



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

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 rekombinanter humanisierter monoklonaler Anti-CD20-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 mit Ocrevus 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 Ocrevus Infusion erfolgen (siehe „Infusionsbedingte Reaktionen“ in Abschnitt 4.4 zu

weiteren Maßnahmen zur Reduktion von IRRs):

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

Zusätzlich kann auch eine Vorbehandlung mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol) ca. 30–60 Minuten vor jeder Ocrevus 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 (Tabelle 1).

Folgedosen

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

Wenn bei den Patienten während der vorangegangenen Infusionen von Ocrevus keine schwere infusionsbedingte Reaktion (IRR) aufgetreten ist, können Folgedosen über eine kürzere Infusionszeit (2 Stunden) gegeben werden (Tabelle 1, Option 2).

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

Dosisanpassungen im Falle von IRRs

Beim Auftreten von IRRs während einer Infusion sind die nachfolgenden Anpassungen vorzunehmen. Zusätzliche Informationen zu IRRs befinden sich in Abschnitt 4.4.

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. Ocrevus 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 von Ocrevus wird nicht empfohlen.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn eine Ocrevus 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 Ocrevus 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 Ocrevus 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. Ocrevus 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 Ocrevus 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. Ocrevus 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 Ocrevus bei Kindern und Jugendlichen im Alter von

Tabelle 1: Dosierungs- und Anwendungsschema von Ocrevus

		Infusionsmenge Ocrevus	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

0 bis 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nach der Verdünnung ist Ocrevus als intravenöse Infusion über einen hierfür geeigneten Zugang zu verabreichen. Ocrevus Infusionen dürfen nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektionen angewendet werden.

Ocrevus Lösungen zur intravenösen Infusion werden durch Verdünnung des Arzneimittels in einem Infusionsbeutel mit 0,9% Natriumchloridlösung zu einer finalen 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 Handels-

name und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig zu dokumentieren.

Infusionsbedingte Reaktionen (IRRs)

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

Symptome von IRRs können während jeder 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: kann während den Ocrevus 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 & 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:

- Patienten, die mit Ocrevus behandelt werden, 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 Dosierung bei Patienten, die IRR-Symptome zeigen, 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 Ocrevus 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 Ocrevus 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 Ocrevus 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)

Das Risiko einer PML kann nicht ausgeschlossen werden. Fälle von PML im Rahmen einer John Cunningham(JC)-Virus-Infektion wurden bei Patienten, die mit anti-CD20-Antikörpern und anderen MS-Therapien behandelt wurden, beobachtet und waren mit bestimmten Risikofaktoren (z. B. Patientenpopulation, Polytherapie mit Immunsuppressiva) assoziiert.

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

Besteht der Verdacht auf eine PML, muss die Anwendung von Ocrevus unterbrochen werden. Eine weitergehende Abklärung mittels vorzugsweise kontrast-verstärkter Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung (und Vergleich mit der MRT-Aufnahme, die vor der Behandlung erstellt wurde), konfirmatorischer Liquoruntersuchung auf John Cunningham (JC)-Virus-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 mit Ocrevus 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 Ocrevus behandelt werden. 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 berichtet. Obwohl einige Fälle dem Schweregrad 3 oder 4 entsprachen, handelte es sich bei der Mehrzahl der Fälle um Grad 1 oder 2. Fälle von spät auftretender Neutropenie wurden mindestens 4 Wochen nach der letzten Infusion von Ocrevus gemeldet. Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Infektion wird die Bestimmung der neutrophilen Granulozyten im Blut empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

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 jedoch innerhalb der für eine MS-Population erwarteten Hintergrundrate. 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 mit bekannter aktiver maligner Erkrankung dürfen nicht mit Ocrevus behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Patienten sollen das Standard-Brustkrebs-Screening entsprechend der lokalen Leitlinien befolgen. Zu Patientenpopulationen, die nicht untersucht wurden, siehe Abschnitt 4.2.

