

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 (relapsing multiple sclerosis = RMS) 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 (primary progressive multiple sclerosis = PPMS), 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. schwerwiegender infusionsbedingter Reaktionen (Infusion-Related Reactions = IRRs), einzuleiten und zu überwachen.

Prämedikation gegen infusionsbedingte Reaktionen

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 sollte 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 sollte eingehalten werden (siehe Tabelle 1).

Besondere Patientengruppen

Erwachsene über 55 Jahre und ältere Patienten

Den begrenzten verfügbaren Daten zufolge (siehe Abschnitt 5.1 und Abschnitt 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

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 infusionsbedingte Reaktion (IRR) aufgetreten ist, können Folgedosen über eine kürzere Infusionszeit (2 Stunden) gegeben werden (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

	Infusion 2 (2 Wochen später)	300 mg in 250 ml	<p>kann in Schritten von 30 ml/Stunde alle 30 Minuten bis auf einen Höchstwert von 180 ml/Stunde gesteigert werden</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Infusionsdauer sollte jeweils ca. 2,5 Stunden betragen
<p>Folgedosen (600 mg) Einmalinfusion einmal alle 6 Monate</p>	<p>Option 1</p> <p>Infusion über eine Dauer von ca. 3,5 Stunden</p>	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 sollte jeweils ca. 3,5 Stunden betragen
	ODER		
	<p>Option 2</p> <p>Infusion über eine Dauer von ca. 2 Stunden</p>	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

			<p>die nächsten 30 Minuten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhen Sie die Infusionsgeschwindigkeit auf 300 ml/Stunde über die verbleibenden 60 Minuten • Die Infusionsdauer sollte jeweils ca. 2 Stunden betragen
--	--	--	---

Die Lösungen zur intravenösen Infusion werden durch Verdünnung des Konzentrates in einem Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid Injektionslösung 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 (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, sind der Handelsname und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig zu dokumentieren.

Infusionsbedingte Reaktionen (IRRs)

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, Hautausschlag, Urtikaria, Erythem, Rachenreizung, oropharyngeale Schmerzen, Dyspnoe, Pharynx- oder Larynxödeme, Flush, Hypotonie, Pyrexie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, 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 sind gegebenenfalls nur schwer von denen einer IRR zu unterscheiden. Besteht während einer Infusion der Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion, ist die Infusion unverzüglich abzubrechen und endgültig abzusetzen (siehe unter „Überempfindlichkeitsreaktionen“).

Nach der Infusion

Die Patienten sind nach Beendigung der Infusion für mindestens eine Stunde auf jegliche IRR-Symptome hin zu beobachten.

Ärzte sollen Patienten darauf hinweisen, dass auch in den 24 Stunden nach einer Infusion noch eine IRR auftreten kann.

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Eine Überempfindlichkeitsreaktion kann während jeder Infusion auftreten, obgleich eine solche Reaktion typischerweise nicht während der ersten Infusion auftritt. Treten bei den nachfolgenden Infusionen 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 bekannt ist, dürfen nicht behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Infektion

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

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

Der Gesamtanteil an Patienten, bei denen eine schwerwiegende Infektion 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 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 Neuaufreten 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), confirmatorischer 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 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. 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.

In der kontrollierten Phase der klinischen Studien war die Inzidenz von Nicht-Melanom-Hautkrebs niedrig und zwischen den Behandlungsgruppen ausgewogen. Zwischen dem 3. und 4. Behandlungsjahr wurde eine Zunahme der Inzidenz aufgrund des Auftretens von Basalzellkarzinomen beobachtet, die in den nachfolgenden Behandlungsjahren nicht mehr beobachtet wurde. Die Inzidenz blieb innerhalb der für eine MS-Population zu erwartenden Hintergrundrate.

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. Kortikosteroid-Dauermedikation, Gabe nicht-biologischer und biologischer krankheitsmodifizierender Antirheumatika [*Disease-modifying Antirheumatic Drugs* = DMARDs], Mycophenolatmofetil, Cyclophosphamid, Azathioprin) zu einem Anstieg schwerwiegender Infektionen, 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 schwerwiegende Infektionen einhergehen: höhere Dosierungen von Ocrelizumab als für die Therapie der MS empfohlen, andere Begleiterkrankungen und Langzeitanwendung von Immunsuppressiva/Kortikosteroiden.

