



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ocrevus® 920 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 920 mg Ocrelizumab in 23 ml (40 mg/ml).

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare bis leicht opalisierende, farblose bis schwach braune Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (*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 einzuleiten und zu überwachen. Die erste Anwendung soll unter klinischer Beobachtung mit geeigneter medizinischer Betreuung erfolgen, um schwere Reaktionen wie schwere Injektionsreaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder anaphylaktische Reaktionen zu beherrschen (siehe Abschnitt 4.4).

Prämedikation gegen injektionsbedingte Reaktionen

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

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

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 920 mg alle 6 Monate.

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

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

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

Lebensbedrohliche IRs

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

Schwere IRs

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

Verspätete oder versäumte Dosen

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

Besondere Patientengruppen

Erwachsene über 55 Jahre

Den begrenzten verfügbaren Daten zur intravenösen Anwendung von Ocrelizumab zufolge (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2) ist bei Patienten über 55 Jahre keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten, die an den laufenden klinischen Studien teilnehmen, erhalten auch nach Vollendung des 55. Lebensjahres weiterhin intravenös 600 mg Ocrelizumab alle 6 Monate. Die Anwendung von subkutan verabreichtem Ocrelizumab wurde bei Patienten im Alter von über 65 Jahren nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Char-

genbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Injektionsbedingte Reaktionen (IRs)

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

Kurz vor der Injektion müssen die Patienten eine Prämedikation erhalten, um das Risiko von IRs zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sollen nach der Initialdosis des Arzneimittels mindestens eine Stunde lang auf Symptome einer schweren IR überwacht werden. Bei der Initialdosis des Arzneimittels müssen geeignete Mittel zur Behandlung von schweren IRs, Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder anaphylaktischen Reaktionen bereitstehen. Für die Folgedosen liegt die Notwendigkeit einer Überwachung nach der Injektion im Ermessen des behandelnden Arztes. Falls IRs auftreten, können sie symptomatisch behandelt werden.

Wenn Anzeichen einer lebensbedrohlichen IR auftreten, muss die Injektion unverzüglich abgebrochen und der Patient entsprechend behandelt werden. Die Behandlung mit Ocrelizumab muss bei diesen Patienten endgültig abgesetzt werden. Tritt bei einem Patienten eine schwere IR auf, ist die Injektion unverzüglich zu unterbrechen und der Patient symptomatisch zu behandeln. Die Injektion solle erst abgeschlossen werden, wenn alle Symptome abgeklungen sind.

Intravenös verabreichtes Ocrelizumab kann zu Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRRs) führen, was ebenfalls mit der Freisetzung von Zytokinen und/oder anderen chemischen Mediatoren zusammenhängen kann. IRRs können sich als Pruritus, Ausschlag, Urtikaria, Erythem, Rachenreizung, oropharyngeale Schmerzen, Dyspnoe, Pharynx- oder Larynxödeme, Flush, Hypotonie, Pyrexie, Ermüdung (Fatigue), Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Übelkeit, Tachykardie und anaphylaktische Reaktionen äußern. Bei der Anwendung von intravenös verabreichtem Ocrelizumab wurden schwerwiegende Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRRs) berichtet, von denen einige einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten.

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

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

Infektion

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

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

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

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

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

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

Ärzte sollen aufmerksam auf frühe Anzeichen und Symptome einer PML achten, die unter Umständen schwer von Symptomen der MS-Erkrankung zu unterscheiden sind, da sie sich sowohl durch das 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 kontrastverstärkter Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung (und Vergleich mit der MRT-Aufnahme, die vor der Behandlung erstellt wurde), konfirmatorischer Liquoruntersuchung auf JCV-Desoxyribonukleinsäure (DNA) und wiederholter neurologischer Kontrolluntersuchungen, ist in Erwägung zu ziehen. Wird eine PML bestätigt, muss die Behandlung endgültig abgesetzt werden.

Hepatitis-B-Reaktivierung

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

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

Späte Neutropenie

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

Malignome

In klinischen Studien wurde bei Patienten, die mit intravenös verabreichtem Ocrelizumab behandelt wurden, eine erhöhte Anzahl maligner Erkrankungen (einschließlich Mammakarzinom) beobachtet, verglichen mit den Kontrollgruppen. Die Inzidenz lag innerhalb der für eine MS-Population erwarteten Hintergrundrate. 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 abzu-

wägen. Patienten sollen das Standard-Brustkrebs-Screening entsprechend der lokalen Leitlinien befolgen.