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

Immunisierung

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen nach einer Therapie mit Ocrevus wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen oder Lebendimpfstoffen wird während einer Behandlung mit Ocrevus 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 Ocrevus behandelte Patienten mit einem inaktivierten saisonalen Influenza-Impfstoff zu impfen.

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

Zu weiteren Informationen zur Immunisierung siehe Abschnitte 4.5 und 5.1.

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 Ocrevus 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 formalen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt, da keine Arzneimittelwechselwirkungen, 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 Ocrevus wurde nicht untersucht.

Es liegen Daten zu den Auswirkungen von Tetanustoxoid, 23-valentem Pneumokok-

ken-Polysaccharid, Keyhole-Limpet-Hämocyanin-Neoantigen und saisonalen Influenza-Impfstoffen bei mit Ocrevus behandelten Patienten vor. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Nach einer Behandlung mit Ocrevus 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 Ocrevus nicht empfohlen.

Zu Informationen zur Anwendung von Immunsuppressiva vor, während oder nach der Behandlung mit Ocrevus siehe Abschnitt 4.4, „Behandlung von schwer immunsupprimierten Patienten“.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ocrevus und für 12 Monate nach der letzten Infusion von Ocrevus eine Empfängnisverhütung anwenden (siehe unten und Abschnitt 5.1 und 5.2).

Schwangerschaft

Ocrevus ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-G1-Subklasse. Von Immunglobulinen ist bekannt, dass sie die Plazentaschranke passieren können.

Es gibt eine begrenzte Menge an Daten zur Anwendung von Ocrevus bei schwangeren Frauen. Bei Neugeborenen und Säuglingen, die im Mutterleib Ocrevus 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 festgestellt. Eine Reproduktionstoxizität wurde in prä- und postnatalen Entwicklungsstudien beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Ocrevus 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 (zu Einzelheiten siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für Neugeborene und Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Frauen sind darauf hinzuweisen, während der Therapie mit Ocrevus 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 und Infektionen. Zu weiteren Einzelheiten siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8 (Unterabschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Gesamtsicherheitsprofil von Ocrevus bei Multipler Sklerose basiert auf Patientendaten aus pivotalen klinischen Studien zu MS (RMS und PPMS).

Tabelle 2 fasst die Nebenwirkungen zusammen, die in Zusammenhang mit der Anwendung von Ocrevus bei 1.311 Patienten (entsprechend 3.054 Patientenjahre) während den kontrollierten Behandlungsphasen klinischer Studien zur MS berichtet wurden.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 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.

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 IRRs die häufigste Nebenwirkung bei Patienten, die mit Ocrevus behandelt wurden. Die Gesamtinzidenz betrug 34,3% im Vergleich zu 9,9% in der Interferon beta-1a-Gruppe (Placebo-Infusion). Die IRR-



Tabelle 2: Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Ocrevus (bei RMS oder PPMS) berichtet wurden

MedDRA Systemorganklasse (SOC)	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt ²
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 der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Katarrh	
Untersuchungen	Immunglobulin M im Blut erniedrigt	Immunglobulin G im Blut erniedrigt	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Neutropenie	Spätes Auftreten einer Neutropenie
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Infusionsbedingte Reaktionen ¹		

¹ Symptome, die als IRRs innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion berichtet wurden, sind im Abschnitt „Infusionsbedingte Reaktionen“ aufgelistet.

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

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 Ocrevus behandelten Patienten entwickelten leichte bzw. mittelschwere IRRs; 2,4 % entwickelten schwere IRRs und 0,1 % entwickelten lebensbedrohliche IRRs. Siehe Abschnitt 4.4.

