überprüfen, bevor Sie mit der Ocrevus Behandlung beginnen. Jegliche Impfungen sollen mindestens 6 Wochen vor dem Beginn der Ocrevus Behandlung erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Ocrevus ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt, da es in dieser Altersgruppe noch nicht untersucht wurde.

Anwendung von Ocrevus zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Sprechen Sie insbesondere mit Ihrem Arzt, wenn:

- Sie jemals **Arzneimittel** eingenommen haben, einnehmen oder beabsichtigen einzunehmen, **die das Immunsystem beeinträchtigen**, z. B. Chemotherapie, Immunsuppressiva oder andere Arzneimittel zur Behandlung der MS. Zusammen mit Ocrevus könnte die Wirkung dieser Arzneimittel auf das Immunsystem zu stark sein. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung mit Ocrevus zu verschieben, oder wird Sie möglicherweise auffordern, die Einnahme solcher Arzneimittel vor der Behandlung mit Ocrevus zu beenden.
- Sie **Arzneimittel gegen hohen Blutdruck** einnehmen. Der Blutdruck kann während der Behandlung mit Ocrevus sinken. Ihr Arzt kann Sie bitten, Ihre blutdrucksenkenden Arzneimittel vor jeder Infusion von Ocrevus für die Dauer von 12 Stunden abzusetzen.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ocrevus bei Ihnen angewendet wird.

Schwangerschaft

- Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat, denn Ocrevus kann die Plazenta passieren und Ihr Kind beeinträchtigen.
- Wenden Sie Ocrevus während einer Schwangerschaft nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt an. Ihr Arzt wird den Nutzen Ihrer Behandlung mit Ocrevus gegen das Risiko für Ihr Kind abwägen.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Ihr Baby impfen lassen.

Verhütung für Frauen

Frauen, die schwanger werden könnten, müssen eine Empfängnisverhütung anwenden:

- während der Behandlung mit Ocrevus und
- für die Dauer von 4 Monaten nach Ihrer letzten Ocrevus Infusion.

Stillzeit

Ocrevus kann während der Stillzeit angewendet werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, wie Sie Ihr Baby am besten stillen können, wenn Sie Ocrevus anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht bekannt, ob Ocrevus Auswirkungen auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Geräten oder Maschinen haben kann.

Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, ob Ihre MS Ihre Fahrtüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zur sicheren Bedienung von Geräten und Maschinen beeinträchtigen kann.

Ocrevus enthält Natrium

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

3. Wie ist Ocrevus anzuwenden?

Ocrevus wird Ihnen von einem Arzt oder von medizinischem Fachpersonal gegeben, der/das in der Anwendung dieser Behandlungsart erfahren ist. Diese werden Sie während der Anwendung engmaschig überwachen, um Sie auf Nebenwirkungen hin zu beobachten. Ocrevus wird Ihnen stets als Tropfinfusion (intravenöse Infusion) gegeben.

Arzneimittel, die Sie vor der Anwendung von Ocrevus erhalten werden

Vor der Anwendung von Ocrevus werden Sie andere Arzneimittel erhalten, um mögliche Nebenwirkungen wie Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zu vermeiden oder zu verringern (siehe Abschnitte 2 und 4 zur Information über Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion).

Vor jeder Infusion werden Sie ein Kortisonpräparat und ein Arzneimittel gegen allergische Reaktionen sowie möglicherweise Arzneimittel zur Fiebersenkung erhalten.

Wie viel und wie oft Sie Ocrevus erhalten

Sie werden eine Gesamtdosis von 600 mg Ocrevus alle 6 Monate erhalten.

- Die erste Ocrevus Dosis zu 600 mg wird Ihnen in Form von 2 getrennten Infusionen (jeweils 300 mg) in einem Zeitabstand von 2 Wochen gegeben. Jede Infusion dauert ca. 2 Stunden und 30 Minuten.
- Die weiteren Ocrevus Dosen von 600 mg werden als Einmalinfusion gegeben. Abhängig von der gewählten Option für die Dauer der nachfolgenden Infusion, dauert jede Infusion entweder ca. 3 Stunden und 30 Minuten oder 2 Stunden.

Wie Ocrevus angewendet wird

- Ocrevus wird Ihnen von einem Arzt oder von medizinischem Fachpersonal gegeben. Es wird als Infusion in eine Vene angewendet (intravenöse Infusion oder i.v. Infusion).
- Sie werden während der Ocrevus Infusion und für mindestens 1 Stunde nach deren Beendigung engmaschig beobachtet, für den Fall, dass bei Ihnen Nebenwirkungen wie z. B. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auftreten. Die Infusion kann im Falle einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion in Abhängigkeit von deren Schweregrad verlangsamt, vorübergehend unterbrochen oder endgültig abgebrochen werden (siehe Abschnitte 2 und 4 zur Information über Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion).