Mit Ausnahme von Kortikosteroiden zur symptomatischen Behandlung von Schüben wird die gleichzeitige Gabe von Immunsuppressiva und Ocrelizumab nicht empfohlen. Es ist weitgehend unbekannt, ob die begleitende Anwendung von Kortikosteroiden 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 Kortikosteroiden zur Schubbehandlung nicht mit einem erhöhten Risiko schwerwiegender Infektionen verbunden.

Bei Aufnahme einer Ocrelizumab Behandlung nach immunsuppressiver Therapie oder bei Beginn einer immunsuppressiven Therapie nach einer Behandlung mit Ocrelizumab sollte 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 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, sollte 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 Kortikosteroiden 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 12 Monate nach der letzten Infusion 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.

Tierexperimentelle Studien (embryo-fetale Toxizität) deuten auf keine teratogenen Effekte hin. Eine B-Zell-Depletion *in utero* wurde jedoch festgestellt. 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 nicht bekannt, ob Ocrelizumab oder dessen Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Verfügbare pharmakodynamische und toxikologische Daten von Tieren haben ein Übergehen von Ocrelizumab in die Muttermilch gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für Neugeborene und Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Frauen sind darauf hinzuweisen, während der Therapie nicht zu stillen.

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 keine oder zu vernachlässigende Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die wichtigsten und am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren 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).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 unten werden die Nebenwirkungen aufgelistet, die in 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 ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$), 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, Influenza	Sinusitis, Bronchitis, oraler Herpes, Gastroenteritis, Infektion der Atemwege, virale Infektion, Herpes zoster, Konjunktivitis, Zellulitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Neutropenie	Spätes Auftreten einer Neutropenie 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	Infusionsbedingte Reaktionen ¹		

¹ Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.

² Nach der Markteinführung beobachtet - Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

Im Rahmen der RMS- und PPMS-Studien zählten zu den Symptomen, die mit IRRs in Verbindung gebracht wurden, unter anderem: Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria, Erythem, Flush, Hypotonie, Pyrexie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, 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.

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 schwerwiegende Infektionen 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 schwerwiegende Infektionen auf. Alle Patienten wurden während der offenen Phase sowohl in den RMS- als auch in den PPMS-Studien auf Ocrelizumab umgestellt. Eine Zunahme der Rate schwerwiegender Infektionen wurde bei RMS zwischen dem 2. und dem 3. Behandlungsjahr, aber nicht in den darauf folgenden Jahren beobachtet. Bei PPMS wurde keine Zunahme beobachtet.

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 klinischen Studien zu einer Verminderung der Gesamt-Immunglobuline, die vorrangig auf eine Reduktion des IgM-Spiegels zurückzuführen war. Daten aus klinischen Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen erniedrigten IgG-Spiegeln (weniger zwischen erniedrigten IgM- oder IgA-Spiegeln) und schwerwiegenden Infektionen.

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 Zellverminderungen, 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 schwerwiegender Infektionen beobachtet. Für abschließende Schlussfolgerungen war die Anzahl der schwerwiegenden Infektionen 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 $1\,500\text{ Zellen/mm}^3$) und 2 (zwischen $1\,000$ und $1\,500\text{ Zellen/mm}^3$). In der Ocrelizumab-Gruppe hatte ca. 1 % der Patienten eine Grad-3- oder -4-Neutropenie. Ein Patient mit Grad-3-Neutropenie (zwischen 500 und $1\,000\text{ Zellen/mm}^3$) und ein Patient mit Grad-4-Neutropenie ($< 500\text{ Zellen/mm}^3$) 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 $2\,000\text{ mg}$ 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 intravenöse Dosis von Ocrelizumab sind. Die höchste Dosis, die bisher bei MS-Patienten untersucht wurde, war $2\,000\text{ mg}$, gegeben als zwei getrennte intravenöse Infusionen von $1\,000\text{ mg}$ im Abstand von 2 Wochen (Dosisfindungsstudie der Phase II bei RRMS). 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, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA36.

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 (Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis = ADCP), Antikörper-abhängiger zellulärer Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity = ADCC), komplementabhängiger Zytotoxizität (Complement-Dependent Cytotoxicity = CDC) 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 (*disease-modifying therapy*, DMT) 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)	
	Ocrelizuma b 600 mg (n = 410)	IFN 44 Mikro- gramm (n = 411)	Ocrelizum ab 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	9,8 % Ocrelizumab vs. 15,2 % IFN			
Risikoreduktion (gepoolte Analyse ¹)	40 % (p = 0,0006) ⁷			
Risikoreduktion (einzelne Studien ²)	43 % (p = 0,0139) ⁷		37 % (p = 0,0169) ⁷	
Anteil an Patienten mit 24-wöchiger bestätigter Behinderungsprogression ³	7,6 % Ocrelizumab vs. 12,0 % IFN			
Risikoreduktion (gepoolte Analyse ¹)	40 % (p = 0,0025) ⁷			
Risikoreduktion (einzelne Studien ²)	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	20,7 % Ocrelizumab vs. 15,6 % IFN			
Relativer Anstieg (gepoolte Analyse ¹)	33 % (p = 0,0194)			
Relativer Anstieg (einzelne Studien ²)	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 %
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

Endpunkte	Studie 1: WA21092 (OPERA I)		Studie 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrelizuma b 600 mg (n = 410)	IFN 44 Mikro- gramm (n = 411)	Ocrelizum ab 600 mg (n = 417)	IFN 44 Mikro- gramm (n = 418)
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.

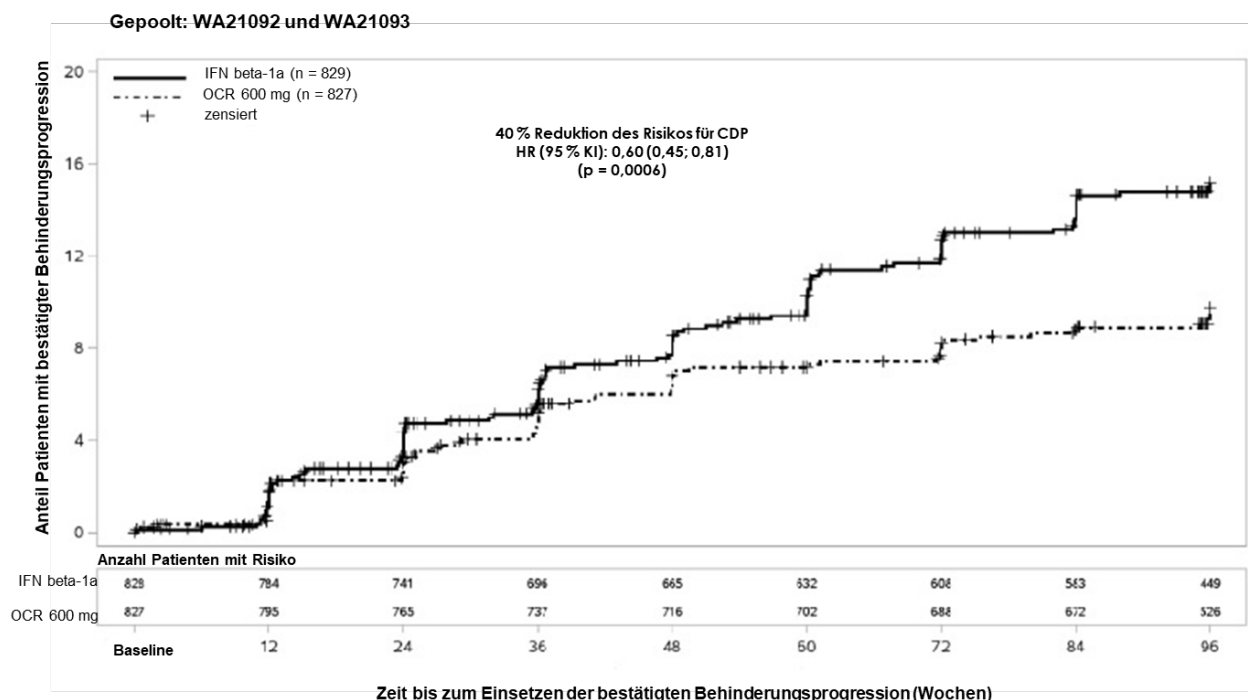
⁵ NEDA definiert als: keine Anzeichen von Krankheitsaktivität gemessen anhand von im Prüfplan definierten Schüben, der 12-wöchigen CDP und jeglicher MRT-Aktivität (Gd-aufnehmende T1-Läsionen oder neu aufgetretene oder sich vergrößernde T2-Läsionen) während der gesamten 96-wöchigen Behandlung. Exploratives 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 sollte bei allen Patienten mittels MRT erfolgen. Patienten über 55 Jahre wurden nicht in klinischen Studien untersucht. Das Studiendesign und die Ausgangscharakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 5 dargestellt.

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

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

Tabelle 5: Studiendesign, demographische und Ausgangscharakteristika der Studie WA25046

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

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

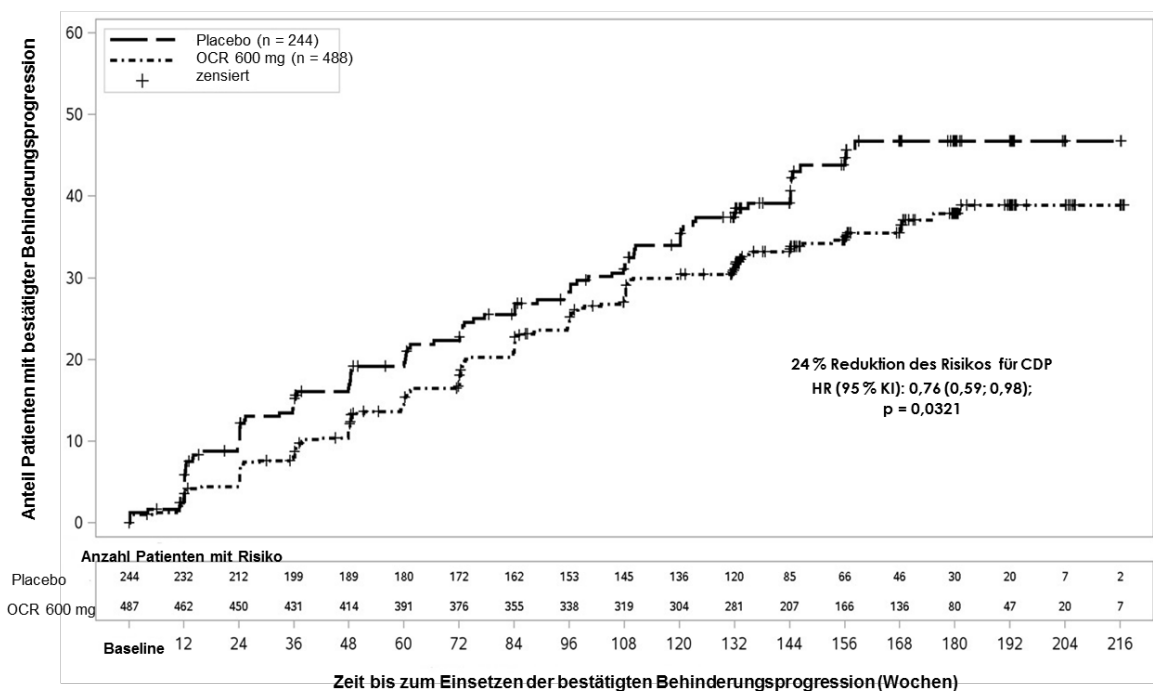
Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Ocrelizumab im Vergleich zu Placebo die Krankheitsprogression signifikant verzögert und die Abnahme der Gehgeschwindigkeit verringert.

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

	Studie 3	
	WA25046 (Oratorio)	
Endpunkte	Ocrelizumab 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
Klinische Endpunkte		
Primärer Wirksamkeitsendpunkt 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-hyperintenser Läsionen vom Studienbeginn bis Woche 120	-3,4	7,4
	(p < 0,0001)	
Prozentuale Veränderung des Hirnvolumens von Woche 24 bis Woche 120	-0,902	-1,093
Relative Reduktion des Hirnvolumenverlustes	17,5 % (p = 0,0206)	

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

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



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

Eine vordefinierte, nicht-gepowerte Subgruppenanalyse des primären Endpunktes deutet darauf hin, dass der Behandlungserfolg bei jüngeren Patienten oder bei Patienten mit Gd-aufnehmenden T1-Läsionen bei Studienbeginn größer ist als bei älteren Patienten 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, sollten 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 = ADA) hin getestet. 12 von 1 311 Patienten (~ 1 %), die mit Ocrelizumab behandelt wurden, wurden positiv auf therapiebedingte ADA getestet, und 2 von diesen 12 Patienten wurden positiv auf neutralisierende Antikörper getestet. Die Auswirkung der therapiebedingten ADA auf die Sicherheit und Wirksamkeit kann aufgrund der niedrigen Inzidenz der mit Ocrelizumab im Zusammenhang stehenden ADA 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 bei einer oder mehreren Teilgruppen der pädiatrischen Population 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. Eine andere Art der Anwendung wurde in Studien nicht untersucht.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Spezielle Populationen

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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. Messbare Spiegel in der Muttermilch (ca. 0,2 % der Steady-State-Talspiegel) von Ocrelizumab wurden während der Laktationsperiode 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

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

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 sollte 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 sollten 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 %) Injektionslösung (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 sollte 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. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://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 des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
Vereinigte Staaten

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

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ocrevus 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Ocrelizumab

2. WIRKSTOFF(E)

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(EN) 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. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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(EN) 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

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. Zu weiteren Informationen siehe unten unter „Anwendung von Ocrevus zusammen mit anderen Arzneimitteln“.

Infusionsbedingte Reaktionen

- Infusionsbedingte Reaktionen sind die häufigsten Nebenwirkungen einer Behandlung mit Ocrevus.
- **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen eine infusionsbedingte Reaktion auftritt** (zu einer Auflistung infusionsbedingter Reaktionen siehe Abschnitt 4). Infusionsbedingte Reaktionen können während einer Infusion oder bis zu 24 Stunden danach auftreten.
- Um das Risiko einer infusionsbedingten Reaktion 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 Leukoenzephalopathie“ (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 sollten 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 sollten 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 stillen, 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 12 Monaten nach Ihrer letzten Ocrevus Infusion.

Stillzeit

Sie dürfen während einer Behandlung mit Ocrevus nicht stillen, da Ocrevus in die Muttermilch übergehen kann.

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 infusionsbedingte Reaktionen zu vermeiden oder zu verringern (siehe Abschnitte 2 und 4 zur Information über infusionsbedingte Reaktionen).

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. infusionsbedingte Reaktionen auftreten. Die Infusion kann im Falle einer infusionsbedingten Reaktion in Abhängigkeit von deren Schweregrad verlangsamt, vorübergehend unterbrochen oder endgültig abgebrochen werden (siehe Abschnitte 2 und 4 zur Information über infusionsbedingte Reaktionen).

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:

Infusionsbedingte Reaktionen

- Infusionsbedingte Reaktionen 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 infusionsbedingten Reaktion auftreten.**
Symptome können unter anderem umfassen:
 - Juckreiz
 - Hautausschlag
 - Quaddeln
 - Hautrötung
 - Rachenreizung oder Halsschmerzen
 - Kurzatmigkeit
 - Anschwellen des Rachens
 - anfallartig auftretende Hautrötung
 - niedriger Blutdruck
 - Fieber
 - Müdigkeit
 - Kopfschmerzen
 - Schwindel
 - Übelkeit
 - beschleunigter Herzschlag.
- Tritt bei Ihnen eine infusionsbedingte Reaktion 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 infusionsbedingte 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.

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 sollten 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
D-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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

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 a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind ausschließlich für das medizinische Fachpersonal bestimmt:

Zu weiteren 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

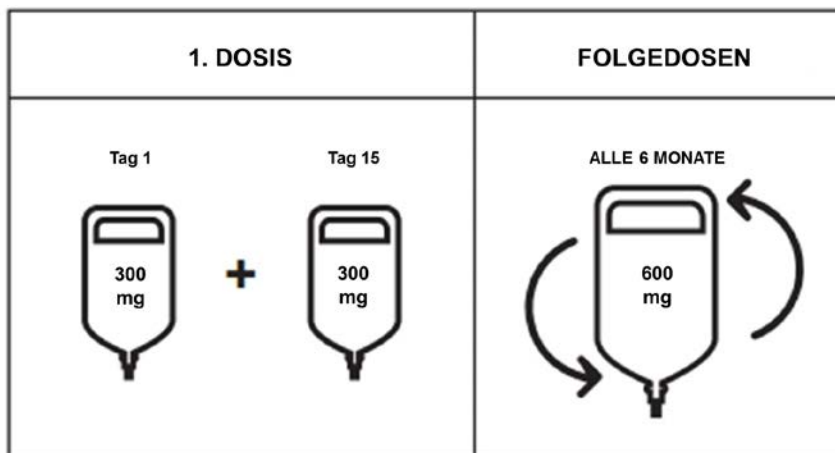
• Initialdosis

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 sollte 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 infusionsbedingter Reaktionen (Infusion-Related Reactions = IRRs), Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder anaphylaktischer Reaktionen, einzuleiten und zu überwachen.
- Prämedikation infusionsbedingter Reaktionen
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 InfusionZusätzlich 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 isotonomischer Natriumchlorid (9 mg/ml, 0,9 %) Injektionslösung (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 sollte 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 sollte 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 sollte 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 sind gegebenenfalls nur schwer von denen einer IRR zu unterscheiden. Besteht während einer Infusion der Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion, ist die Infusion unverzüglich abzubrechen 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 sollte 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 sollten 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.