In der placebokontrollierten klinischen Studie zu PPMS waren IRRs die häufigste Nebenwirkung bei Patienten, die mit Ocrevus behandelt wurden. 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 Ocrevus 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 Ocrevus 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 Pharmakodynamische Eigenschaften). 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 Ocrevus behandelten Patienten und bei 52,5 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten Infektionen auf. Bei 1,3 % der mit Ocrevus 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 Ocrevus behandelten Patienten und bei 69,9 % der Patienten, die Placebo erhielten, Infektionen auf. Bei 6,2 % der mit Ocrevus behandelten Patienten und bei 6,7 % der Patienten, die Placebo erhielten, traten schwerwiegende Infektionen auf. 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 Ocrevus 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 Ocrevus behandelten Patienten und 33,2 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten eine Infektion der oberen Atemwege. 7,5 % der mit Ocrevus 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 Ocrevus behandelten Patienten und 42,7 % der Patienten, die Placebo erhielten, eine Infektion der oberen Atemwege. 9,9 % der mit Ocrevus behandelten Patienten und 9,2 % der Patienten, die Placebo erhielten, entwickelten eine Infektion der unteren Atemwege.

Die Infektionen der Atemwege, die bei mit Ocrevus 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 Ocrevus 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 %). Die Infektionen waren überwiegend leicht bis mittelschwer und die Patienten erholten sich unter Behandlung mit Standardtherapien.

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

Abweichende Laborwerte

Immunglobuline

Die Behandlung mit Ocrevus 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 Ocrevus 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 Ocrevus 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 Ocrevus erhielten, war vom Schweregrad 1 (< LLN – 800 Zellen/mm³) und 2 (zwischen 500 und 800 Zellen/mm³). Ca. 1 % der Patienten der Ocrevus Gruppe hatte eine Grad-3-Lymphopenie (zwischen 200 und

500 Zellen/mm³). Kein Patient hatte eine Grad-4-Lymphopenie (< 200 Zellen/mm³).

Bei mit Ocrelizumab behandelten Patienten wurde während Phasen einer bestätigten Verminderung der Gesamtlymphozytenzahl eine erhöhte Rate 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 Ocrevus 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 Ocrevus 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 Ocrevus Gruppe eine Neutropenie vom Grad 2 oder höher als in der Placebogruppe (1,3 %). Ca. 1 % der Patienten in der Ocrevus 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 Ocrevus behandelten Patienten) und vom Schweregrad 1 (zwischen < LLN und 1.500 Zellen/mm³) und 2 (zwischen 1.000 und 1.500 Zellen/mm³). Ein Patient mit Grad-3-Neutropenie (zwischen 500 und 1.000 Zellen/mm³) und ein Patient mit Grad-4-Neutropenie (< 500 Zellen/mm³) benötigten eine spezifische Behandlung mit einem Granulozytenkolonie-stimulierenden Faktor und konnten nach dieser Episode die Therapie mit Ocrelizumab fortsetzen. Eine Neutropenie kann mehrere Monate nach der Anwendung von Ocrevus auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Andere

Ein Patient, der 2.000 mg Ocrevus erhalten hatte, verstarb an einem systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS) unbekannter Ätiologie nach einer Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung 12 Wochen nach der letzten Infusion. Eine anaphylaktoide Reaktion auf das MRT-Gadolinium-Kontrastmittel könnte zum SIRS beigetragen haben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel Paul-Ehrlich-Institut Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59 63225 Langen Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234 Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen begrenzte klinische Erfahrungen zu Dosierungen vor, die höher als die zugelassene intravenöse Dosis von Ocrevus sind. Die höchste Dosis, die bisher bei MS-Patienten untersucht wurde, war 2.000 mg, gegeben als zwei getrennte intravenöse Infusionen von 1.000 mg im Abstand von 2 Wochen (Dosisfindungsstudie der Phase II bei RRMS). Die Nebenwirkungen entsprachen dem Sicherheitsprofil von Ocrevus in den zulassungsrelevanten klinischen Studien.

Zu Informationen zum systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS), das bei einem mit 2.000 mg Ocrevus behandelten Patienten auftrat, siehe Abschnitt 4.8.

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: 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 Ocrevus 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 Ocrevus beeinträchtigt wird.