Wenn Sie die Anwendung von Ocrevus vergessen haben

- Wenn Sie eine Ocrevus Infusion versäumt haben, besprechen Sie mit Ihrem Arzt, wie diese so schnell wie möglich nachgeholt werden kann. Warten Sie nicht bis zur nächsten geplanten Infusion.
- Damit Sie den größtmöglichen Nutzen von Ocrevus haben, ist es wichtig, dass Sie jede Infusion zum fälligen Zeitpunkt erhalten.

Wenn Sie die Anwendung von Ocrevus abbrechen

- Es ist wichtig, dass Ihre Behandlung so lange fortgesetzt wird, wie Sie und Ihr Arzt diese als hilfreich ansehen.
- Einige Nebenwirkungen können durch eine verringerte B-Zell-Zahl verursacht werden. Nach dem Ende der Behandlung mit Ocrevus können Sie möglicherweise noch Nebenwirkungen bemerken, bis sich Ihre B-Zell-Zahl normalisiert. Ihre B-Zellen im Blut werden nach und nach wieder ein normales Niveau erreichen. Dies kann sechs Monate bis zweieinhalb Jahre und in seltenen Fällen mehrere Jahre dauern.
- Bevor Sie mit der Anwendung eines anderen Arzneimittels beginnen, informieren Sie Ihren Arzt, wann Ihre letzte Ocrevus Infusion stattgefunden hat.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Ocrevus berichtet:

Schwerwiegende Nebenwirkungen:

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

- Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sind die häufigsten Nebenwirkungen von Ocrevus (sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen). In den meisten Fällen sind diese Reaktionen von leichtem Schweregrad, jedoch können auch schwerwiegende Reaktionen auftreten.
- **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen während der Infusion oder bis zu 24 Stunden danach Anzeichen oder Symptome einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion auftreten.** Symptome können unter anderem umfassen:
 - Juckreiz
 - Ausschlag
 - Quaddeln
 - Hautrötung
 - Rachenreizung oder Halsschmerzen
 - Kurzatmigkeit
 - Anschwellen des Rachens
 - anfallartig auftretende Hautrötung
 - niedriger Blutdruck
 - Fieber
 - Ermüdung (Fatigue)
 - Kopfschmerzen
 - Schwindelgefühl
 - Übelkeit
 - beschleunigter Herzschlag.

- Tritt bei Ihnen eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion auf, werden Ihnen Arzneimittel zu deren Behandlung gegeben, und die Infusion muss möglicherweise verlangsamt oder abgebrochen werden. Wenn die Reaktion abgeklungen ist, kann die Infusion möglicherweise fortgesetzt werden. Ist die Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion lebensbedrohlich, wird Ihr Arzt die Behandlung mit Ocrevus endgültig absetzen.

Infektionen

- Unter Ocrevus können Sie anfälliger für Infektionen sein. Folgende Infektionen wurden bei mit Ocrevus behandelten MS-Patienten beobachtet:
 - **Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
 - Halsschmerzen und Schnupfen (Infektion der oberen Atemwege)
 - Grippe
 - **Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
 - Infektion der Nasennebenhöhlen
 - Bronchitis (Entzündung der Bronchien)
 - Herpesinfektion (Herpes-/Fieberblasen oder Gürtelrose)
 - Magen-Darm-Infektion (Gastroenteritis)
 - Infektion der Atemwege
 - virale Infektion
 - Hautinfektion (Zellulitis)

Einige dieser Infektionen könnten schwerwiegend sein.

- **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen einer Infektion wahrnehmen:**
 - Fieber oder Schüttelfrost
 - Husten, der nicht abklingt
 - Herpes (Herpes-/Fieberblasen, Gürtelrose oder wunde Stellen im Genitalbereich)

Andere Nebenwirkungen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verringerung bestimmter Eiweiße im Blut (Immunglobuline), die zum Infektionsschutz beitragen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Tränendes Auge mit Juckreiz, Rötung und Schwellung (Bindehautentzündung)
- Husten
- Ansammlung von zähem Schleim in der Nase, im Rachen oder in den tieferen Atemwegen
- Niedrige Zahl bestimmter weißer Blutzellen (Neutropenie)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Eine Verringerung der weißen Blutzellen, die verzögert auftreten kann

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ocrevus aufzubewahren?

Ocrevus wird vom medizinischen Fachpersonal im Krankenhaus oder in der Klinik unter folgenden Bedingungen aufbewahrt:

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Dieses Arzneimittel darf nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwendet werden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Dieses Arzneimittel muss im Kühlschrank gelagert werden (2 °C – 8 °C). Es darf nicht eingefroren werden. Die Durchstechflaschen sind im Umkarton aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Ocrevus muss verdünnt werden, bevor es bei Ihnen angewendet wird. Die Verdünnung wird vom medizinischen Fachpersonal vorgenommen. Es wird empfohlen, das Produkt unmittelbar nach der Verdünnung zu verwenden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und Lagerbedingungen nach Anbruch in der Verantwortung des medizinischen Fachpersonals und sollen im Normalfall 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C und weitere 8 Stunden bei Raumtemperatur nicht überschreiten.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ocrevus enthält

- Der Wirkstoff ist: Ocrelizumab. Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Ocrelizumab in 10 ml entsprechend einer Konzentration von 30 mg/ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumacetat-Trihydrat (siehe Abschnitt 2 „Ocrevus enthält Natrium“), Essigsäure 99 %, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Ocrevus aussieht und Inhalt der Packung

- Ocrevus ist eine klare bis leicht opalisierende, farblose bis schwach braune Lösung.
- Ocrevus wird als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung gestellt.
- Dieses Arzneimittel ist in Packungen mit 1 oder 2 Durchstechflaschen verfügbar (Durchstechflaschen mit 10 ml Konzentrat). Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind ausschließlich für das medizinische Fachpersonal bestimmt:

Für weitere Informationen lesen Sie die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sind der Handelsname und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig zu dokumentieren.

Dosierung

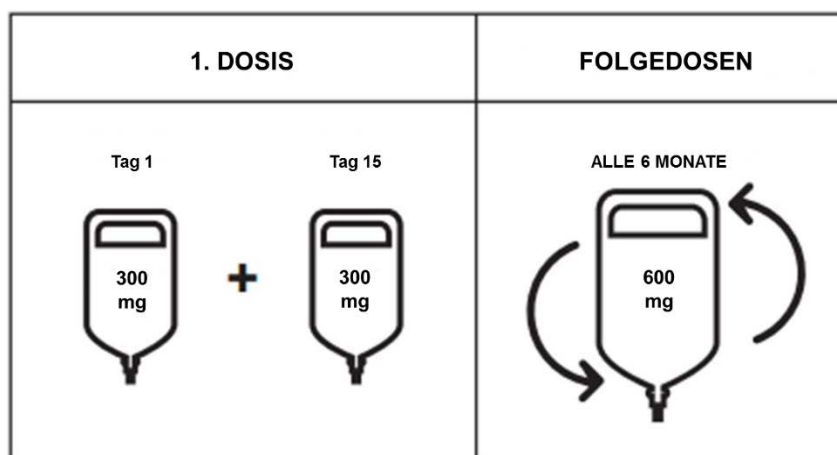
- **Initialdosis**

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 zwei Wochen später.

- **Folgedosen**

Folgedosen von Ocrelizumab werden als 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.

Abbildung 1: Dosierungs- und Anwendungsschema von Ocrevus



Management von IRRs vor der Infusion

- Die Behandlung ist von einem erfahrenen Arzt mit Zugang zu einer angemessenen medizinischen Notfallversorgung zur Behandlung schwerer Nebenwirkungen, wie z. B. schwerwiegender Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRRs, *infusion-related reactions*), Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder anaphylaktischer Reaktionen, 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:

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

- Ein Absinken des Blutdrucks (Hypotonie) kann während den Infusionen als Symptom einer IRR auftreten. Daher ist in Erwägung zu ziehen, blutdrucksenkende Arzneimittel 12 Stunden vor und während jeder Ocrevus Infusion abzusetzen. Patienten mit Herzinsuffizienz (New York Heart Association III und IV) in der Vorgeschichte wurden nicht in klinischen Studien untersucht.

Hinweise zur Verdünnung

- Das Arzneimittel soll vom medizinischen 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.
- Das Konzentrat kann feine durchsichtige und/oder reflektierende Partikel enthalten, die mit einer erhöhten Opaleszenz verbunden sind. Wenden Sie das Konzentrat nicht an, wenn es verfärbt ist oder einzelne Fremdpartikel enthält.
- 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.
- 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 muss der Inhalt des Infusionsbeutels Raumtemperatur erreichen, um eine Infusionsreaktion aufgrund niedriger Temperatur der verabreichten Lösung zu verhindern.

Art der Anwendung

- 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.

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

Management von IRRs während und nach der Infusion

Die Patienten sind während der Infusion sowie für mindestens 1 Stunde nach Beendigung der Infusion zu beobachten.

Während der Infusion

- Dosisanpassungen im Falle von IRRs

Beim Auftreten von IRRs während einer Infusion sind die nachfolgenden Anpassungen vorzunehmen.

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 werden und der Patient angemessen behandelt werden. Die Infusion muss bei diesen Patienten endgültig abgesetzt werden.

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 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 (z. B. Kopfschmerzen) auf, 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.

- Bei Patienten, bei denen schwere pulmonale Symptome, wie z. B. Bronchospasmus oder Asthmaexazerbation auftreten, muss die Infusion unverzüglich abgebrochen und endgültig abgesetzt werden. Die Patienten sind nach Gabe einer symptomatischen Behandlung zu beobachten, 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 abubrechen und endgültig abzusetzen.

Nach der Infusion

- Die Patienten sind nach Beendigung der Infusion für mindestens 1 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.

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, muss die restliche Lösung entsorgt werden.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Ocrevus 920 mg Injektionslösung Ocrelizumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ocrevus und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ocrevus beachten?
3. Wie ist Ocrevus anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ocrevus aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ocrevus und wofür wird es angewendet?

Was ist Ocrevus?

Ocrevus enthält den Wirkstoff „Ocrelizumab“. Es handelt sich dabei um einen bestimmten Eiweißtyp, der „monoklonaler Antikörper“ genannt wird. Antikörper wirken, indem sie sich an bestimmte Zielstrukturen in Ihrem Körper binden.

Wofür wird Ocrevus angewendet?

Ocrevus wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von:

- Schubförmiger Multipler Sklerose (RMS)
- Früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS).

Was ist Multiple Sklerose?

Multiple Sklerose (MS) beeinträchtigt das zentrale Nervensystem, insbesondere die Nerven im Gehirn und im Rückenmark. Bei der MS arbeitet das Immunsystem (das Abwehrsystem des Körpers) fehlerhaft. Es greift die Schutzschicht um die Nervenzellen (genannt Myelinschicht) an und verursacht Entzündungen. Der sich daraus ergebende Abbau der Myelinschicht führt dazu, dass die Nerven nicht mehr ordnungsgemäß funktionieren.

Die Symptome der MS hängen davon ab, welcher Bereich des zentralen Nervensystems beeinträchtigt ist, und können Geh- oder Gleichgewichtsprobleme, Schwächegefühl, Taubheitsgefühl, Doppelsehen und verschwommenes Sehen, beeinträchtigte Koordination und Harnblasenprobleme umfassen.

- **Bei schubförmiger MS** kommt es zu einem wiederholten Auftreten von Symptomen (Schüben). Die Symptome können plötzlich, innerhalb von einigen Stunden, oder langsam über mehrere Tage hinweg auftreten. Zwischen den Schüben verschwinden die Symptome oder bessern sich, die Schäden können jedoch zunehmen und zu einer dauerhaften Behinderung führen.

- **Bei primär progredienter MS** verschlechtern sich die Symptome im Allgemeinen ab dem Krankheitsbeginn kontinuierlich.

Wie wirkt Ocrevus?

Ocrevus bindet sich an bestimmte B-Zellen, d. h. an eine bestimmte Art der weißen Blutkörperchen, die ein Teil des Immunsystems sind und bei MS eine Rolle spielen. Ocrevus richtet sich gezielt gegen diese spezifischen B-Zellen und entfernt diese. Dadurch werden die Entzündungsprozesse und Angriffe auf die Myelinschicht verringert, das Auftreten eines Schubes wird weniger wahrscheinlich und das Fortschreiten der Erkrankung wird verlangsamt.

- **Bei schubförmiger MS (RMS)** trägt Ocrevus dazu bei, dass sich die Anzahl an Schüben deutlich verringert und sich das Fortschreiten der Erkrankung deutlich verlangsamt. Außerdem erhöht Ocrevus deutlich die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient nachweislich keine Anzeichen von Krankheitsaktivität in Form von Gehirnläsionen, Schüben und Fortschreiten der Behinderung hat.
- **Bei primär progredienter MS (PPMS)** trägt Ocrevus dazu bei, das Fortschreiten der Erkrankung und die Verringerung der Gehgeschwindigkeit zu verlangsamen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ocrevus beachten?

Ocrevus darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Ocrelizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie aktuell eine Infektion haben
- wenn Ihnen bekannt ist, dass Ihr Immunsystem schwer beeinträchtigt ist
- wenn Sie eine Krebserkrankung haben.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ocrevus bei Ihnen angewendet wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Ocrevus anwenden, wenn einer der folgenden Fälle auf Sie zutrifft. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, Ihre Behandlung mit Ocrevus zu verschieben, oder möglicherweise entscheiden, dass Sie Ocrevus nicht erhalten dürfen, wenn:

- Sie eine **Infektion** haben. Ihr Arzt wird abwarten, bis die Infektion abgeklungen ist, bevor er Ocrevus bei Ihnen anwendet.
- Sie jemals **Hepatitis B** hatten oder Sie Träger des Hepatitis-B-Virus sind. Das ist deshalb wichtig, weil das Hepatitis-B-Virus unter einer Behandlung mit Arzneimitteln wie Ocrevus wieder aktiv werden kann. Vor einer Behandlung mit Ocrevus wird Ihr Arzt prüfen, ob bei Ihnen das Risiko einer Hepatitis-B-Infektion besteht. Patienten, die in der Vergangenheit Hepatitis B hatten oder die Träger des Hepatitis-B-Virus sind, werden einem Bluttest unterzogen und vom Arzt auf Anzeichen einer Hepatitis-B-Infektion hin beobachtet.
- Sie eine **Krebserkrankung** haben oder wenn Sie in der Vergangenheit eine Krebserkrankung hatten. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, Ihre Behandlung mit Ocrevus zu verschieben.

Auswirkungen auf das Immunsystem:

- **Erkrankungen, die Ihr Immunsystem beeinträchtigen:** Wenn Sie eine andere Erkrankung haben, die das Immunsystem beeinträchtigt, kann Ocrevus bei Ihnen möglicherweise nicht angewendet werden.

- **Arzneimittel, die Ihr Immunsystem beeinträchtigen:** Wenn Sie jemals Arzneimittel eingenommen haben, einnehmen oder beabsichtigen einzunehmen, die das Immunsystem beeinträchtigen, wie z. B. Chemotherapie, Immunsuppressiva oder andere Arzneimittel zur Behandlung der MS, wird Ihr Arzt möglicherweise entscheiden, die Behandlung mit Ocrevus zu verschieben, oder wird Sie möglicherweise auffordern, die Einnahme solcher Arzneimittel vor der Behandlung mit Ocrevus zu beenden. Für weitere Informationen siehe unten unter „Anwendung von Ocrevus zusammen mit anderen Arzneimitteln“.

Injektionsbedingte Reaktionen

- Injektionsbedingte Reaktionen sind die häufigsten Nebenwirkungen einer Behandlung mit Ocrevus, angewendet als Injektion unter die Haut (subkutane Injektion).
- **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen eine injektionsbedingte Reaktion auftritt** (zu einer Auflistung injektionsbedingter Reaktionen siehe Abschnitt 4). Injektionsbedingte Reaktionen können während einer Injektion oder bis zu 24 Stunden nach der Injektion auftreten.
- Um das Risiko einer injektionsbedingten Reaktion zu verringern, wird Ihr Arzt Ihnen vor jeder Injektion von Ocrevus zusätzliche Arzneimittel geben (siehe Abschnitt 3) und Sie werden während der Injektion und für mindestens eine Stunde nach der ersten Injektion beobachtet.

Infektionen

- Teilen Sie es vor der Anwendung von Ocrevus Ihrem Arzt mit, wenn Sie glauben, eine Infektion zu haben. Ihr Arzt wird abwarten, bis die Infektion abgeklungen ist, bevor er Sie mit Ocrevus behandelt.
- Unter Ocrevus können Sie anfälliger für Infektionen sein. Das ist darauf zurückzuführen, dass diejenigen Immunzellen, die von Ocrevus angegriffen werden, auch an der Infektionsbekämpfung beteiligt sind.
- Vor Beginn der Behandlung mit Ocrevus und vor nachfolgenden Injektionen kann Ihr Arzt einen Bluttest zur Untersuchung Ihres Immunsystems vorschlagen, da Infektionen bei schweren Beeinträchtigungen Ihres Immunsystems häufiger auftreten können.
- Wenn Sie mit Ocrevus bei primär progredienter Multipler Sklerose behandelt werden und Sie Schluckbeschwerden haben, kann Ocrevus das Risiko für schwere Lungenentzündungen erhöhen.
- **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen während oder nach der Behandlung mit Ocrevus eines der folgenden Anzeichen einer Infektion auftritt:**
 - Fieber oder Schüttelfrost
 - Husten, der nicht abklingt
 - Herpes (Herpes-/Fieberblasen, Gürtelrose oder wunde Stellen im Genitalbereich).
- **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie vermuten, dass sich Ihre MS verschlechtert, oder wenn Sie neue Symptome feststellen.** Dies ist wichtig, weil eine sehr selten auftretende und lebensbedrohliche Infektion des Gehirns, die „Progressive Multifokale Leukoencephalopathie“ (PML) genannt wird, ähnliche Symptome wie MS hervorrufen kann. Eine PML kann bei Patienten auftreten, die mit Ocrevus behandelt werden.
- **Informieren Sie Ihren Partner oder Betreuer,** dass Sie mit Ocrevus behandelt werden. Dieser kann Symptome einer PML bemerken, die Sie selbst nicht wahrnehmen, wie z. B. Erinnerungslücken, Denkschwierigkeiten, Schwierigkeiten beim Gehen, Sehverlust oder Veränderungen Ihrer Sprechweise, die Ihr Arzt gegebenenfalls überprüfen muss.

Impfungen

- Teilen Sie es Ihrem Arzt mit, wenn Sie vor kurzem eine Impfung erhalten haben oder wenn Sie beabsichtigen, sich in der näheren Zukunft impfen zu lassen.
- Während Ihrer Behandlung mit Ocrevus sollen Sie keine Lebendimpfstoffe oder abgeschwächte Lebendimpfstoffe erhalten (zum Beispiel BCG-Impfung gegen Tuberkulose oder Impfungen gegen Gelbfieber).
- Ihr Arzt kann Ihnen empfehlen, dass Sie sich gegen die saisonale Grippe impfen lassen.
- Ihr Arzt wird Ihren Impfstatus überprüfen, bevor Sie mit der Ocrevus Behandlung beginnen. Jegliche Impfungen sollen mindestens 6 Wochen vor dem Beginn der Ocrevus Behandlung erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Ocrevus ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt, da es in dieser Altersgruppe noch nicht untersucht wurde.

Anwendung von Ocrevus zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Sprechen Sie insbesondere mit Ihrem Arzt, wenn:

- Sie jemals **Arzneimittel** eingenommen haben, einnehmen oder beabsichtigen einzunehmen, **die das Immunsystem beeinträchtigen**, z. B. Chemotherapie, Immunsuppressiva oder andere Arzneimittel zur Behandlung der MS. Zusammen mit Ocrevus könnte die Wirkung dieser Arzneimittel auf das Immunsystem zu stark sein. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung mit Ocrevus zu verschieben, oder wird Sie möglicherweise auffordern, die Einnahme solcher Arzneimittel vor der Behandlung mit Ocrevus zu beenden.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ocrevus bei Ihnen angewendet wird.

Schwangerschaft

- Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat, denn Ocrevus kann die Plazenta passieren und Ihr Kind beeinträchtigen.
- Wenden Sie Ocrevus während einer Schwangerschaft nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt an. Ihr Arzt wird den Nutzen Ihrer Behandlung mit Ocrevus gegen das Risiko für Ihr Kind abwägen.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Ihr Baby impfen lassen.

Verhütung für Frauen

Frauen, die schwanger werden könnten, müssen eine Empfängnisverhütung anwenden:

- während der Behandlung mit Ocrevus und
- für die Dauer von 4 Monaten nach Ihrer letzten Dosis von Ocrevus.

Stillzeit

Ocrevus kann während der Stillzeit angewendet werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, wie Sie Ihr Baby am besten stillen können, wenn Sie Ocrevus anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht bekannt, ob Ocrevus Auswirkungen auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Geräten oder Maschinen haben kann.

Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, ob Ihre MS Ihre Fahrtüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zur sicheren Bedienung von Geräten und Maschinen beeinträchtigen kann.

Ocrevus enthält Natrium

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

3. Wie ist Ocrevus anzuwenden?

Arzneimittel, die Sie vor der Anwendung von Ocrevus erhalten werden

Vor der Anwendung von Ocrevus werden Sie andere Arzneimittel erhalten, um mögliche Nebenwirkungen wie injektionsbedingte Reaktionen zu vermeiden oder zu verringern (siehe Abschnitte 2 und 4 zur Information über injektionsbedingte Reaktionen).

Vor jeder Injektion werden Sie ein Kortisonpräparat und ein Arzneimittel gegen allergische Reaktionen sowie möglicherweise Arzneimittel zur Fiebersenkung erhalten.

Wie viel und wie oft Sie Ocrevus erhalten

Sie werden eine Gesamtdosis von 920 mg Ocrevus alle 6 Monate erhalten.

Wie Ocrevus angewendet wird

- Ocrevus wird Ihnen von einem Arzt oder von medizinischem Fachpersonal gegeben. Es wird als Injektion unter die Haut (subkutane Injektion) gegeben.
- Die Injektionen werden über einen Zeitraum von etwa 10 Minuten in die Bauchwand gegeben.
- Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird sicherstellen, dass jede Injektion nur an Stellen der Bauchwand gegeben wird, an denen die Haut nicht gerötet, verletzt, empfindlich oder verhärtet ist oder an denen sich keine Leberflecken oder Narben befinden.
- Sie werden während der Gabe von Ocrevus und für mindestens 1 Stunde nach der ersten Injektion beobachtet, für den Fall, dass bei Ihnen Nebenwirkungen wie z. B. injektionsbedingte Reaktionen auftreten. Die Injektion kann im Falle einer injektionsbedingten Reaktion in Abhängigkeit von deren Schweregrad vorübergehend unterbrochen oder endgültig abgebrochen werden (siehe Abschnitte 2 und 4 zur Information über injektionsbedingte Reaktionen).

Wenn Sie die Anwendung von Ocrevus vergessen haben

- Wenn Sie eine Injektion von Ocrevus versäumt haben, besprechen Sie mit Ihrem Arzt, wie diese so schnell wie möglich nachgeholt werden kann. Warten Sie nicht bis zur nächsten geplanten Injektion.
- Damit Sie den größtmöglichen Nutzen von Ocrevus haben, ist es wichtig, dass Sie jede Injektion zum fälligen Zeitpunkt erhalten.

Wenn Sie die Anwendung von Ocrevus abbrechen

- Es ist wichtig, dass Ihre Behandlung so lange fortgesetzt wird, wie Sie und Ihr Arzt diese als hilfreich ansehen.
- Einige Nebenwirkungen können durch eine verringerte B-Zell-Zahl verursacht werden. Nach dem Ende der Behandlung mit Ocrevus können Sie möglicherweise noch Nebenwirkungen bemerken, bis sich Ihre B-Zell-Zahl normalisiert. Ihre B-Zellen im Blut werden nach und nach wieder ein normales Niveau erreichen. Dies kann sechs Monate bis zweieinhalb Jahre und in seltenen Fällen mehrere Jahre dauern.
- Bevor Sie mit der Anwendung eines anderen Arzneimittels beginnen, informieren Sie Ihren Arzt, wann Sie Ihre letzte Dosis von Ocrevus erhalten haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Ocrevus berichtet:

Schwerwiegende Nebenwirkungen:

Injektionsbedingte Reaktionen

- Injektionsbedingte Reaktionen sind die häufigsten Nebenwirkungen bei der subkutanen Injektion von Ocrevus (sehr häufig; kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen). In den meisten Fällen sind diese Reaktionen von leichtem bis mittlerem Schweregrad, jedoch sind bei der Behandlung mit Ocrevus als Infusion in eine Vene (intravenöse Infusion) auch schwerwiegende Reaktionen aufgetreten.
- **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen während der Injektion oder bis zu 24 Stunden danach Anzeichen oder Symptome einer injektionsbedingten Reaktion auftreten.** Symptome können unter anderem umfassen:
 - Juckreiz
 - Ausschlag
 - Quaddeln
 - Hautrötung
 - Schmerzen oder Schwellung an der Injektionsstelle
 - Rachenreizung oder Halsschmerzen
 - Kurzatmigkeit
 - Anschwellen des Rachens
 - anfallartig auftretende Hautrötung
 - niedriger Blutdruck
 - Fieber
 - Ermüdung (Fatigue)
 - Kopfschmerzen
 - Schwindelgefühl
 - Übelkeit
 - beschleunigter Herzschlag.
- Tritt bei Ihnen eine injektionsbedingte Reaktion auf, können Ihnen Arzneimittel zu deren Behandlung gegeben werden, und die Injektion muss möglicherweise abgebrochen werden. Ist die injektionsbedingte Reaktion lebensbedrohlich, wird Ihr Arzt die Behandlung mit Ocrevus endgültig absetzen.

Infektionen

- Unter Ocrevus können Sie anfälliger für Infektionen sein. Folgende Infektionen wurden bei mit Ocrevus behandelten MS-Patienten beobachtet:
 - **Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
 - Halsschmerzen und Schnupfen (Infektion der oberen Atemwege)
 - Grippe
 - **Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
 - Infektion der Nasennebenhöhlen
 - Bronchitis (Entzündung der Bronchien)
 - Herpesinfektion (Herpes-/Fieberblasen oder Gürtelrose)
 - Magen-Darm-Infektion (Gastroenteritis)
 - Infektion der Atemwege
 - virale Infektion
 - Hautinfektion (Zellulitis)

Einige dieser Infektionen könnten schwerwiegend sein.

- **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen einer Infektion wahrnehmen:**
 - Fieber oder Schüttelfrost
 - Husten, der nicht abklingt
 - Herpes (Herpes-/Fieberblasen, Gürtelrose oder wunde Stellen im Genitalbereich)

Andere Nebenwirkungen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verringerung bestimmter Eiweiße im Blut (Immunglobuline), die zum Infektionsschutz beitragen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Tränendes Auge mit Juckreiz, Rötung und Schwellung (Bindehautentzündung)
- Husten
- Ansammlung von zähem Schleim in der Nase, im Rachen oder in den tieferen Atemwegen
- Niedrige Zahl bestimmter weißer Blutzellen (Neutropenie)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Eine Verringerung der weißen Blutzellen, die verzögert auftreten kann

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ocrevus aufzubewahren?

Ocrevus wird vom medizinischen Fachpersonal im Krankenhaus oder in der Klinik unter folgenden Bedingungen aufbewahrt:

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Dieses Arzneimittel darf nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwendet werden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

- Dieses Arzneimittel muss im Kühlschrank gelagert werden (2 °C – 8 °C). Es darf nicht eingefroren werden. Die Durchstechflaschen sind im Umkarton aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht schütteln.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ocrevus enthält

- Der Wirkstoff ist: Ocrelizumab. Jede Durchstechflasche enthält 920 mg Ocrelizumab in 23 ml (40 mg/ml).
- Die sonstigen Bestandteile sind: rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20), Natriumacetat-Trihydrat (siehe Abschnitt 2 „Ocrevus enthält Natrium“), Essigsäure 99 %, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 20, Methionin und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Ocrevus aussieht und Inhalt der Packung

- Ocrevus ist eine klare bis leicht opalisierende, farblose bis schwach braune Lösung.
- Ocrevus wird als Injektionslösung zur Verfügung gestellt.
- Ocrevus ist in einer Packung mit 1 Durchstechflasche aus Glas verfügbar.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Irland

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind ausschließlich für das medizinische Fachpersonal bestimmt:

Für weitere Informationen lesen Sie die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sind der Handelsname und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig zu dokumentieren.

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

Das Arzneimittel muss vor der Anwendung visuell überprüft werden, um sicherzustellen, dass keine Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.

Das Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt und muss von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen vorbereitet werden.

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen diesem Arzneimittel und Polypropylen (PP), Polycarbonat (PC), Polyethylen (PE), Polyvinylchlorid (PVC), Polyurethan (PUR) und Edelstahl beobachtet.

Vorbereitung der Spritze

- Vor der Anwendung soll die Durchstechflasche aus dem Kühlschrank genommen werden, damit die Lösung Raumtemperatur annehmen kann.
- Ziehen Sie den gesamten Inhalt der subkutanen Injektionslösung von Ocrevus mit einer Spritze und einer Transfernadel (21G empfohlen) aus der Durchstechflasche auf.
- Entfernen Sie die Transfernadel und bringen Sie ein subkutanes Infusionsset (z. B. mit Flügelkanüle/Butterfly) an, das eine 24 - 26G-Injektionsnadel enthält. Verwenden Sie für die Verabreichung ein subkutanes Infusionsset mit einem Restvolumen von NICHT mehr als 0,8 ml.
- Füllen Sie die subkutane Infusionsleitung mit der Injektionslösung, um die Luft aus der Infusionsleitung zu entfernen, und beenden Sie den Vorgang, bevor die Flüssigkeit die Nadel erreicht.
- Stellen Sie sicher, dass die Spritze nach dem Entlüften und dem Entfernen von überschüssigem Volumen genau 23 ml der Lösung enthält.
- Verabreichen Sie die Lösung sofort, um ein Verstopfen der Nadel zu vermeiden. Bewahren Sie die vorbereitete Spritze, die an das bereits vorbereitete subkutane Infusionsset angeschlossen wurde, nicht auf.

Wenn die Dosis nicht sofort verabreicht wird, siehe „Aufbewahrung der Spritze“ weiter unten.

Aufbewahrung der Spritze

- Wenn die Dosis nicht sofort verabreicht werden soll, ziehen Sie den gesamten Inhalt der subkutanen Injektionslösung von Ocrevus unter aseptischen Bedingungen aus der Durchstechflasche in die Spritze auf, um das Dosisvolumen (23 ml) und das Entlüftungsvolumen für das subkutane Infusionsset zu berücksichtigen. Ersetzen Sie die Transfernadel durch eine Verschlusskappe. Schließen Sie für die Aufbewahrung kein subkutanes Infusionsset an.
- Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 30 Tage bei 2 °C bis 8 °C und zusätzlich für 8 Stunden ohne Lichtschutz bei ≤ 30 °C nachgewiesen.
- Aus mikrobiologischer Sicht soll das Arzneimittel unmittelbar nach dem Transfer aus der Durchstechflasche in die Spritze verwendet werden. Wenn die vorbereitete Spritze nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollen normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, die Vorbereitung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

- Wenn die Spritze im Kühlschrank aufbewahrt wurde, muss sie vor der Anwendung Raumtemperatur angenommen haben.

Art der Anwendung

Ocrevus 920 mg Injektionslösung ist nicht zur intravenösen Anwendung vorgesehen und muss immer als subkutane Injektion durch medizinisches Fachpersonal angewendet werden.

Die Patienten können die Behandlung mit intravenösem oder subkutanem Ocrelizumab beginnen und Patienten, die aktuell intravenöses Ocrelizumab erhalten, können die Behandlung mit intravenösem Ocrelizumab fortsetzen oder auf Ocrevus 920 mg Injektionslösung umgestellt werden.

Vor der Verabreichung soll das Arzneimittel aus dem Kühlschrank genommen werden, damit die Lösung Raumtemperatur annehmen kann. Hinweise zur Anwendung und Handhabung des Arzneimittels vor der Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

Die 920-mg-Dosis ist als subkutane Injektion über einen Zeitraum von etwa 10 Minuten in das Abdomen zu verabreichen. Die Verwendung eines subkutanen Infusionssets (z. B. Flügelkanüle/Butterfly) wird empfohlen. Im subkutanen Infusionsset verbliebenes Restvolumen darf dem Patienten nicht verabreicht werden.

Die Injektionsstelle sollte das Abdomen sein, mit Ausnahme des Bereichs von 5 cm um den Bauchnabel. Die Injektionen dürfen niemals in Bereichen erfolgen, in denen die Haut gerötet, verletzt, empfindlich oder verhärtet ist, oder in Bereichen, in denen sich Leberflecken oder Narben befinden.

Ocrevus Injektionslösung muss immer als subkutane Injektion durch medizinisches Fachpersonal angewendet werden. Für die Initialdosis wird nach der Injektion eine mindestens einstündige Überwachung, mit Zugang zu geeigneter medizinischer Betreuung zur Beherrschung schwerer Reaktionen wie injektionsbedingte Reaktionen (IRs), empfohlen. Für die Folgedosen liegt die Notwendigkeit einer Überwachung nach der Injektion im Ermessen des behandelnden Arztes.