In der kontrollierten Phase der klinischen Studien zur intravenösen Anwendung von Ocrelizumab 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 zu intravenös verabreichtem 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 soll das Potenzial für sich überlappende pharmakodynamische Wirkungen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1). Bei der Verordnung von Ocrelizumab ist Vorsicht geboten und die Pharmakodynamik anderer krankheitsmodifizierender MS-Therapien zu berücksichtigen.

Immunisierung

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebend-

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

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

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

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

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

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

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

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Immunisierung

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

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

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

Immunsuppressiva

Mit Ausnahme von 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 verabreichten Dosis von Ocrelizumab eine Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

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

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

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

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

Stillzeit

Es ist 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, die Ocrelizumab ausgesetzt waren, lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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).

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 unten werden die Nebenwirkungen aufgelistet, die in klinischen Studien mit intravenös verabreichtem Ocrelizumab und im Spontanmeldesystem berichtet wurden. Die Nebenwirkungen werden nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien angegeben. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ 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.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Injektionsbedingte Reaktionen

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

In der Studie OCARINA II erhielten 118 (Ocrelizumab-naive) Patienten die erste Injektion des Arzneimittels. Die häufigsten Symptome, die als systemische IRs und lokale IRs angegeben wurden, umfassten: Kopfschmerzen (2,5 %), Übelkeit (1,7 %), Erythem an der Injektionsstelle (29,7 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (14,4 %), Schwellung an der Injektionsstelle (8,5 %) und Juckreiz an der Injektionsstelle (6,8 %). Die IRs traten bei

Tabelle 1: 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 ³
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Katarrh	
Untersuchungen	Immunglobulin M im Blut erniedrigt	Immunglobulin G im Blut erniedrigt	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ¹ , injektionsbedingte Reaktionen ^{2,3}		

¹ Nur im gepoolten Datensatz von intravenös verabreichtem Ocrelizumab beobachtet.

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

³ Nach der Markteinführung beobachtet.

48,3 % dieser Patienten nach der ersten Injektion auf. Von den 118 Patienten hatten 11,0 % bzw. 45,8 % mindestens eine systemische IR bzw. lokale IR. Bei den Patienten mit IR traten bei der Mehrzahl der Patienten (82,5 %) die IR innerhalb von 24 Stunden nach dem Ende der Injektion und nicht während der Injektion auf. Alle IRs waren nicht schwerwiegend und von leichtem (71,9 %) oder mittlerem (28,1 %) Schweregrad. Die mediane Dauer der IRs betrug 3 Tage für systemische IRs und 4 Tage für lokale IRs. Alle Patienten erholten sich von den IRs, wobei 26,3 % dieser Patienten eine symptomatische Behandlung benötigten.

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

Die Anwendung von intravenös verabreichtem Ocrelizumab ist mit Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRRs) verbunden, was ebenfalls mit der Freisetzung von Zytokinen und/oder anderen chemischen Mediatoren zusammenhängen kann. IRRs können sich in Form von Pruritus, Ausschlag,

Urtikaria, Erythem, Rachenreizung, oropharyngealen Schmerzen, Dyspnoe, pharyngealem und laryngealem Ödem, Flush, Hypotonie, Pyrexie, Ermüdung (Fatigue), Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Übelkeit, Tachykardie und Anaphylaxie äußern. Bei der Anwendung von intravenös verabreichtem Ocrelizumab wurden schwerwiegende IRRs berichtet, von denen einige einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten.

Infektionen

In den aktiv kontrollierten Studien zu RMS traten bei 58,5 % der intravenös mit Ocrelizumab behandelten Patienten und bei 52,5 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten Infektionen auf. Bei 1,3 % der intravenös mit Ocrelizumab behandelten Patienten und bei 2,9 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten traten schwerwiegende Infektionen auf. In der placebokontrollierten Studie zu PPMS traten bei 72,2 % der intravenös mit Ocrelizumab behandelten Patienten und bei 69,9 % der Patienten, die Placebo erhielten, Infektionen auf. Bei 6,2 % der intravenös mit Ocrelizumab behandelten Patienten und bei 6,7 % der Patienten, die Placebo erhielten, traten schwerwiegende Infektionen auf. Alle Patienten wurden während der offenen Phase sowohl in den RMS- als auch in den zulassungsrelevanten PPMS-Studien zu intravenös verabreichtem Ocrelizumab auf intravenös verabreichtes 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 intravenös mit Ocrelizumab behandelten Patienten höher als bei Patienten, die mit Interferon beta-1a oder Placebo behandelt wurden.

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

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

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

Herpes

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

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

Abweichende Laborwerte

Immunglobuline

Die Behandlung mit Ocrelizumab führte im Verlauf der kontrollierten Phase der klinischen Studien zu intravenös verabreichtem Ocrelizumab 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 intravenös mit Ocrelizumab behandelten Patienten und bei 32,6 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten eine Verminderung der Lymphozyten < LLN (*lower limit of normal*, LLN) beobachtet. Bei PPMS wurde bei 26,3 % der intravenös mit Ocrelizumab behandelten Patienten und bei 11,7 % der Patienten, die Placebo erhielten, eine Ver-

minderung der Lymphozyten < LLN beobachtet.

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

Bei intravenös mit Ocrelizumab behandelten Patienten wurde während Phasen einer bestätigten Verminderung der 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 intravenös mit Ocrelizumab behandelten Patienten und bei 40,9 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten beobachtet. In der placebokontrollierten klinischen Studie zu PPMS war der Anteil der intravenös mit Ocrelizumab behandelten Patienten, die eine Verminderung der neutrophilen Granulozyten aufwiesen, höher (12,9 %) als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (10,0 %). Hierbei entwickelte ein höherer Anteil von Patienten (4,3 %) in der Gruppe mit intravenöser Anwendung von Ocrelizumab eine Neutropenie vom Grad 2 oder höher als in der Placebogruppe (1,3 %). Ca. 1 % der Patienten in der Gruppe mit intravenöser Anwendung von Ocrelizumab entwickelte eine Grad-4-Neutropenie, gegenüber 0 % in der Placebogruppe.

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

Andere

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59

63225 Langen

Tel: +49 6103 77 0

Fax: +49 6103 77 1234

Website: www.pei.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

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

Auf welchen Wirkmechanismen der therapeutische Effekt von Ocrelizumab bei der MS beruht, ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird jedoch angenommen, dass die Reduktion der Anzahl und Funktion der CD20-exprimierenden B-Zellen, d. h. eine Immunmodulation, eine Rolle spielt. Nach der Bindung an die Zelloberfläche depletiert Ocrelizumab selektiv CD20-exprimierende B-Zellen mittels Antikörper-abhängiger zellulärer Phagozytose (*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.

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Subkutane Darreichungsform

OCARINA II

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

Insgesamt wurden 236 Patienten mit RMS oder PPMS (213 Patienten mit RMS, 23 Patienten mit PPMS) im Verhältnis 1:1 entweder in den Arm mit subkutaner Behandlung oder in den Arm mit intravenöser Behandlung randomisiert zugeteilt. Während der kontrollierten Phase (Tag 0 bis Woche 24) erhielten die Patienten entweder eine einzelne subkutane Injektion von 920 mg an Studientag 1 oder zwei intravenöse Infusionen

von 300 mg an den Studientagen 1 und 14. Nach der kontrollierten Phase hatten alle Patienten die Möglichkeit, weitere subkutane Injektionen von Ocrelizumab 920 mg in Woche 24 und 48 (Dosis 2 bzw. 3) zu erhalten. Die Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie innerhalb der letzten 24 Monate eine Behandlung mit Anti-CD20-Antikörpern einschließlich Ocrelizumab erhalten hatten.

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

Die Nichtunterlegenheit der Exposition gegenüber Ocrelizumab nach Anwendung von 920 mg subkutan verabreichtem Ocrelizumab im Vergleich zu 600 mg intravenös verabreichtem Ocrelizumab wurde anhand des primären pharmakokinetischen Endpunkts,

AUC bis Woche 12 (AUC_{W1-12}) nach der Injektion, nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2).

Intravenöse Darreichungsform

Schubförmige Formen der Multiplen Sklerose (RMS)

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

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

Siehe Tabelle 2

Tabelle 2: Studiendesign, demographische und Ausgangscharakteristika

	Studie 1		Studie 2	
Studienbezeichnung	WA21092 (OPERA I) (n = 821)		WA21093 (OPERA II) (n = 835)	
Studiendesign				
Studienpopulation	Patienten mit schubförmiger MS			
Krankheitsgeschichte bei der Voruntersuchung	Mindestens zwei Schübe innerhalb der letzten zwei Jahre oder ein Schub innerhalb des letzten Jahres; EDSS* zwischen 0 und 5,5 einschließlich			
Studiendauer	2 Jahre			
Behandlungsgruppen	Gruppe A: Ocrelizumab 600 mg Gruppe B: Interferon beta-1a, 44 Mikrogramm s. c. (IFN)			
Ausgangscharakteristika	Ocrelizumab 600 mg (n = 410)	IFN 44 Mikrogramm (n = 411)	Ocrelizumab 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 Diagnosestellung (Jahre)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
DMT-naïve Patienten (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Mittlere Anzahl der Schübe im letzten Jahr	1,31	1,33	1,32	1,34
Anteil an Patienten mit Gd-aufnehmenden T1-Läsionen	42,5	38,1	39,0	41,4
Mittlerer EDSS*	2,82	2,71	2,73	2,79

* Expanded Disability Status Scale

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



Wesentliche klinische und MRT-Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 3 und Abbildung 1 zusammengefasst.

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

Siehe Tabelle 3 und Abbildung 1

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

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

Primär progrediente Multiple Sklerose (PPMS)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ocrelizumab wurde ebenfalls in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie bei Patienten mit primär progredienter MS (Studie WA25046) untersucht. Die Patienten befanden sich gemäß der Haupteinschlusskriterien in einem frühen Krankheitsstadium, d. h. sie waren 18 bis einschließlich 55 Jahre alt, hatten zum Zeitpunkt des Screenings einen EDSS von 3,0 bis 6,5 und eine Dauer der Erkrankung seit dem Auftreten der ersten MS-Symptome von weniger als 10 Jahren (bei Patienten mit einem EDSS von $\leq 5,0$ beim Screening) oder von weniger als 15 Jahren (bei Patienten mit einem EDSS von $> 5,0$ beim Screening). Hinsichtlich der Krankheitsaktivität können entzündungstypische Merkmale, selbst bei progredienter MS, in der Bildgebung sichtbar sein (d. h. Gd-aufnehmende T1-Läsionen und/oder aktive [neue oder sich vergrößernde] T2-Läsionen). Der Nachweis einer Entzündungsaktivität soll bei allen Patienten mittels MRT erfolgen. Patienten über 55 Jahre wurden nicht in klinischen Studien untersucht. Das Studiendesign und die Ausgangscharakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 4 dargestellt.

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

Tabelle 3: Wesentliche klinische und MRT-Endpunkte der Studien WA21092 und WA21093 (RMS)

Endpunkte	Studie 1: WA21092 (OPERA I)		Studie 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrelizumab 600 mg (n = 410)	IFN 44 Mikrogramm (n = 411)	Ocrelizumab 600 mg (n = 417)	IFN 44 Mikrogramm (n = 418)
Klinische Endpunkte				
Jährliche Schubrate (ARR) (primärer Endpunkt) ⁸	0,156	0,292	0,155	0,290
Relative Reduktion	46 % ($p < 0,0001$)		47 % ($p < 0,0001$)	
Anteil der Patienten mit 12-wöchiger bestätigter Behinderungsprogression (Confirmed Disability Progression = CDP) ³	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
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 Prospektive 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).

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).

Siehe Tabelle 4

Die wesentlichen klinischen und MRT-Wirkksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 5 und Abbildung 2 dargestellt.

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

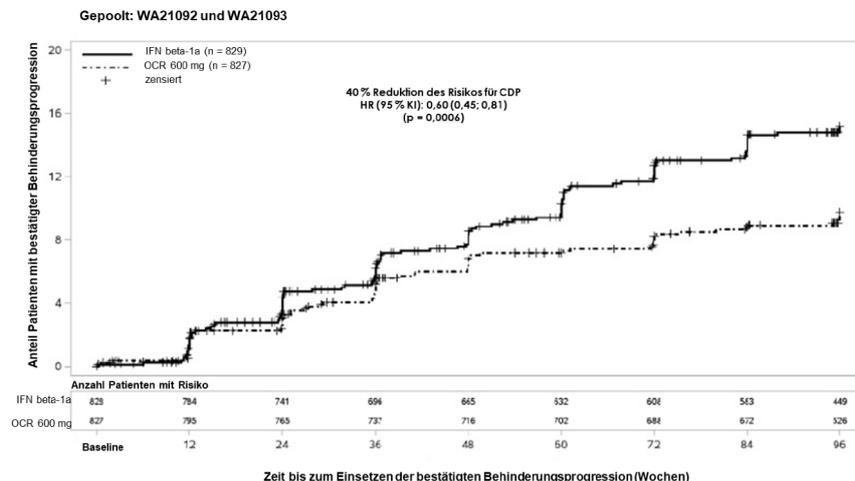
Siehe Tabelle 5 und Abbildung 2

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

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 4: Studiendesign, demographische und Ausgangscharakteristika der Studie WA25046

Studienbezeichnung	Studie WA25046 ORATORIO (n = 732)	
Studiendesign		
Studienpopulation	Patienten mit primär progredienter Form der MS	
Studiendauer	Ereignisgesteuert (<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

explorativer Natur waren und Daten nach Entblindung einschlossen, sollen die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

Immunogenität

Subkutane Darreichungsform

Sowohl in der Studie OCARINA I als auch in der Studie OCARINA II traten bei keinem Patienten therapiebedingte Anti-Drug-Antikörper (*anti drug antibodies*, ADAs) gegen Ocrelizumab auf. Die Patienten in OCARINA II wurden zu Studienbeginn und alle 6 Monate nach der Behandlung während der gesamten Studiendauer auf ADAs getestet. Transiente ADAs werden daher zwischen den untersuchten Zeitpunkten möglicherweise nicht nachgewiesen.

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

Intravenöse Darreichungsform

Patienten in den MS-Studien (WA21092, WA21093 und WA25046) wurden zu verschiedenen Zeitpunkten (bei Studienbeginn und alle 6 Monate nach der Anwendung während des gesamten Studienverlaufs) auf ADAs getestet. 12 von 1 311 Patienten (~ 1 %), die mit Ocrelizumab behandelt wurden, wurden positiv auf therapiebedingte ADAs getestet, und 2 von diesen

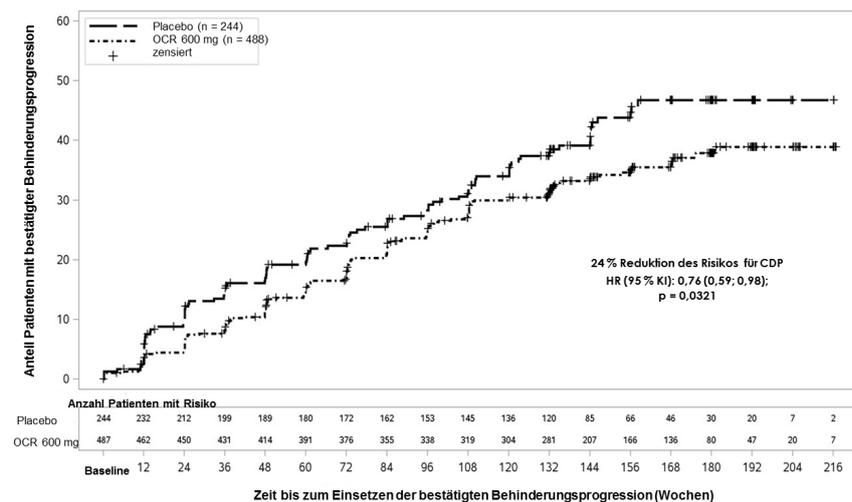


Tabelle 5: Wesentliche klinische und MRT-Endpunkte der Studie WA25046 (PPMS)

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

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.

12 Patienten wurden positiv auf neutralisierende Antikörper getestet. Die Auswirkung der therapiebedingten ADAs auf die Sicherheit und Wirksamkeit kann aufgrund der niedrigen Inzidenz der mit Ocrelizumab im Zusammenhang stehenden ADAs nicht beurteilt werden.

Immunisierungen

In einer randomisierten offenen Studie mit RMS-Patienten (n = 102) betrug der Prozentsatz der Patienten mit positiver Antwort auf eine Tetanusimpfung in Woche 8 nach der Impfung in der Gruppe mit intravenös verabreichtem Ocrelizumab 23,9%, verglichen mit 54,5% in der Kontrollgruppe (keine krankheitsmodifizierende Therapie oder

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

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

Der Metabolismus von Ocrelizumab wurde nicht direkt untersucht, da Antikörper durch Abbau in Peptide und Aminosäuren vor-

wiegend über den katabolischen Stoffwechsel ausgeschieden werden.

Elimination

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

Spezielle Populationen

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In zwei prä- und postnatalen Entwicklungsstudien an Cynomolgus-Affen traten unter intravenöser Gabe von Ocrelizumab vom 20. Trächtigkeitstag bis mindestens zur Geburt Glomerulopathie, lymphoide Follikelbildung im Knochenmark, lymphoplasmazytische Nierentzündung 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.

Hyaluronidase

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Vorbereitete Spritze

- Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 30 Tage bei 2 °C bis 8 °C und zusätzlich für 8 Stunden ohne Lichtschutz bei ≤ 30 °C nachgewiesen.
- Aus mikrobiologischer Sicht soll das Arzneimittel unmittelbar nach dem Transfer aus der Durchstechflasche in die Spritze verwendet werden. Wenn die vorbereitete Spritze nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollen

normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, die Vorbereitung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Nicht schütteln. Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Vorbereitung der Spritze, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

23 ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche (farbloses Glas, Typ I). Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

Vorbereitung der Spritze

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



überschüssigem Volumen genau 23 ml der Lösung enthält.

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

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

Aufbewahrung der Spritze

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

Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/17/1231/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

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

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

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