In den Phase-III-Studien wiesen bis zu 5 % der Patienten zwischen jeder Anwendung von Ocrevus 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 Ocrevus 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 MS

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ocrevus 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 Ocrevus 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 (Rebif) in einer Dosierung von 44 Mikrogramm als subkutane Injektion 3-mal pro Woche.

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

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

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



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: Ocrevus 600 mg Gruppe B: Interferon beta-1a, 44 Mikrogramm s.c. (IFN)			
Ausgangscharakteristika	Ocrevus 600 mg (n = 410)	IFN 44 Mikrogramm (n = 411)	Ocrevus 600 mg (n = 417)	IFN 44 Mikrogramm (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 Diagnosstellung (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 einem Arzneimittel gegen MS behandelt wurden.

bung. Die Analyse von Patientenpopulationen mit verschiedenen Ausgangswerten der Krankheitsaktivität, einschließlich aktiver und hochaktiver Erkrankung, zeigte, dass die Wirksamkeit von Ocrevus hinsichtlich der jährlichen Schubrate und der 12-wöchigen CDP mit der Gesamtpopulation übereinstimmte.

Primär progrediente MS

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ocrevus 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 ≤ 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 Studienbeginn 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 Ocrevus alle 6 Monate über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg als zwei getrennte Infusionen von 300 mg im Abstand von zwei Wochen. Die Infusionen wurden 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, Ocrevus nach der Initialdosis als Einmalinfusion von 600 mg anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Ocrevus im Vergleich zu Placebo die Krank-

heitsprogression signifikant verzögert und die Abnahme der Gehgeschwindigkeit verringert.

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]).

Substudie zu kürzerer Infusionsdauer

Die Sicherheit der kürzeren (2-stündigen) Infusion von Ocrevus 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. Die erste Dosis Ocrevus 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 Ocrevus, 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 Ocrevus 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 von Ocrevus 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 ver-

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

Endpunkte	Studie 1: WA21092 (OPERA I)		Studie 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrevus 600 mg (n = 410)	IFN 44 Mikrogramm (n = 411)	Ocrevus 600 mg (n = 417)	IFN 44 Mikrogramm (n = 418)
Klinische Endpunkte				
Jährliche Schubrate (ARR) (primärer Endpunkt)	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 % Ocrevus 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 % Ocrevus 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 % Ocrevus 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
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 Definiert als ein Anstieg von ≥ 1,0 Punkten im Expanded Disability Status Scale (EDSS) gegenüber dem Ausgangswert (für Patienten mit einem Ausgangswert ≤ 5,5) oder von ≥ 0,5 Punkten gegenüber dem Ausgangswert (für Patienten mit einem Ausgangswert > 5,5), Kaplan-Meier-Schätzer in Woche 96

⁴ Definiert als Rückgang von ≥ 1,0 Punkten in der EDSS-Skala gegenüber dem Ausgangswert (für Patienten mit einem Ausgangswert ≥ 2 und ≤ 5,5) oder von ≥ 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 bestätigten Behinderungsprogression (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

schiedenen 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 Ocrevus 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 Ocrevus 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.

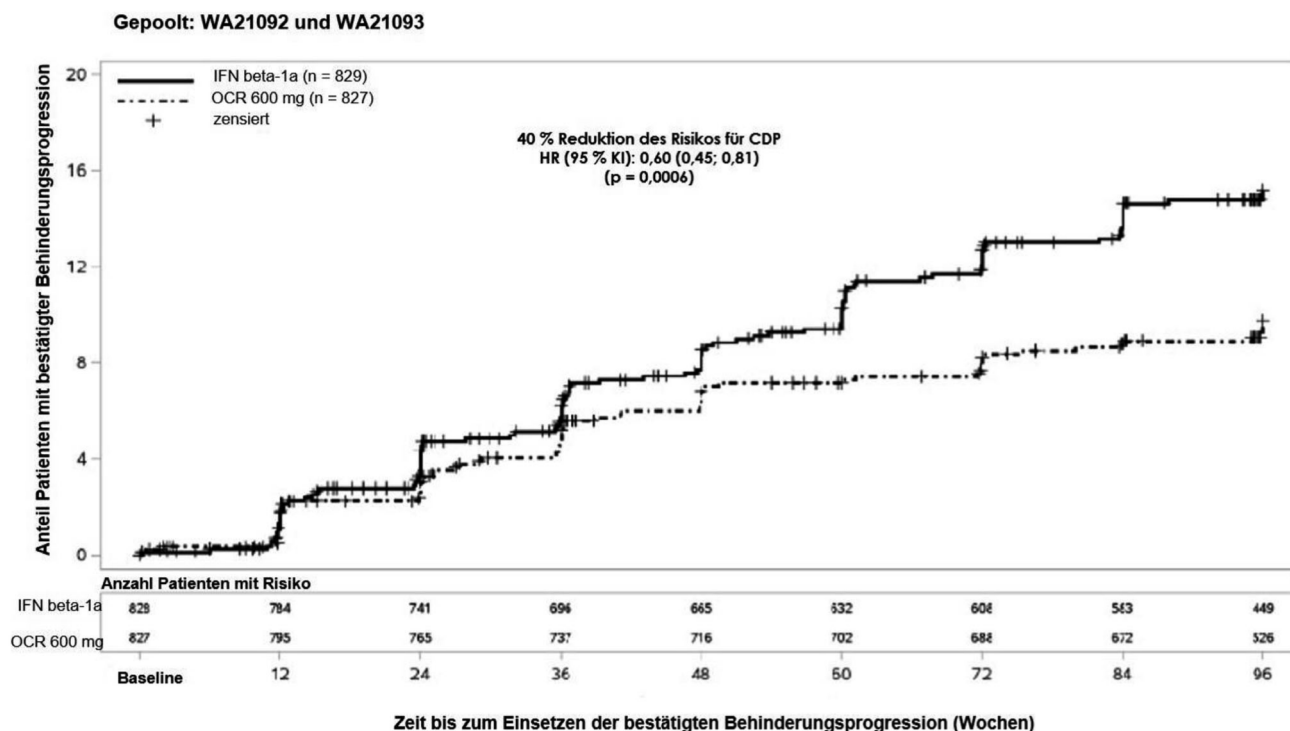
Kinder und Jugendliche

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

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

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 (Mindestens 120 Wochen und 253 CDP-Ereignisse) (Mediane Nachbeobachtungszeit: Ocrevus 3,0 Jahre, Placebo 2,8 Jahre)	
Krankheitsgeschichte bei der Voruntersuchung	Alter 18–55 Jahre, EDSS von 3,0 bis 6,5	
Behandlungsgruppen	Gruppe A: Ocrevus 600 mg Gruppe B: Placebo, Randomisierung 2:1	
Ausgangscharakteristika	Ocrevus 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

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

Ocrevus 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 Ocrevus wurde nicht direkt untersucht, da Antikörper durch Abbau in Peptide und Aminosäuren vorwie-

gend 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.

Pharmakokinetik in speziellen 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 Ocrevus 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 Pharmakoki-

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

Endpunkte	Studie 3	
	WA25046 (Oratorio)	
	Ocrevus 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.

netik beobachtet. Für Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Informationen zur Pharmakokinetik vor.

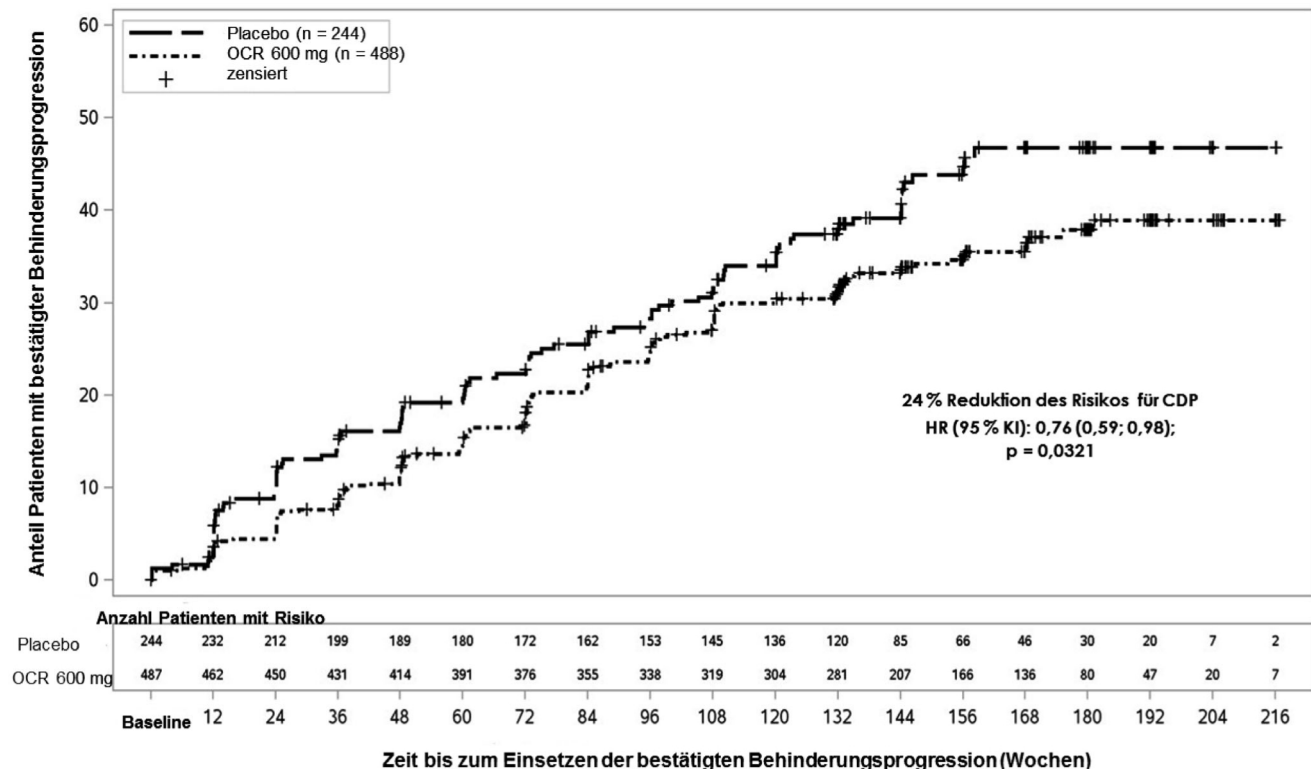
5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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



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



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

6.2 Inkompatibilitäten

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

Benutzen Sie zur Verdünnung von Ocrevus keine anderen Verdünnungsmittel, außer jenen, die in Abschnitt 6.6 aufgeführt sind, da ihre Anwendung nicht untersucht wurde.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

24 Monate

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 aus Glas. 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

Ocrevus soll von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Durchstechflasche nicht schütteln.

Das Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Wenden Sie die Lösung nicht an, wenn sie verfärbt ist oder einzelne Fremdpartikel enthält (zur Beschreibung des Aussehens der Lösung siehe Abschnitt 3).

Ocrevus muss vor der Anwendung verdünnt werden. Lösungen von Ocrevus zur intravenösen Anwendung sind durch Verdünnung des Arzneimittels in einem Infusionsbeutel mit isotonischer 0,9%iger Natriumchloridlösung (300 mg/250 ml oder 600 mg/500 ml) zu einer endgültigen Arzneimittelkonzentration 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

Beseitigung nicht verwendeter/abgelieferter Arzneimittel

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

10. STAND DER INFORMATION

März 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

1 Durchstechflasche
2 Durchstechflaschen

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

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

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt