

Ocrevus®

Ocrelizumab

Enero de 2025

1. **DESCRIPCIÓN**

1.1 **CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA DEL FÁRMACO**

Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-CD20.

Código ATC: L04AG08.

1.2 **FORMA FARMACÉUTICA**

- Formulación intravenosa (i.v.): Concentrado para solución para infusión.
- Formulación subcutánea (s.c.): Solución para inyección subcutánea.

1.3 **VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Infusión intravenosa (i.v.).

Inyección subcutánea (s.c.).

1.4 **DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIATIVIDAD**

Producto estéril.

1.5 **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Principio activo: ocrelizumab.

OCREVUS i.v.

OCREVUS solución para infusión intravenosa (i.v.) es una solución de límpida a ligeramente opalescente, entre incolora y de color pardo claro, que se presenta como una formulación para un solo uso que contiene 30 mg/ml de ocrelizumab en acetato de sodio 20 mM, dihidrato de trehalosa 106 mM y polisorbato 20 al 0,02 % (m/v) a pH 5,3. El producto farmacéutico se presenta en un volumen de 10,0 ml que contiene un total de 300 mg de ocrelizumab (en un vial de vidrio de 15 ml).

Excipientes: acetato de sodio trihidratado, ácido acético glacial, α,α -trehalosa dihidratada, polisorbato 20 y agua para inyectables

Ocrelizumab (Ro4964913)

CDS 15.0

OCREVUS s.c.

OCREVUS solución para inyección subcutánea (s.c.) es una solución de límpida a ligeramente opalescente, entre incolora y de color pardo claro, sin conservantes, que se presenta en viales monodosis estériles, apirógenos y listos para usar que contienen 40 mg/ml de ocrelizumab. El producto farmacéutico se presenta en un volumen de 23 ml que contiene un total de 920 mg de ocrelizumab (en un vial de vidrio de 50 ml).

Excipientes: α,α -Trehalosa dihidratada, ácido acético glacial, L-Metionina, polisorbato 20, acetato de sodio, trihidratado y agua para preparaciones inyectables.

OCREVUS s.c. contiene, a una concentración de 1000 U/ml, hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), una enzima que aumenta la dispersión y la absorción de los fármacos coadministrados cuando se administran por vía s.c.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

OCREVUS está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente activa (EMR) para suprimir la progresión de la discapacidad física y reducir la frecuencia de recaídas.

OCREVUS está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) para retrasar la progresión de la enfermedad y reducir el deterioro en la velocidad al caminar.

2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Información general

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación correcta (OCREVUS i.v. U OCREVUS s.c.) por la vía de administración correcta según lo prescrito. Los pacientes pueden iniciar el tratamiento con OCREVUS i.v. o s.c. y los pacientes que ya están recibiendo OCREVUS i.v. pueden continuar el tratamiento con OCREVUS i.v. u OCREVUS s.c.

OCREVUS i.v

Premedicación para las reacciones relacionadas con la infusión

Se debe premedicar a los pacientes con 100 mg de metilprednisolona i.v. (o su equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de cada infusión i.v. de OCREVUS (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*) y con un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusión i.v. de OCREVUS para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión (RRI).

Ocrelizumab (Ro4964913)
CDS 15.0

También puede considerarse la adición de un antipirético (por ejemplo: paracetamol) aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusión i.v. de OCREVUS.

Administración de OCREVUS

OCREVUS i.v. no está destinado a la administración por vía s.c.

OCREVUS i.v. se administra en infusión i.v. a través de una vía exclusiva, bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario (PS) experimentado con acceso al apoyo médico apropiado para tratar reacciones graves, como las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) graves. Las infusiones de OCREVUS i.v. no deben administrarse en inyección i.v. lenta o rápida. Se utilizará solución de cloruro de sodio al 0,9 % como vehículo de la infusión. Cuando una infusión i.v. no pueda completarse el mismo día, el líquido restante en la bolsa de infusión debe desecharse (v. 4.1 *Conservación* y 4.2 *Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación*).

Se debe observar al paciente durante al menos 1 hora después de finalizar la infusión (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la infusión y reacciones a la inyección*).

Dosis inicial

OCREVUS i.v. se administra mediante infusión i.v. en dosis de 600 mg cada 6 meses.

La dosis inicial de 600 mg se administra en 2 infusiones i.v. separadas: primero una infusión de 300 mg, seguida, 2 semanas después, por la segunda infusión de 300 mg.

Dosis posteriores

Las dosis posteriores de OCREVUS i.v. se administran en una infusión i.v. única de 600 mg cada 6 meses (v. tabla 1).

Si los pacientes no presentan una RRI grave con una infusión anterior de OCREVUS i.v., las dosis posteriores pueden administrarse mediante una infusión más breve (2 horas) (v. tabla 1, opción 2) (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos* y 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*).

Entre cada dosis de OCREVUS y la siguiente se debe mantener un intervalo mínimo de 5 meses.

Tabla 1 Dosis y esquema posológico de OCREVUS i.v.

| | | Cantidad de OCREVUS i.v. que debe administrarse* | Instrucciones para la infusión |
|--|-----------------------------------|---|--|
| Dosis inicial (600 mg) dividida en 2 infusiones | Infusión 1 | 300 mg en 250 ml | <ul style="list-style-type: none">• Se inicia la infusión a una velocidad de 30 ml/h.• Luego puede aumentarse la velocidad a razón de 30 ml/h |
| | Infusión 2 (2 semanas después) | 300 mg en 250 ml | |

Ocrelizumab (Ro4964913)
CDS 15.0

| | | | |
|--|---|---------------------|--|
| | | | cada 30 minutos, hasta un máximo de 180 ml/h. • Cada infusión debe tener una duración de aproximadamente 2,5 h. |
| Dosis posteriores** (600 mg) infusión única una vez cada 6 meses | Opción 1 Infusión de aproximadamente 3,5 horas de duración | 600 mg en 500 ml | • Se inicia la infusión a una velocidad de 40 ml/h. • Luego puede aumentarse la velocidad a razón de 40 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 200 ml/h. • Cada infusión debe tener una duración de aproximadamente 3,5 h. |
| | Opción 2 Infusión de aproximadamente 2 horas de duración | 600 mg en 500 ml | • Se inicia la infusión a una velocidad de 100 ml/h durante los 15 primeros minutos. • Se aumenta la velocidad de infusión hasta una velocidad de 200 ml/h durante los 15 minutos siguientes. • Se aumenta la velocidad de infusión hasta una velocidad de 250 ml/h durante los 30 minutos siguientes. • Se aumenta la velocidad de infusión hasta una velocidad de 300 ml/h durante los 60 minutos restantes. • Cada infusión debe tener una duración de aproximadamente 2 h. |

* Las soluciones de OCREVUS para infusión i.v. se preparan mediante dilución del producto farmacéutico en una bolsa de infusión que contenga cloruro de sodio al 0,9 %, hasta alcanzar una concentración final del fármaco de aproximadamente 1,2 mg/ml.

** La primera infusión única debe administrarse 6 meses después de la infusión 1 de la dosis inicial.

Ajustes de la infusión durante el tratamiento

No se recomienda reducir la dosis de OCREVUS i.v.

En caso de RRI durante cualquier infusión, véanse los ajustes siguientes. En el apartado *2.4.1 Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la infusión y reacciones a la inyección*, se presenta más información sobre las RRI.

Reacciones relacionadas con la infusión potencialmente mortales

Se suspenderá de inmediato la administración de OCREVUS i.v. si durante una infusión aparecen signos de una RRI potencialmente mortal o incapacitante, como una reacción de hipersensibilidad aguda o un síndrome de dificultad respiratoria aguda. El paciente debe recibir el tratamiento de apoyo pertinente. En estos pacientes se retirará permanentemente OCREVUS i.v.

Reacciones graves relacionadas con la infusión

Si el paciente sufre una RRI grave o un complejo de sofocos, fiebre y dolor de garganta, se interrumpirá de inmediato la infusión y se administrará tratamiento sintomático. La infusión se reanudará únicamente cuando se hayan resuelto todos los síntomas. Al

Ocrelizumab (Ro4964913)

CDS 15.0

reanudar la infusión, la velocidad inicial debe ser la mitad de la velocidad de infusión que se estaba utilizando cuando comenzó la reacción.

Reacciones relacionadas con la infusión de leves a moderadas

Si el paciente sufre una RRI de leve a moderada (por ejemplo, cefalea), la velocidad de infusión debe reducirse a la mitad de la velocidad que se estaba utilizando al comenzar el evento. Esta velocidad reducida debe mantenerse durante 30 minutos como mínimo. Si se tolera, la velocidad de infusión puede aumentarse después conforme a la pauta de infusión inicial del paciente.

En el apartado *2.4.1 Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la infusión y reacciones a la inyección*, se presenta una descripción completa de los síntomas asociados a las RRI.

OCREVUS s.c.

Premedicación para las reacciones a la inyección

Se debe premedicar a los pacientes por vía oral con 20 mg de dexametasona (o equivalente) y un fármaco antihistamínico (p. ej., desloratadina) poco antes de cada administración de OCREVUS s.c. (v. *2.4 Advertencias y Precauciones generales, Reacciones relacionadas con la infusión y reacciones a la inyección*) para reducir el riesgo de reacciones a la inyección locales y sistémicas.

También puede considerarse la administración de un antipirético (p. ej., paracetamol) poco antes de cada administración de OCREVUS s.c.

Administración de OCREVUS s.c.

OCREVUS s.c. no está destinado a la administración por vía i.v.

OCREVUS s.c. debe administrarse únicamente en inyección subcutánea, bajo la supervisión de un profesional sanitario (véase el apartado 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación). Antes de la administración, hay que retirar OCREVUS s.c. del refrigerador y dejar que la solución alcance la temperatura ambiente.

Después de la dosis inicial, se recomienda una vigilancia posterior a la inyección con acceso al apoyo médico apropiado para tratar reacciones a la inyección graves, durante al menos una hora después de la inyección. En las dosis posteriores, el contexto adecuado para la administración (p. ej., clínico o domiciliario) y la vigilancia posterior a la inyección quedan a criterio del médico responsable del tratamiento.

Administrar 23 ml (920 mg) de solución de OCREVUS s.c. por vía subcutánea en el abdomen en aproximadamente 10 minutos. Se recomienda usar un equipo de infusión s.c. (por ejemplo, con alas/de mariposa). No se debe administrar al paciente el volumen de retención residual que queda en el equipo de infusión.

La zona de inyección debe ser el abdomen, excepto 5 cm alrededor del ombligo. La inyección de OCREVUS s.c. no debe aplicarse en zonas donde la piel esté enrojecida,

Ocrelizumab (Ro4964913)

CDS 15.0

presente hematomas, sea dolorosa a la palpación, esté dura o donde haya lunares o cicatrices.

Dosis y esquema posológico

OCREVUS s.c. se administra mediante inyección subcutánea en dosis de 920 mg cada 6 meses.

No es necesario dividir la dosis inicial ni las dosis posteriores en administraciones separadas.

Entre cada dosis de OCREVUS y la siguiente se debe mantener un intervalo mínimo de 5 meses.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de OCREVUS, se administrará cuanto antes, sin esperar hasta la siguiente dosis prevista. El intervalo de tratamiento de 6 meses (con un mínimo de 5 meses) de OCREVUS debe mantenerse entre las dosis.

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en niños y adolescentes (<18 años).

Uso en geriatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes con insuficiencia renal. No se espera que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (v. 2.5.6 *Uso en poblaciones especiales - Insuficiencia renal* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales - Insuficiencia renal*).

Insuficiencia hepática

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes con insuficiencia hepática. No se espera que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática (v. 2.5.7 *Uso en poblaciones especiales - Insuficiencia hepática* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales - Insuficiencia hepática*).

2.3 CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Ocrelizumab o a cualquiera de sus excipientes.

Ocrelizumab (Ro4964913)

CDS 15.0

Pacientes con insuficiencia cardíaca severa (NYHA clase IV).

Pacientes con inmunosupresión grave, incluyendo pacientes que actualmente están recibiendo terapia inmunosupresora (excepto tratamientos sintomáticos con corticosteroides para recaídas) o cuyo sistema inmunológico está comprometido debido a terapias previas (ver "Advertencias y Precauciones, tratamiento con inmunosupresores antes, durante o después de OCREVUS").

Presencia de infección activa (por ejemplo, infección activa del virus de la hepatitis B, tuberculosis, sepsis o infección oportunista, ver "Advertencias y Precauciones")

Quienes tienen o han confirmado tener Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (ver "Advertencias y Precauciones").

Malignidades activas existentes, a excepción de pacientes con carcinoma cutáneo de células basales.

Iniciación del tratamiento durante el embarazo.

2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones a la inyección

Las RRI se asocian a la administración de OCREVUS i.v. y las RI se asocian a la administración de OCREVUS s.c. Las RRI y las RI pueden estar relacionadas con la liberación de citocinas y/o de otros mediadores químicos. Los médicos deben advertir a los pacientes de que pueden producirse RRI y RI durante la administración o en las 24 horas siguientes.

También pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (reacciones alérgicas agudas al fármaco). Las RRI y las RI pueden ser clínicamente indistinguibles de las reacciones de hipersensibilidad agudas (mediadas por IgE) de tipo 1 (v. *Reacciones de hipersensibilidad*).

Para obtener información sobre la premedicación para reducir la frecuencia y la gravedad de las RRI y el riesgo de RI, véase el apartado 2.2 *Posología y forma de administración*.

Reacciones relacionadas con la infusión con OCREVUS i.v.

Los síntomas de una RRI pueden presentarse en cualquier infusión, pero se han registrado más frecuentemente durante la primera (v. 2.6 *Reacciones adversas*). Estas reacciones pueden manifestarse por prurito, exantema, urticaria, eritema, irritación de garganta, dolor bucofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, sofocos, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareos, náuseas, taquicardia y anafilaxia. Se debe observar a los pacientes tratados con OCREVUS i.v. durante al menos 1 hora después de finalizar la infusión para detectar cualquier signo o síntoma de una RRI.

Ocrelizumab (Ro4964913)

CDS 15.0

Para obtener información sobre la premedicación para reducir la frecuencia y la gravedad de las RRI, véase el apartado 2.2 *Posología y forma de administración*.

Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión con OCREVUS i.v.

En lo que respecta a los pacientes que sufran síntomas de RRI potencialmente mortales, graves o de leves a moderadas, véase el apartado 2.2 *Posología y forma de administración - Ajustes de la infusión durante el tratamiento*.

Si el paciente sufre síntomas pulmonares graves (por ejemplo: broncoespasmo, crisis asmática), se interrumpirá la infusión inmediata y permanentemente. Después de administrar tratamiento sintomático, se debe vigilar al paciente hasta que se hayan resuelto los síntomas pulmonares, ya que se puede producir un empeoramiento después de la mejoría inicial de los síntomas clínicos.

Durante las infusiones de OCREVUS puede producirse hipotensión arterial como síntoma de una reacción relacionada con la infusión. En consecuencia, se planteará la suspensión de la medicación antihipertensiva en las 12 horas anteriores a la infusión y durante cada infusión de OCREVUS. No se ha estudiado a pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (clases III y IV de la escala de la New York Heart Association).

Reacciones a la inyección (RI) con OCREVUS s.c.

Los síntomas de una RI pueden aparecer durante la inyección o en las 24 horas siguientes. Se han notificado síntomas de una RI con mayor frecuencia con la primera inyección. Las RI pueden ser RI locales o RI sistémicas.

Los síntomas habituales de una RI local en el lugar de inyección son eritema, dolor, hinchazón y prurito. Los síntomas habituales de una RI sistémica son cefalea y náuseas (v. 2.6 *Reacciones adversas*). Se debe observar a los pacientes tratados con la dosis inicial de OCREVUS s.c. durante al menos una hora después de finalizar la inyección para detectar cualquier signo o síntoma de RI grave. En las dosis posteriores, el contexto adecuado para la administración (p. ej., clínico o domiciliario) y la vigilancia posterior a la inyección quedan a criterio del médico responsable del tratamiento.

Deberá interrumpirse inmediatamente la administración de OCREVUS s.c. si hay signos de una RI potencialmente mortal. El paciente debe recibir tratamiento de apoyo. En estos pacientes se retirará permanentemente OCREVUS.

Si un paciente presenta una RI grave, la inyección deberá interrumpirse inmediatamente y el paciente deberá recibir tratamiento sintomático. La inyección se completará únicamente cuando se hayan resuelto todos los síntomas. Si se produce una RI, se recomienda tratamiento sintomático.

Reacciones de hipersensibilidad

Desde el punto de vista de los síntomas, puede que sean clínicamente indistinguibles las reacciones de hipersensibilidad de las RRI o las RI. Durante cualquier administración puede producirse una reacción de hipersensibilidad, aunque generalmente no se presentan en la primera. En administraciones posteriores, si aparecen síntomas más graves que los anteriores o surgen nuevos síntomas graves, se debe considerar cuanto

Ocrelizumab (Ro4964913)

CDS 15.0

antes una posible reacción de hipersensibilidad. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, se interrumpirán la administración y el tratamiento inmediata y permanentemente. Los pacientes con hipersensibilidad conocida al ocrelizumab o a cualquiera de los excipientes mediada por IgE no deben ser tratados (v. 2.3 *Contraindicaciones*).

Infecciones

OCREVUS no debe administrarse en pacientes con una infección activa y grave (por ejemplo, tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas) o pacientes gravemente inmunocomprometidos (por ejemplo, con recuentos de células CD4 o CD8 muy reducidos). En pacientes con una infección activa se debe retrasar la administración de OCREVUS hasta que se haya resuelto la infección.

Las infecciones serias, incluyendo muertes (principalmente en el contexto de la neumonía), pueden ocurrir durante el tratamiento con OCREVUS. La incidencia de infecciones fatales reportadas durante el tratamiento con OCREVUS está dentro de la incidencia de las infecciones fatales reportadas en pacientes tratados con placebo en otros estudios de EM.

Los pacientes que reportan señales o síntomas de infección después del tratamiento con OCREVUS deben ser investigados y tratados rápidamente de manera debida. Los pacientes deben ser reevaluados para el riesgo potencial de infección antes de continuar el tratamiento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP)

Se han observado casos de infección por el virus JC que dio lugar a una leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20, incluido OCREVUS, y se asoció principalmente a factores de riesgo (por ejemplo: población de pacientes, politerapia con inmunosupresores). La tasa de notificación con OCREVUS ha sido de aproximadamente 1 caso por cada 100 000 pacientes.

Dado que no se puede descartar el riesgo de LEMP, los médicos deben vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas iniciales de LEMP —que pueden incluir cualquier signo o síntoma neurológico de nueva aparición, o el empeoramiento de los ya existentes—, dado que pueden ser similares a los de una recaída de la esclerosis múltiple.

LEMP es una infección oportunista causada por el virus de John Cunningham (VJC) la cual puede ser fatal o conducir a una incapacidad severa. LEMP sólo puede ocurrir en presencia de una infección de VJC. Debe observarse que una prueba negativa del anticuerpo anti-VJC no imposibilita la posibilidad de una infección subsecuente del VJC. Los médicos deben estar alertas a los signos y síntomas tempranos de LEMP, que pueden incluir cualquier tipo de signos o síntomas neurológicos emergentes o que empeoren, ya que estos pueden asemejarse a los síntomas de una recaída de EM. La LEMP es frecuentemente fatal y resistente a toda terapia. Las señales y los síntomas de LEMP son variados, progresan durante días a semanas y pueden abarcar una debilidad creciente en un lado del cuerpo o pesadez en las extremidades, pérdida de equilibrio, alteraciones visuales y deterioro de las facultades cognitivas, la memoria y la orientación, lo que conduce a confusión y cambios de personalidad.

Ocrelizumab (Ro4964913)

CDS 15.0

Si se sospecha una LEMP, se debe suspender la administración de OCREVUS. Se considerará la evaluación de la LEMP, que incluye la resonancia magnética nuclear (IRM), (preferiblemente con contraste) en comparación con la IRM previa al tratamiento (preferiblemente no mayor de 3 meses), IRM), la realización de análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para confirmar la presencia de ADN del virus JC y evaluaciones neurológicas repetidas.

Si se confirma la LEMP, se retirará definitivamente el tratamiento.

Reactivación de la hepatitis B

En pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), que en ocasiones provocó una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte.

Antes de iniciar el tratamiento con OCREVUS se deben realizar pruebas de detección del VHB a todos los pacientes, según las pautas locales. No se debe tratar con OCREVUS a los pacientes con infección activa por el VHB (es decir, una infección activa confirmada por los resultados positivos en las pruebas de detección del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B [HBsAg] y de los anticuerpos anti-HB). Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas (es decir, negativos para el HBsAg [HBsAg-] y positivos para el anticuerpo contra el antígeno nuclear del VHB [HBcAb+]); los portadores del VHB [HBsAg+] deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento, y se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Tratamiento con inmunodepresores antes, durante y después del tratamiento con OCREVUS

En otras condiciones autoinmunes, la coadministración de medicamentos inmunosupresores y OCREVUS (por ejemplo, corticosteroides crónicos, fármacos antirreumáticos no biológicos y biológicos modificadores de la enfermedad (FARME), mofetilmicofenolato, ciclofosfamida, azatioprina) dio lugar a un aumento de infecciones serias, incluyendo infecciones oportunistas. Las infecciones incluyeron, pero no estuvieron limitadas a la neumonía atípica y a la neumonía por pneumocystis Jirovecii, neumonía de la varicela, tuberculosis e histoplasmosis. En raras ocasiones, algunas de estas infecciones fueron fatales. Un análisis exploratorio ha identificado los siguientes factores asociados con un riesgo de infecciones graves: dosis superiores de OCREVUS a las recomendadas para esclerosis múltiple, otras comorbilidades, uso crónico de inmunosupresores/corticosteroides y pacientes asiáticos. No se recomienda la coadministración de otros inmunosupresores y OCREVUS a excepción de los corticosteroides para el tratamiento sintomático de las recaídas.

Cuando se instaure el tratamiento con OCREVUS después de una terapia inmunosupresora o se instaure dicha terapia después de administrar OCREVUS, hay que considerar la posibilidad de que los efectos farmacodinámicos se superpongan (v. 3.1.1 *Mecanismo de acción - Efectos farmacodinámicos*). Se debe actuar con cautela al prescribir OCREVUS, teniendo en cuenta la farmacodinámica de otros fármacos modificadores de la esclerosis múltiple. No se ha estudiado el uso de OCREVUS en combinación con otros fármacos modificadores de la esclerosis múltiple.

Ocrelizumab (Ro4964913)

CDS 15.0

Malignidades

Casos de malignidades fueron reportados en ensayos clínicos (incluyendo 6 casos de cáncer de mama con OCREVUS, ningún caso en los brazos de control (Rebif o placebo) de los ensayos controlados). La incidencia fue dentro de la tasa de antecedentes que se esperaba en los pacientes con EM.

A excepción de pacientes con carcinoma cutáneo de células basales, los pacientes con las malignidades activas existentes (incluidos pacientes con monitoreo activo por recurrencia de malignidad) no deben ser tratados con OCREVUS. En pacientes con factores de riesgo conocidos de malignidades, el balance del riesgo- beneficio de OCREVUS debe ser cuidadosamente considerado y emprender la vigilancia apropiada del cáncer antes y durante el tratamiento.

Vacunaciones

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas con microorganismos vivos o atenuados después del tratamiento con OCREVUS; no se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos o atenuados durante el tratamiento ni hasta constatar la repleción de los linfocitos B (v. *3.1.1 Mecanismo de acción - Efectos farmacodinámicos*).

Después del tratamiento con OCREVUS i.v. durante 2 años, las proporciones de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, el virus de la parotiditis, de la rubéola y de la varicela fueron generalmente similares a las proporciones iniciales.

En un estudio aleatorizado, sin enmascaramiento, los pacientes con EMR tratados con OCREVUS i.v. mostraron una capacidad de producir respuestas humorales, aunque reducidas, frente a las vacunas de toxoide tetánico, polisacárido neumocócico 23-valente, neoantígeno de hemocianina de lapa californiana (*Megathura crenulata*) y gripe estacional. Por lo que respecta a las vacunas de la gripe estacional, se recomienda mantener la vacunación de los pacientes en tratamiento con OCREVUS.

Los médicos deben revisar el estado de vacunación de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con OCREVUS. En el caso de los pacientes que necesiten alguna vacunación, es preciso que hayan acabado las vacunaciones al menos 6 semanas antes de comenzar el tratamiento con OCREVUS.

Dada la posible depleción de linfocitos B en los neonatos y los lactantes de madres que han recibido OCREVUS durante el embarazo, se recomienda determinar el recuento de linfocitos B CD19+ en neonatos y lactantes antes de administrarles vacunas con microorganismos vivos o atenuados. Si las cifras de linfocitos B están por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN), se recomienda retrasar la administración de las vacunas con microorganismos vivos o atenuados hasta que se hayan recuperado las cifras de linfocitos B.

Se recomienda seguir el programa de vacunación local para todas las vacunas distintas de las de microorganismos vivos o atenuados y considerar la posible conveniencia de determinar los títulos de la respuesta inducida por la vacuna con objeto de verificar si el

Ocrelizumab (Ro4964913)

CDS 15.0

paciente es capaz de producir una respuesta inmunitaria protectora, ya que es posible que la eficacia de la vacunación disminuya.

2.4.2 Abuso y dependencia del fármaco

No se han realizado estudios sobre el abuso y la dependencia del fármaco.

2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

OCREVUS no influye o tiene una influencia insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES

2.5.1 Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Fecundidad

Sin texto (v. 3.3.3 *Trastornos de la fecundidad*).

2.5.2 Embarazo

El uso de OCREVUS en mujeres que planeen quedarse embarazadas debe sopesarse teniendo en cuenta los posibles beneficios para la madre derivados del control de la actividad de la enfermedad en el periparto (véase la sección 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*).

Se han recogido datos de más de 1100 embarazos con desenlaces conocidos de ensayos clínicos, un registro prospectivo de embarazos, la bibliografía publicada y la experiencia desde la comercialización. Entre ellos, hubo más de 500 embarazos con exposición intrauterina (definida como OCREVUS administrado en los 3 meses anteriores al último periodo menstrual (UPM) o durante la gestación). Estos datos incluyen más de 300 embarazos con OCREVUS administrado en los últimos 3 meses antes del UPM (mediana [intervalo intercuartílico (IIC)]: 41,0 [24,5-67,0] días antes del UPM) y más de 150 embarazos con OCREVUS administrado durante el primer trimestre (mediana [RIC]: 22,0 [13,0-30,0] días después del UPM). Estos datos indican la ausencia de malformaciones o toxicidad fetal-neonatal.

Se llevó a cabo un estudio clínico prospectivo, multicéntrico y sin enmascaramiento (MINORE, Estudio MN42988) en 35 mujeres con embarazos simples cuya última dosis de OCREVUS se administró en cualquier momento entre 6 meses antes del UPM (3-6 meses antes del UPM: n=18; 0-3 meses antes del UPM: n=14) o durante el primer trimestre (n=3). El ocrelizumab fue indetectable en el 94,3 % (33/35) de las muestras de sangre del cordón umbilical al nacer y en el suero del 97,0 % (32/33) de los lactantes en la semana 6 de vida, lo que indica una transferencia placentaria mínima de ocrelizumab a los lactantes *en el útero*. Cuando se detectó (n=2), el ocrelizumab estuvo cerca del límite inferior de cuantificación. No se observó disminución del número de linfocitos B en lactantes en la semana 6 de vida; las cifras de linfocitos B de todos los lactantes (34/34) estuvieron por encima del LIN específico para su edad. Los eventos adversos observados en mujeres fueron los esperados del tratamiento con ocrelizumab (véase el apartado 2.6 Reacciones adversas) o los observados con frecuencia en las poblaciones estudiadas (mujeres embarazadas/en el posparto y neonatos/lactantes).

Ocrelizumab (Ro4964913)

CDS 15.0

Las madres de 2 de los 34 lactantes cuyas cifras de linfocitos B se midieron habían recibido OCREVUS durante el primer trimestre. Las cifras de linfocitos B en neonatos y lactantes cuyas madres habían recibido OCREVUS durante el segundo y el tercer trimestre no se han estudiado en ensayos clínicos. Se desconoce la duración de una posible reducción de los linfocitos B en recién nacidos y lactantes potencialmente expuestos *en el útero* durante el segundo y tercer trimestre.

Debido a la posible disminución del número de linfocitos B en neonatos y lactantes cuyas madres hayan recibido OCREVUS durante la gestación, se recomienda determinar el recuento de linfocitos B CD19+ antes de administrar vacunas de microorganismos vivos o atenuados a dichos neonatos y lactantes. Si las cifras de linfocitos B están por debajo del LIN, se recomienda retrasar la administración de vacunas de microorganismos vivos o atenuados hasta que dichas cifras se hayan recuperado (véase el apartado 2.4 *Advertencias y precauciones, 2.4.1 Advertencias y precauciones generales, Vacunaciones*).

OCREVUS es un anticuerpo monoclonal humanizado, del subtipo de la inmunoglobulina G₁, y es sabido que las inmunoglobulinas atraviesan la barrera placentaria. Dado que se sabe que la transferencia de IgG endógena humana a través de la placenta es significativa después del primer trimestre y que los datos sobre la administración durante el segundo o tercer trimestre son limitados, se evitará usar OCREVUS durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo, a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto. OCREVUS debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo únicamente cuando sea médicamente necesario.

Formulación subcutánea

Los datos preclínicos, clínicos y poscomercialización disponibles sobre el uso de hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) antes y durante el embarazo no indican efectos perjudiciales con las dosis habituales.

Parto

No se ha establecido que el uso de OCREVUS durante el parto sea seguro.

2.5.3 Lactancia

Se sabe que las IgG humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días después del nacimiento (periodo del calostro) y que disminuyen hasta concentraciones bajas poco después.

En un estudio prospectivo, multicéntrico y sin enmascaramiento (SOPRANINO, Estudio MN42989), 13 mujeres en periodo de lactancia (después de dar a luz a 13 bebés sanos a término) recibieron OCREVUS tras una mediana de 2,0 meses después del parto (intervalo de 0,5 a 5,0 meses). Se detectaron concentraciones bajas de ocrelizumab en la leche materna durante 60 días después de administrar la primera infusión posparto a la madre (mediana de la dosis relativa del lactante del 0,27 % [intervalo: 0,0-1,8 %], calculada como la dosis oral diaria media del lactante, dividida por la dosis materna durante 60 días y multiplicada por 100), lo que indica una transferencia mínima de ocrelizumab a la leche materna. A los 30 días después de la primera infusión de OCREVUS posparto de la madre, el ocrelizumab fue indetectable en todas las muestras de suero disponibles de lactantes amamantados (n = 9), y las cifras de linfocitos B en los

Ocrelizumab (Ro4964913)

CDS 15.0

lactantes estuvieron dentro del intervalo normal en todas las muestras de sangre disponibles (n = 10). No se observaron efectos de ocrelizumab sobre la salud, el crecimiento o el desarrollo en lactantes de madres tratadas durante un periodo de seguimiento de 44,6 semanas (intervalo de 8,6-62,7 semanas).

Se observaron también unas concentraciones bajas de ocrelizumab en la leche materna (mediana de la dosis relativa del 0,1 % en el lactante [intervalo de 0,07-0,7 %]) durante 90 días después de la primera infusión posparto administrada a la madre en 29 mujeres en periodo de lactancia que recibieron ocrelizumab durante una mediana de 4,3 meses (intervalo de 0,1-36 meses) después del parto en un estudio clínico prospectivo realizado por separado. El seguimiento de 21 lactantes alimentados con leche materna durante al menos 2 semanas mostró un crecimiento y un desarrollo normales hasta 1 año.

Se puede administrar ocrelizumab durante la lactancia, comenzando unos días después del nacimiento.

2.5.4 Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en niños y adolescentes (<18 años).

2.5.5 Uso en geriatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes ≥65 años.

2.5.6 Insuficiencia renal

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes con insuficiencia renal. En los ensayos clínicos se incluyó a pacientes con insuficiencia renal leve. El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal y se depura mediante catabolismo (más que por excreción renal), por lo que no se espera que sea necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales - Insuficiencia renal*).

2.5.7 Insuficiencia hepática

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes con insuficiencia hepática. En los ensayos clínicos se incluyó a pacientes con insuficiencia hepática leve. El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal y se depura mediante catabolismo (más que por metabolismo hepático), por lo que no se espera que sea necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales - Insuficiencia hepática*).

2.6 REACCIONES ADVERSAS

2.6.1 Ensayos clínicos

El perfil de seguridad de ocrelizumab se basa en los datos obtenidos en pacientes con EMR y EMPP a los que se administró ocrelizumab por vía intravenosa o subcutánea.

La seguridad de OCREVUS se ha evaluado en 1311 pacientes de los estudios clínicos fundamentales de OCREVUS i.v. en la esclerosis múltiple: 825 pacientes en ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (esclerosis múltiple recidivante [EMR]) y 486 pacientes en un estudio comparativo con placebo (esclerosis múltiple primaria progresiva

Ocrelizumab (Ro4964913)

CDS 15.0

[EMPP]). La tabla 2 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de OCREVUS i.v. en el periodo controlado de los ensayos clínicos fundamentales. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron las RRI y las infecciones respiratorias.

En el periodo comparativo de los ensayos clínicos fundamentales se incluyó a un total de 2376 pacientes; 1852 de estos pacientes entraron en la fase de prolongación sin enmascaramiento (PSE). Todos los pacientes pasaron a recibir OCREVUS i.v. durante la fase de PSE y 1155 de ellos completaron dicha fase, lo que dio lugar a aproximadamente 10 años de tratamiento continuo con ocrelizumab (15 515 años-paciente de exposición) durante todo el periodo comparativo y la fase de PSE. El perfil general de seguridad observado durante el periodo comparativo y la fase de PSE sigue siendo similar al observado durante el periodo comparativo.

Formas recidivantes de la esclerosis múltiple

Las reacciones adversas descritas en este apartado se identificaron basándose en datos de dos estudios comparativos con tratamiento activo idénticos (WA21092 y WA21093) que se realizaron para evaluar la eficacia y la seguridad de OCREVUS en adultos con EMR. En ambos estudios, los pacientes recibieron OCREVUS i.v. en dosis de 600 mg ($n = 825$), cada 6 meses (la primera dosis se administró en 2 infusiones i.v. de 300 mg, con 2 semanas de diferencia, y todas las dosis posteriores en una infusión única de 600 mg), o interferón (IFN) β -1a en dosis de 44 μ g ($n = 826$) por vía subcutánea (s.c.) 3 veces por semana. El periodo comparativo del estudio duró 96 semanas (4 dosis de OCREVUS).

Esclerosis múltiple primaria progresiva

Las reacciones adversas descritas en este apartado se identificaron basándose en datos de un estudio comparativo con placebo (WA25046) que se realizó para evaluar la eficacia y la seguridad de OCREVUS en adultos con EMPP. Se administró a los pacientes OCREVUS i.v. en dosis de 600 mg ($n = 486$) o placebo ($n = 239$) cada 6 meses (la dosis se administró en 2 infusiones de 300 mg, con 2 semanas de diferencia, durante todo el estudio).

Se utilizaron las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$). Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de frecuencia.

Ocrelizumab (Ro4964913)
CDS 15.0

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas asociadas a OCREVUS i.v. (en pacientes con EMR o EMPP) con una incidencia ≥ 2 % y superior que la registrada con el fármaco de comparación ¹

| Reacción adversa (MedDRA) | EMR WA21092 y WA21093 combinados | | EMPP WA25046 ² | | Categoría de frecuencia (OCREVUS) |
|---|--|-----------------------------------|------------------------------|--------------------|-----------------------------------|
| | OCREVUS n = 825 | Interferón β -1a n = 826 | OCREVUS n = 486 | Placebo n = 239 | |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | | | | | |
| Reacciones relacionadas con la infusión ³ | 283 (34,3 %) | 82 (9,9 %) | 195 (40,1 %) | 61 (25,5 %) | Muy frecuente |
| Infecciones e infestaciones | | | | | |
| Infección respiratoria de vías altas | 125 (15,2 %) | 88 (10,7 %) | 59 (12,1 %) | 14 (5,9 %) | Muy frecuente |
| Rinofaringitis | 123 (14,9 %) | 84 (10,2 %) | 117 (24,1 %) | 67 (28,0 %) | Muy frecuente |
| Sinusitis | 46 (5,6 %) | 45 (5,4 %) | 19 (3,9 %) | 7 (2,9 %) | Frecuente |
| Bronquitis | 42 (5,1 %) | 29 (3,5 %) | 31 (6,4 %) | 15 (6,3 %) | Frecuente |
| Gripe | 38 (4,6 %) | 39 (4,7 %) | 57 (11,7 %) | 20 (8,4 %) | Muy frecuente |
| Gastroenteritis | 25 (3,0 %) | 19 (2,3 %) | 22 (4,5 %) | 12 (5,0 %) | Frecuente |
| Herpes bucal | 25 (3,0 %) | 18 (2,2 %) | 13 (2,7 %) | 2 (0,8 %) | Frecuente |
| Infección respiratoria | 19 (2,3 %) | 17 (2,1 %) | 13 (2,7 %) | 2 (0,8 %) | Frecuente |
| Infección vírica | 18 (2,2 %) | 23 (2,8 %) | 15 (3,1 %) | 4 (1,7 %) | Frecuente |
| Herpes zóster | 17 (2,1 %) | 8 (1,0 %) | 8 (1,6 %) | 4 (1,7 %) | Frecuente |
| Conjuntivitis | 9 (1,1 %) | 5 (0,6 %) | 10 (2,1 %) | 1 (0,4 %) | Frecuente |
| Celulitis | 7 (0,8 %) | 5 (0,6 %) | 11 (2,3 %) | 1 (0,4 %) | Frecuente |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | | |
| Tos | 25 (3,0 %) | 12 (1,5 %) | 34 (7,0 %) | 8 (3,3 %) | Frecuente |
| Catarro | 0 | 0 | 10 (2,1 %) | 2 (0,8 %) | Frecuente |

¹ Interferón β -1a, 44 μ g s.c. o placebo.

² Los pacientes con EMPP fueron aleatorizados en una proporción 2:1 (OCREVUS:placebo).

³ Los síntomas notificados como RRI en un plazo de 24 horas desde la infusión se describen a continuación como «reacciones relacionadas con la infusión».

OCREVUS s.c.

La seguridad de OCREVUS s.c. se ha evaluado en 312 pacientes de los estudios clínicos de OCREVUS s.c. en la EM, lo que incluye a pacientes del estudio fundamental OCARINA

Ocrelizumab (Ro4964913)

CDS 15.0

II y pacientes del estudio OCARINA I. De estos 312 pacientes, 181 de OCARINA II y 118 de OCARINA I recibieron al menos una dosis de OCREVUS s.c. 920 mg

La seguridad observada con OCREVUS s.c. fue coherente con el perfil de seguridad conocido de OCREVUS i.v. que se presenta en la Tabla 2, excepto por las reacciones adversas muy frecuentes de RI observadas con la vía de administración s.c.

Descripción de algunas reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI) con OCREVUS i.v.

En los ensayos en pacientes con EMR y EMPP, los síntomas asociados a las RRI fueron, entre otros, los siguientes: prurito, exantema, urticaria, eritema, sofocos, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareos, irritación de garganta, dolor bucofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, náuseas y taquicardia. En los ensayos clínicos comparativos no se produjeron RRI mortales.

En los ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR), las RRI fueron el evento adverso más frecuente en los pacientes tratados con OCREVUS i.v. en dosis de 600 mg, con una incidencia global del 34,3 %, en comparación con una incidencia del 9,9 % en el grupo de tratamiento con el interferón β -1a (infusión de placebo). La incidencia más elevada de RRI se registró en la infusión 1 de la dosis 1 (27,5 %) y disminuyó con el transcurso del tiempo, hasta <10 % con la dosis 4. La mayoría de las RRI en ambos grupos de tratamiento fueron de leves a moderadas.

En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), la mayor incidencia de RRI se registró en la infusión 1 de la dosis 1 (27,4 %) y disminuyó en las dosis posteriores, hasta <10 % con la dosis 4. En cada grupo, la proporción de pacientes que presentaron RRI con la primera infusión de cada dosis fue mayor que con la segunda infusión de dicha dosis. La mayoría de las RRI fueron de leves a moderadas.

Durante el periodo comparativo y la fase de PSE de los ensayos clínicos en la EMR y la EMPP, los pacientes recibieron aproximadamente 20 dosis de 600 mg de OCREVUS i.v. La incidencia de RRI disminuyó a <4 % en la dosis 4 de la fase de PSE en los pacientes con EMR y a <5 % en la dosis 5 de la fase de PSE en los pacientes con EMPP. Con las dosis posteriores administradas durante la fase de PSE, la incidencia de RRI se mantuvo baja. La mayoría de las RRI fueron leves durante la fase de PSE (v. 2.4 *Advertencias y precauciones, 2.4.1 Advertencias y precauciones generales, Reacciones relacionadas con la infusión y Reacciones a la inyección*).

Infusión alternativa más breve de las dosis posteriores

En un estudio (Subestudio de una infusión más breve del estudio MA30143) diseñado para caracterizar el perfil de seguridad de infusiones más breves (2 horas) de OCREVUS en pacientes con esclerosis múltiple recidivante-remitente (EMRR), la incidencia, la intensidad y los tipos de síntomas de las RRI concordaron con los de infusiones administradas durante 3,5 horas (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*).

Ocrelizumab (Ro4964913)

CDS 15.0

Reacciones a la inyección (RI) con OCREVUS s.c.

En función de los síntomas observados, las RI se clasifican en RI sistémicas y RI locales.

En OCARINA II (pacientes sin tratamiento previo con ocrelizumab), los síntomas más frecuentes notificados con las RI sistémicas y las RI locales fueron cefalea, náuseas, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, hinchazón en el lugar de inyección y prurito en el lugar de inyección. 118 pacientes recibieron la primera inyección. Se produjeron RI en el 48,3 % de estos pacientes después de la primera inyección. De los 118 pacientes, el 11,0 % y el 45,8 % presentaron al menos un evento de RI sistémica y de RI local, respectivamente. Entre los pacientes con RI, la mayoría (82,5 %) presentaron RI en las 24 horas siguientes al final de la inyección, en lugar de durante la inyección. Todas las RRI fueron no graves y de intensidad leve (71,9 %) o moderada (28,1 %). La mediana de la duración fue de 3 días para las RI sistémicas y de 4 días para las RI locales. Todos los pacientes se recuperaron de las RI, de las que el 26,3 % precisaron tratamiento sintomático.

En OCARINA I, 125 pacientes recibieron una o más inyecciones de OCREVUS s.c. 1200 mg. De los 125 pacientes que recibieron la primera inyección, el 16,0 % de los pacientes presentaron al menos un evento de RI sistémica y el 64,0 % de los pacientes presentaron al menos un evento de RI local. En los 104 pacientes que recibieron la segunda inyección, la incidencia de RI sistémicas y de RI locales disminuyó al 7,7 % y al 37,5 %, respectivamente. Todas las RI fueron no graves, y todas, excepto una, fueron de intensidad leve o moderada en la primera inyección. Todas las RI fueron no graves y de intensidad leve o moderada en la segunda inyección. El 21,2 % y el 17,9 % de los pacientes que presentaron una RI precisaron tratamiento sintomático tras la primera y la segunda inyección, respectivamente.

Infección

No se observó un aumento de las infecciones graves asociado al tratamiento con OCREVUS (en los pacientes con EMR, la tasa de infecciones graves (IG) fue inferior que con el interferón β -1a, y en los pacientes con EMPP la tasa fue similar a la del placebo).

En los ensayos clínicos de OCREVUS i.v. comparativos con tratamiento activo (EMR) y comparativos con placebo (EMPP), las infecciones respiratorias y las infecciones herpéticas (ambas predominantemente de leves a moderadas) se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de tratamiento con OCREVUS.

Durante la fase de PSE en los pacientes con EMR y EMPP, la tasa de IG no aumentó con respecto a la observada durante el periodo comparativo. Durante todo el periodo comparativo y la fase de prolongación sin enmascaramiento, la tasa de IG en los pacientes con EMPP se mantuvo por encima de la observada en los pacientes con EMR.

En consonancia con el análisis previo de los factores de riesgo de IG en enfermedades autoinmunitarias distintas de la EM, se llevó a cabo un análisis multivariante de los factores de riesgo de IG según los datos acumulados de exposición durante aproximadamente 10 años correspondientes al periodo comparativo y a la fase de PSE de los estudios clínicos fundamentales de OCREVUS i.v. en la EM. Los factores de riesgo de IG en los pacientes con EMR incluyen la presencia de al menos una enfermedad concomitante, una recidiva clínica reciente y una puntuación EDSS $\geq 6,0$. Los factores de

Ocrelizumab (Ro4964913)

CDS 15.0

riesgo de IG en los pacientes con EMPP son un índice de masa corporal superior a 25 kg/m², con al menos 2 enfermedades concomitantes, una puntuación EDSS ≥6,0 y una IgM <LIN. Las enfermedades concomitantes fueron, entre otras, trastornos cardiovasculares, renales y del tracto urinario, infecciones previas y depresión.

Infecciones respiratorias

La proporción de infecciones respiratorias fue mayor en los pacientes tratados con OCREVUS que en los que recibieron interferón y placebo. Las infecciones fueron predominantemente leves o moderadas y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones respiratorias de vías altas (incluida la rinofaringitis) y bronquitis (v. tabla 2).

Herpes

En ensayos clínicos de OCREVUS i.v. comparativos con tratamiento activo (EMR), las infecciones herpéticas se notificaron más frecuentemente en los pacientes tratados con OCREVUS que en los tratados con interferón β-1a: herpes zóster (2,1 % frente al 1,0 %), herpes simple (0,7 % frente al 0,1 %) y herpes bucal (3,0 % frente al 2,2 %), herpes genital (0,1 % frente al 0 %), infección por el virus del herpes (0,1 % frente al 0 %). Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas en cuanto a la intensidad, y los pacientes se recuperaron con el tratamiento habitual. No se notificó ningún caso de herpes diseminado.

En el ensayo clínico de OCREVUS i.v. comparativo con placebo (EMPP), se observó una mayor proporción de pacientes con herpes bucal (2,7 % frente al 0,8 %) en el grupo de tratamiento con OCREVUS.

IG registradas en ensayos clínicos en pacientes con afecciones autoinmunitarias distintas de la esclerosis múltiple

El uso de OCREVUS en combinación con medicamentos inmunosupresores administrados concomitantemente (por ejemplo: tratamiento prolongado con esteroides, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad [FAME] tanto biológicos como no biológicos, micofenolato mofetilo, ciclofosfamida, azatioprina) se ha estudiado en otras afecciones autoinmunitarias.

La mayoría de los datos disponibles proceden de estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide (AR), donde se observó un desequilibrio en cuanto a las IG (neumonía atípica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía por el virus de la varicela, tuberculosis e histoplasmosis, entre otras) en el grupo tratado con OCREVUS más un inmunosupresor. En raras ocasiones, algunas de estas infecciones fueron mortales. Se notificaron IG con mayor frecuencia en el grupo que recibió el inmunosupresor y ocrelizumab en dosis de 1000 mg que en el grupo tratado con el inmunosupresor y ocrelizumab en dosis de 400 mg o que en el grupo que recibió el inmunosupresor y placebo.

Los factores de riesgo de padecer IG en estos estudios fueron otras afecciones concomitantes, el uso prolongado de inmunosupresores o esteroides y el hecho de ser un paciente procedente de Asia.

Ocrelizumab (Ro4964913)

CDS 15.0

Alteraciones analíticas

Inmunoglobulinas

El tratamiento con OCREVUS redujo las inmunoglobulinas totales durante el periodo comparativo de los estudios de OCREVUS i.v.; dicha disminución se debió principalmente a la reducción de las IgM.

En los estudios comparativos con tratamiento activo (EMR), la proporción de pacientes que al inicio del estudio tenían cifras de IgG, IgA e IgM por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) en el grupo de tratamiento con OCREVUS i.v. fue del 0,5 %, 1,5 % y 0,1 % respectivamente. Después del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con OCREVUS i.v. con valores de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en la semana 96 fue del 1,5 %, 2,4 % y 16,5 % respectivamente.

En el estudio comparativo con placebo (EMPP), la proporción de pacientes que, al inicio del estudio, tenían cifras de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en el grupo de tratamiento con OCREVUS i.v. fue del 0,0 %, 0,2 % y 0,2 % respectivamente. Después del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con OCREVUS i.v. con valores de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en la semana 120 fue del 1,1 %, 0,5 % y 15,5 % respectivamente.

Los datos agrupados de los estudios clínicos fundamentales de OCREVUS i.v. (EMR y EMPP) y sus prolongaciones sin enmascaramiento (aproximadamente 10 años de exposición) han mostrado una asociación aparente entre la disminución de las concentraciones de inmunoglobulinas y el aumento de la tasa de IG, que fue más clara en el caso de la IgG (2,1% de los pacientes con EMR presentaron una IG durante un periodo en que las concentraciones de IgG estaban por debajo del LIN y 2,3% de los pacientes con EMPP presentaron una IG durante un periodo en que las concentraciones de IgG estaban por debajo del LIN. La diferencia en la tasa de IG entre los pacientes con $IgG < LIN$ y los pacientes con $IgG \geq LIN$ no aumentó con el tiempo. El tipo, la gravedad, la latencia, la duración y el desenlace de las infecciones graves observadas durante los episodios en que la concentración de inmunoglobulinas estaba por debajo del LIN estaba en consonancia con las infecciones graves globales observadas en pacientes tratados con OCREVUS i.v. durante el periodo controlado y la fase de PSE. Durante los 10 años de tratamiento continuo con ocrelizumab, las concentraciones medias de IgG en los pacientes con EMR y EMPP se mantuvieron por encima del LIN.

Neutrófilos

En el periodo de tratamiento comparativo con tratamiento activo (EMR), se observó una cifra baja de neutrófilos en el 14,7 % de los pacientes tratados con OCREVUS i.v., en comparación con el 40,9 % de los pacientes tratados con interferón β -1a. En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), la proporción de pacientes que presentaban una cifra de neutrófilos baja fue ligeramente mayor con OCREVUS (12,9 %) que con el placebo (10,0 %).

La mayoría de los casos de disminución de los neutrófilos fueron pasajeros (sólo se observó en una ocasión en un paciente dado tratado con OCREVUS i.v.) y, en cuanto a la intensidad, fueron de grado 1 o 2.

Ocrelizumab (Ro4964913)

CDS 15.0

En general, cerca del 1 % de los pacientes del grupo de OCREVUS tenían una neutropenia de grado 3 o 4, que no se asoció temporalmente con ninguna infección.

2.6.2 Experiencia poscomercialización

No procede.

2.7 SOBREDOSIS

La experiencia en ensayos clínicos con dosis superiores a la dosis aprobada de OCREVUS es limitada. La mayor dosis probada hasta la fecha en pacientes con esclerosis múltiple es de 2000 mg, administrada en 2 infusiones i.v. de 1000 mg con 2 semanas de diferencia (estudio de fase II de búsqueda de dosis en pacientes con esclerosis múltiple recidivante-remitente) y de 1200 mg, administrada en inyección s.c. (estudio de fase Ib de búsqueda de dosis). Las reacciones adversas eran congruentes con el perfil de seguridad de OCREVUS observado en los estudios clínicos fundamentales.

No existen antídotos específicos en caso de sobredosis; se debe interrumpir de inmediato la infusión o inyección y observar al paciente para detectar posibles RRI o RI (v. 2.4 Advertencias y precauciones, 2.4.1 Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la infusión y reacciones a la inyección).

2.8 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas, pues no se espera que se produzcan interacciones farmacológicas relacionadas con el CYP o con otras enzimas metabolizadoras o transportadores.

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

3.1.1 Mecanismo de acción

El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que actúa selectivamente en los linfocitos B que expresan el CD20.

El CD20 es un antígeno de la superficie celular que se encuentra en los prelinfocitos B, en los linfocitos B maduros y de memoria, pero que no se expresa en los linfocitos B ni en las células plasmáticas.

No se conocen completamente los mecanismos precisos mediante los cuales el ocrelizumab ejerce sus efectos terapéuticos clínicos en la esclerosis múltiple, pero se supone que implican la inmunomodulación a través de la reducción del número y de la función de los linfocitos B que expresan el CD20. Después de unirse a la superficie celular, el ocrelizumab provoca una depleción de los linfocitos B que expresan el CD20 a través de la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, la citotoxicidad dependiente del complemento y la apoptosis. La capacidad de reconstitución de los linfocitos B y la inmunidad humoral preexistente se conservan. Además, la inmunidad innata y el número total de linfocitos T no se ven afectados.

Ocrelizumab (Ro4964913) CDS 15.0

Efectos farmacodinámicos

El tratamiento con OCREVUS causa una depleción rápida de los linfocitos B CD19+ en la sangre 14 días después del tratamiento (primer momento de evaluación), lo que constituye un efecto farmacológico esperado. Este efecto se mantuvo durante todo el periodo de tratamiento con OCREVUS i.v.. En lo que respecta al número de linfocitos B, se utiliza el CD19 ya que la presencia de OCREVUS interfiere en el reconocimiento del CD20 por el ensayo (v. 3.1.1 *Mecanismo de acción*).

En los estudios de fase III, entre cada dosis de OCREVUS i.v., hasta un 5 % de los pacientes mostraron una repleción de los linfocitos B (por encima del LIN o del valor inicial) al menos en un momento de valoración. El grado y la duración de la depleción de los linfocitos B fue congruente en los ensayos en la EMPP y la EMR.

El seguimiento más prolongado después de la última infusión de OCREVUS i.v. (estudio de fase II WA21493, $N = 51$) indica que la mediana del tiempo transcurrido hasta la repleción de los linfocitos B (hasta alcanzar los valores iniciales o valores por encima del LIN, lo que antes ocurriera) fue de 72 semanas (intervalo 27-175 semanas). El 90 % de los pacientes mostraron una repleción de los linfocitos B hasta valores por encima del LIN o los valores iniciales aproximadamente dos años y medio después de la última infusión.

3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia

OCREVUS i.v.

Formas recidivantes de la esclerosis múltiple

La eficacia y la seguridad de OCREVUS se evaluaron en dos ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento (doble ciego) y con doble simulación, comparativos con tratamiento activo, con idéntico diseño, realizados en pacientes con formas recidivantes de la esclerosis múltiple (según los criterios de McDonald de 2010). En la tabla 3 se presenta un resumen del diseño de los estudios y las características iniciales de las poblaciones respectivas.

Las características demográficas y las características iniciales de la enfermedad estaban adecuadamente equilibradas en los dos grupos de tratamiento. Los pacientes tratados con OCREVUS (grupo A) recibieron una dosis de 600 mg cada 6 meses (dosis 1 en 2 infusiones i.v. de 300 mg, administradas con 2 semanas de diferencia); las dosis posteriores se administraron en una infusión i.v. única de 600 mg. Los pacientes del grupo B recibieron interferón β -1a (Rebif®) en dosis de 44 μ g mediante inyección s.c. 3 veces por semana.

Los principales resultados clínicos y de las IRM relativos a la eficacia se presentan en la tabla 4 y la figura 1.

Ocrelizumab (Ro4964913)
CDS 15.0

Tabla 3 Diseño y características demográficas de las poblaciones de los estudios

| | Estudio 1 | | Estudio 2 | |
|---|---|------------------------------------|---|------------------------------------|
| Nombre del estudio | WA21092 (OPERA I) (n = 821) | | WA21093 (OPERA II) (n = 835) | |
| Diseño de los estudios | | | | |
| Población de los estudios | Pacientes con formas recidivantes de la esclerosis múltiple | | | |
| Antecedentes de la enfermedad en la preselección | Al menos dos recidivas en los dos años previos o una recidiva en el año anterior; puntuación en la escala del estado de discapacidad ampliada (EDSS) de 0-5,5, ambos inclusive. | | | |
| Duración del estudio | 2 años (96 semanas) | | | |
| Grupos de tratamiento | Grupo A: OCREVUS, 600 mg Grupo B: interferón β-1a (Rebif®), 44 µg s.c. (IFN) | | | |
| Características al inicio del estudio | OCREVUS 600 mg (n = 410) | IFN 44 µg (n = 411) | OCREVUS 600 mg (n = 417) | IFN 44 µg (n = 418) |
| Media de la edad (años) | 37,1 | 36,9 | 37,2 | 37,4 |
| Distribución por sexo (% varones/% mujeres) | 34,1/65,9 | 33,8/66,2 | 35,0/65,0 | 33,0/67,0 |
| Duración (media/mediana) de la enfermedad desde el inicio de los síntomas de esclerosis múltiple (años) | 6,74/4,88 | 6,25/4,62 | 6,72/5,16 | 6,68/5,07 |
| Duración (media/mediana) de la enfermedad desde el diagnóstico (años) | 3,82/1,53 | 3,71/1,57 | 4,15/2,10 | 4,13/1,84 |
| Media del número de recidivas en el último año | 1,31 | 1,33 | 1,32 | 1,34 |
| Media del número de lesiones potenciadas en T1 con gadolinio | 1,69 | 1,87 | 1,82 | 1,95 |
| Media del número de lesiones en T2 | 51,04 | 51,06 | 49,26 | 51,01 |

Ocrelizumab (Ro4964913)
CDS 15.0

Tabla 4 Principales variables de valoración de la evolución clínica y los resultados de las IRM de los estudios WA21092 y WA21093

| Variables de valoración | Estudio 1: WA21092 (OPERA I) | | Estudio 2: WA21093 (OPERA II) | |
|--|--|---------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| | OCREVUS 600 mg (n = 410) | IFN 44 µg (n = 411) | OCREVUS 600 mg (n = 417) | IFN 44 µg (n = 418) |
| Variables de valoración clínicas | | | | |
| Tasa de recidiva anualizada (variable de valoración principal) | 0,156 | 0,292 | 0,155 | 0,290 |
| Reducción relativa | 46 % (p < 0,0001) | | 47 % (p < 0,0001) | |
| Proporción de pacientes con PDC - 12 semanas ³ Reducción del riesgo (análisis combinado) ¹ | 9,8 % con OCREVUS y 15,2 % con IFN 40 % (p = 0,0006) | | | |
| Reducción del riesgo (estudios individuales) ² | 43 % (p = 0,0139) | | 37 % (p = 0,0169) | |
| Proporción de pacientes con PDC - 24 semanas ³ Reducción del riesgo (análisis combinado) ¹ | 7,6 % con OCREVUS y 12,0 % con IFN 40 % (p = 0,0025) | | | |
| Reducción del riesgo (estudios individuales) ² | 43 % (p = 0,0278) | | 37 % (p = 0,0370) | |
| Proporción de pacientes con mejoría de la discapacidad confirmada mantenida durante al menos 12 semanas ⁴ (datos combinados) | 20,7 % con OCREVUS y 15,6 % con IFN | | | |
| Aumento relativo (análisis combinado) ¹ Aumento relativo (estudios individuales) ² | 33 % (p = 0,0194) | | | |
| | 61 % (p = 0,0106) | | 14 % (p = 0,4019) | |
| Media del cambio respecto a los valores iniciales en la puntuación en la escala funcional compuesta para la esclerosis múltiple (MSFC) | 0,213 | 0,174 | 0,276 | 0,169 |
| Diferencia | 0,039 (p = 0,3261) | | 0,107 (p = 0,0040) | |
| Proporción de pacientes sin indicios de actividad de la enfermedad ⁵ | 48 % | 29 % | 48 % | 25 % |
| Aumento relativo ² | 64 % (p < 0,0001) | | 89 % (p < 0,0001) | |
| Variables de valoración de los resultados de las IRM | | | | |
| Media del número de lesiones potenciadas en T1 con gadolinio por IRM | 0,016 | 0,286 | 0,021 | 0,416 |
| Reducción relativa | 94 % (p < 0,0001) | | 95 % (p < 0,0001) | |
| Media del número de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o de mayor tamaño por IRM | 0,323 | 1,413 | 0,325 | 1,904 |
| Reducción relativa | 77 % (p < 0,0001) | | 83 % (p < 0,0001) | |
| Media del número de nuevas lesiones hipointensas en T1 (agujeros negros crónicos) por IRM | 0,420 | 0,982 | 0,449 | 1,255 |

Ocrelizumab (Ro4964913)
CDS 15.0

| | | | | |
|--|---|--------|--|--------|
| Reducción relativa | 57 % ($p < 0,0001$) | | 64 % ($p < 0,0001$) | |
| Cambio porcentual del volumen encefálico de la semana 24 a la 96 | -0,572 | -0,741 | -0,638 | -0,750 |
| Reducción relativa de la pérdida de volumen encefálico | 22,8 % ($p = 0,0042$) ⁶ | | 14,9 % ($p = 0,0900$) | |
| Calidad de vida | | | | |
| Media del cambio respecto a los valores iniciales en el componente de la salud física del cuestionario SF-36 | 0,036 | -0,657 | 0,326 | -0,833 |
| Diferencia | 0,693 ($p = 0,2193$) | | 1,159 ($p = 0,0404$) ⁶ | |

¹ Datos de los estudios 1 y 2 combinados prospectivamente.

² Valor p no confirmatorio; el análisis no formaba parte de la jerarquía de análisis preespecificada.

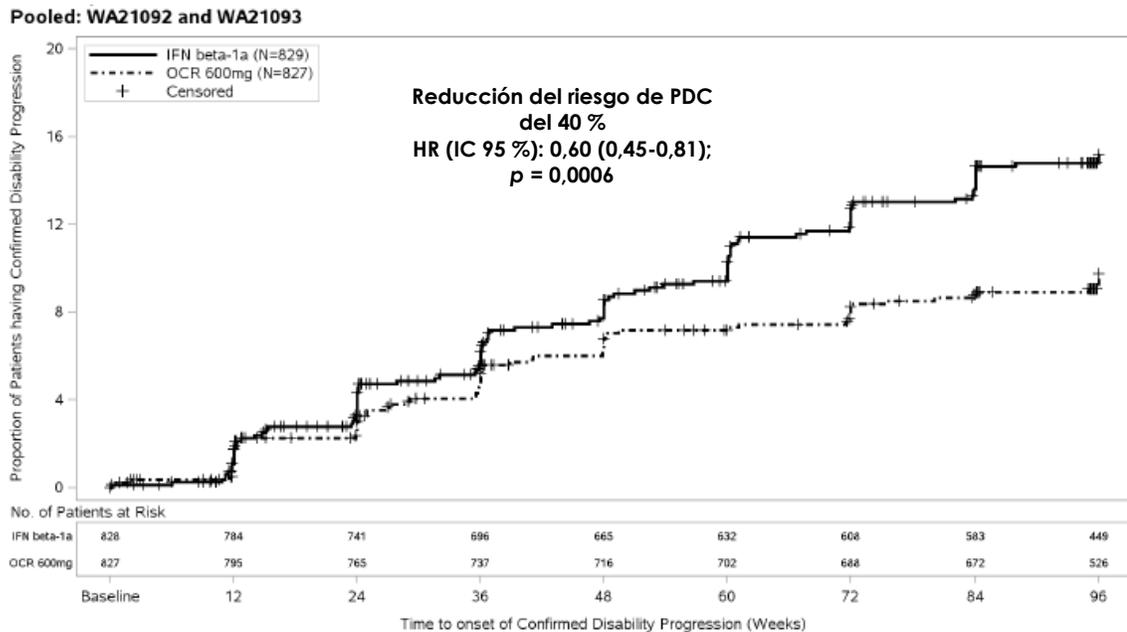
³ Se definió como un aumento $\geq 1,0$ punto respecto al inicio del estudio en la puntuación en la escala del estado de discapacidad ampliada (EDSS) en los pacientes con una puntuación inicial $\leq 5,5$, o $\geq 0,5$ cuando la puntuación inicial es $> 5,5$; estimaciones de Kaplan-Meier en la semana 96.

⁴ Se definió como una disminución $\geq 1,0$ punto respecto al inicio del estudio en la puntuación en la escala del estado de discapacidad ampliada (EDSS) en los pacientes con una puntuación inicial ≥ 2 y $\leq 5,5$, o $\geq 0,5$ cuando la puntuación inicial es $> 5,5$. No se incluyó en el análisis a los pacientes con una puntuación < 2 al inicio del estudio.

⁵ Se define como la ausencia de recidivas definidas en el protocolo, progresión de la discapacidad confirmada (PDC) y cualquier actividad en la IRM (ya sean lesiones potenciadas en T1 con gadolinio o lesiones en T2 nuevas o de mayor tamaño) durante las 96 semanas de tratamiento. Resultado exploratorio basado en la población por intención de tratar (IDT) completa.

⁶ Valor p no confirmatorio; el procedimiento de análisis jerárquico concluyó antes de alcanzar el objetivo.

Figura 1 Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta el inicio de la progresión de la discapacidad confirmada, sostenida durante al menos 12 semanas, teniendo lugar el evento inicial de empeoramiento neurológico durante el periodo de tratamiento con doble enmascaramiento (población IDT combinada)*



De arriba abajo: **Pooled: WA21092 and WA21093 = Combinados: WA21092 y WA21093**; Proportion of Patients having Confirmed Disability Progression = Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada; IFN beta-1a (N = 829) = IFN β -1a (N = 829); OCR 600 mg (N = 827) = OCR

Ocrelizumab (Ro4964913)

CDS 15.0

600 mg ($N = 827$); + Censored = + Datos sometidos a censura estadística; No. of Patients at Risk = N.º de pacientes en riesgo; IFN beta-1a = IFN β -1a ; OCR 600 mg = OCR 600 mg; Baseline = Inicio del estudio; Time to onset of Confirmed Disability Progression (Weeks) = Tiempo transcurrido hasta el inicio de la progresión de la discapacidad confirmada (semanas).

* *Análisis combinado preespecificado de los estudios OPERA I y II*

Los resultados de los análisis combinados preespecificados del tiempo transcurrido hasta la PDC sostenida durante al menos 12 semanas (reducción del riesgo del 40 % con OCREVUS en comparación con el interferón β -1^a, $p = 0,0006$) fue muy congruente con los resultados mantenidos durante al menos 24 semanas (reducción del riesgo del 40 % con OCREVUS en comparación con el interferón β -1^a, $p = 0,0025$).

Subestudio de una infusión más breve

Se evaluó la seguridad de la infusión más breve (2 horas) de OCREVUS i.v. en un subestudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, con enmascaramiento doble, comparativo, con grupos paralelos, del estudio MA30143 («Ensemble») en pacientes con EMRR que no habían recibido anteriormente ningún otro tratamiento modificador de la esclerosis múltiple. La primera dosis de OCREVUS i.v. se administró en dos infusiones de 300 mg (600 mg en total) con 14 días de intervalo entre ambas. Desde la segunda dosis o dosis posteriores (dosis 2-6), se asignó aleatoriamente a los pacientes, en una proporción 1:1, al grupo de la infusión convencional, en el que se infundió OCREVUS i.v. durante aproximadamente 3,5 horas cada 24 semanas, o al grupo de la infusión más breve, en el que se infundió OCREVUS i.v. durante cerca de 2 horas cada 24 semanas. La aleatorización se estratificó en función de la región y de la dosis a la que fueron asignados aleatoriamente los pacientes por primera vez. El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes con RRI que tuvieron lugar durante la primera infusión de OCREVUS i.v. asignada aleatoriamente o en un plazo máximo de 24 horas desde dicha infusión. El análisis principal se llevó a cabo cuando se aleatorizó a 580 pacientes.

La proporción de pacientes con RRI que tuvieron lugar durante la primera infusión asignada aleatoriamente o en un plazo máximo de 24 horas desde dicha infusión fue del 24,6 % en el grupo de la infusión más breve, en comparación con el 23,1 % en el grupo de la infusión convencional. La diferencia estratificada entre grupos fue similar. En general, con todas las dosis asignadas aleatoriamente, la mayoría de las RRI fueron leves o moderadas; solo dos RRI fueron graves en cuanto a la intensidad (una en cada grupo). No se registró ninguna RRI potencialmente mortal, mortal o grave.

Esclerosis múltiple primaria progresiva

La eficacia y la seguridad de OCREVUS se evaluaron también en un ensayo clínico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo que se realizó en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva (estudio WA25046). En la tabla 5 se presenta un resumen del diseño del estudio y las características iniciales de la población.

Las características demográficas y las características de la enfermedad al inicio del estudio estaban adecuadamente equilibradas en los dos grupos de tratamiento.

Los pacientes tratados con OCREVUS (grupo A) recibieron una dosis de 600 mg cada 6 meses (en 2 infusiones i.v. de 300 mg, administradas con 2 semanas de diferencia). Los pacientes del grupo B recibieron el placebo. Durante el estudio de fase III en pacientes con EMPP, los pacientes recibieron la dosis de 600 mg en 2 infusiones de

Ocrelizumab (Ro4964913)
CDS 15.0

300 mg, administradas con 2 semanas de diferencia durante todo el periodo de tratamiento. Las infusiones de 600 mg en los pacientes con EMR y las 2 infusiones de 300 mg en los pacientes con EMPP mostraron perfiles farmacocinéticos-farmacodinámicos (FC-FD) congruentes. Los perfiles de RRI por infusión también fueron similares, independientemente de si la dosis de 600 mg se administró en una sola infusión de 600 mg o en 2 infusiones de 300 mg con 2 semanas de diferencia (v. 2.6 y 3.2), pero debido a que el número global de infusiones fue mayor con el esquema de 2 infusiones de 300 mg, el número total de RRI es mayor. En consecuencia, después de la dosis 1, se recomienda administrar OCREVUS en una infusión única de 600 mg (v. tabla 1) para reducir el número total de infusiones (con exposición concomitante a metilprednisolona administrada como profilaxis) y de RRI.

Tabla 5 Diseño del estudio y características iniciales en el estudio WA25046

| Nombre del estudio | Estudio WA25046 ORATORIO (n = 732) | |
|---|--|-------------------|
| Diseño del estudio | | |
| Población del estudio | Pacientes con la forma primaria progresiva de la esclerosis múltiple | |
| Duración del estudio | Condicionada por los eventos (<i>mínimo 120 semanas y 253 eventos de PDC</i>) <i>Mediana del periodo de seguimiento: OCREVUS, 3,0 años; placebo, 2,8 años</i> | |
| Edad y antecedentes de la enfermedad en la preselección | Edad: 18-55 años, EDSS: 3,0-6,5 | |
| Grupos de tratamiento | Grupo A: OCREVUS, 600 mg Grupo B: Placebo, con aleatorización en una proporción 2:1 | |
| Características al inicio del estudio | OCREVUS 600 mg (n = 488) | Placebo (n = 244) |
| Media de la edad (años) | 44,7 | 44,4 |
| Distribución por sexo (% varones/% mujeres) | 51,4/48,6 | 49,2/50,8 |
| Duración (media/mediana) de la enfermedad desde el inicio de los síntomas de esclerosis múltiple (años) | 6,7/6,0 | 6,1/5,5 |
| Duración (media/mediana) de la enfermedad desde el diagnóstico de EMPP (años) | 2,9/1,6 | 2,8/1,3 |
| Media de la puntuación en la escala del estado de discapacidad ampliada (EDSS) | 4,7 | 4,7 |

Los principales resultados clínicos y de las IRM se presentan en la tabla 6 y la figura 2.

Ocrelizumab (Ro4964913)
CDS 15.0

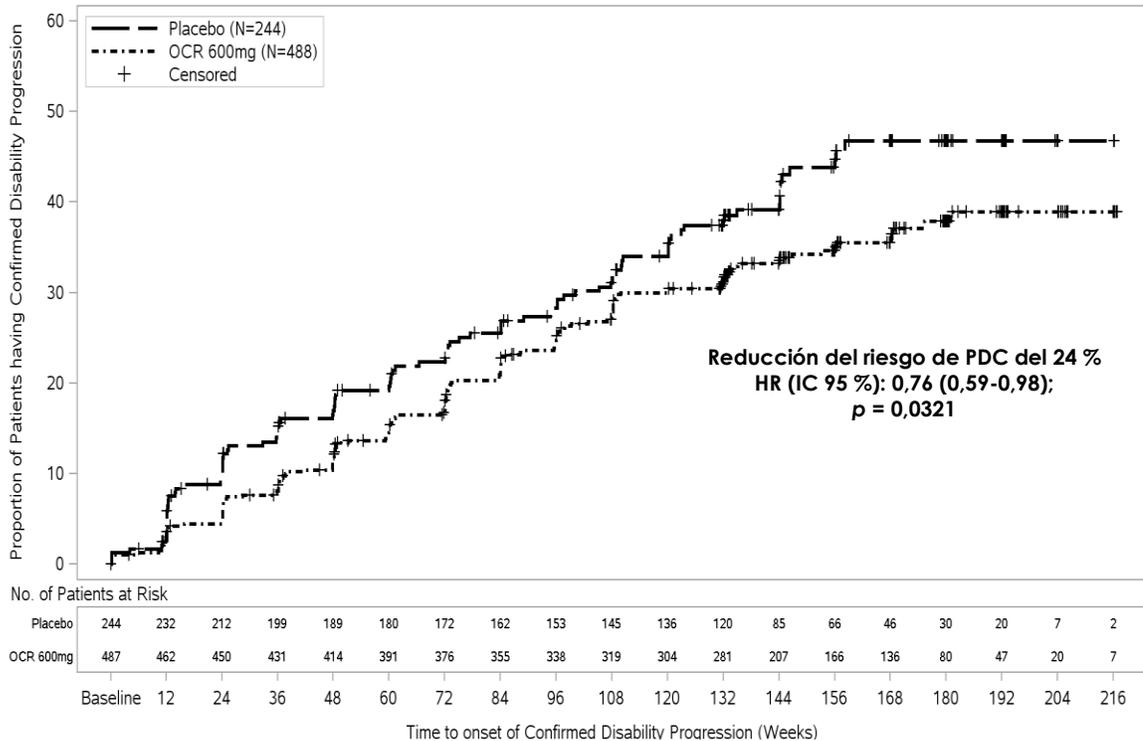
Tabla 6 Principales variables de valoración de la evolución clínica y los resultados de las IRM del estudio WA25046 (EMPP)

| | Estudio 3 | |
|--|-----------------------------|----------------------|
| | WA25046 (Oratorio) | |
| Variables de valoración | OCREVUS 600 mg (n = 488) | Placebo (n = 244) |
| Variables de valoración clínicas | | |
| Variable principal de valoración de la eficacia Proporción de pacientes con PDC – 12 semanas ¹ (variable de valoración principal) Reducción del riesgo | 30,2 % | 34,0 % |
| | 24 % (p = 0,0321) | |
| Proporción de pacientes con PDC – 24 semanas ¹ Reducción del riesgo | 28,3 % | 32,7 % |
| | 25 % (p = 0,0365) | |
| Cambio porcentual en la prueba de marcha de los 25 pies (test de marcha de los 25 pies (7,625 m; <i>Timed 25-foot Walk Test</i> [T25FW]) desde el inicio del estudio hasta la semana 120 Reducción relativa de la tasa de progresión en el tiempo de marcha | 38,9 | 55,1 |
| | 29,4 % (p = 0,0404) | |
| Variables de valoración de las IRM | | |
| Cambio porcentual en el volumen de las lesiones hiperintensas en T2 desde el inicio del estudio hasta la semana 120 | -3,4 | 7,4 |
| | (p <0,0001) | |
| Cambio porcentual del volumen encefálico de la semana 24 a la 120 Reducción relativa de la tasa de pérdida de volumen encefálico | -0,902 | -1,093 |
| | 17,5 % (p = 0,0206) | |
| Calidad de vida | | |
| Media del cambio respecto a los valores iniciales en el componente de la salud física del cuestionario SF-36 Diferencia | -0,731 | -1,108 |
| | 0,377 (p = 0,6034) | |

¹ Se definió como un aumento $\geq 1,0$ punto respecto al inicio del estudio en la puntuación en la escala del estado de discapacidad ampliada (EDSS) en los pacientes con una puntuación inicial $\leq 5,5$, o $\geq 0,5$ cuando la puntuación inicial es $> 5,5$; estimaciones de Kaplan-Meier en la semana 120.

Ocrelizumab (Ro4964913)
CDS 15.0

Figura 2 Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta el inicio de la progresión de la discapacidad confirmada, sostenida durante al menos 12 semanas, teniendo lugar el evento inicial de empeoramiento neurológico durante el periodo de tratamiento con doble enmascaramiento (población IDT)*



De arriba abajo: Proportion of Patients having Confirmed Disability Progression = Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada; Placebo (N = 244) = Placebo (N = 244); OCR 600 mg (N = 488) = OCR 600 mg (N = 488); + Censored = + Datos sometidos a censura estadística; No. of Patients at Risk = N.º de pacientes en riesgo; Placebo = Placebo; OCR 600 mg = OCR 600 mg; Baseline = Inicio del estudio; Time to onset of Confirmed Disability Progression (Weeks) = Tiempo transcurrido hasta el inicio de la progresión de la discapacidad confirmada (semanas).

* El seguimiento de todos los pacientes de este análisis fue de 120 semanas como mínimo. El análisis principal se basa en todos los eventos acumulados.

Se realizaron análisis *a posteriori* en el periodo comparativo ampliado, que incluye el tratamiento bajo enmascaramiento doble y aproximadamente 9 meses más de seguimiento comparativo hasta la incorporación a la fase de PSE o hasta la retirada del tratamiento en estudio. La proporción de pacientes con una PDC a una puntuación $\geq 7,0$ en la EDSS durante al menos 24 semanas (PDC-24S a EDSS $\geq 7,0$ [tiempo hasta necesitar una silla de ruedas]) fue del 9,1 % en el grupo del placebo y del 4,8 % en el grupo de OCREVUS en la semana 144, lo que supuso una reducción del riesgo del tiempo hasta necesitar una silla de ruedas del 47 % (HR: 0,53 [0,31; 0,92]) durante el periodo de tratamiento comparativo ampliado. Estos resultados fueron de naturaleza exploratoria e incluyeron datos posteriores a la retirada del enmascaramiento

Ocrelizumab (Ro4964913)

CDS 15.0

OCREVUS s.c.

OCARINA II

El estudio CN42097 (OCARINA II) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, sin enmascaramiento y de grupos paralelos para evaluar la farmacocinética, la farmacodinámica, la seguridad, la inmunogenicidad y los efectos radiológicos y clínicos de OCREVUS s.c. en comparación con OCREVUS i.v. en pacientes con EMR o EMPP. OCARINA II se diseñó para demostrar la ausencia de inferioridad del tratamiento con OCREVUS s.c. frente a OCREVUS i.v. basándose en el criterio de valoración principal farmacocinético de área bajo la curva de concentración con respecto al tiempo (ABC) hasta la semana 12 después de la inyección/infusión (ABC_{s1-12}).

Un total de 236 pacientes con EMR o EMPP (213 pacientes con EMR, 23 pacientes con EMPP) fueron aleatorizados en una proporción 1:1 al grupo de administración s.c. o al grupo de administración i.v. Durante el periodo comparativo (desde el día 0 hasta la semana 24), los pacientes recibieron una sola inyección s.c. de 920 mg en el día 1 del estudio o dos infusiones i.v. de 300 mg en los días 1 y 14 del estudio. Después del periodo comparativo, todos los pacientes tuvieron la oportunidad de recibir inyecciones adicionales de 920 mg s.c. en las semanas 24 y 48 (dosis 2 y 3). Se excluyó a los pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con anticuerpos anti-CD20 en los últimos 24 meses, incluido ocrelizumab. Los pacientes tenían 18-65 años de edad y una puntuación EDSS de entre 0 y 6,5 en el momento de la selección. Las características demográficas fueron similares y las características basales estuvieron bien equilibradas en los dos grupos de tratamiento. La media de edad fue de 39,9 años en el grupo de administración s.c. y de 40,0 años en el grupo de administración i.v. El 34,7 % de los pacientes fueron varones en el grupo de administración s.c. y el 40,7 % fueron varones en el grupo de administración i.v. La media/mediana del tiempo desde el diagnóstico de EM fue de 5,70/3,10 años en el grupo de administración s.c. y de 4,78/2,35 años en el grupo de administración i.v.

Se demostró ausencia de inferioridad de la exposición a ocrelizumab tras la administración de OCREVUS s.c. 920 mg en comparación con OCREVUS i.v. 600 mg en cuanto al criterio de valoración principal farmacocinético de ABC hasta la semana 12 (ABC_{s1-12}) después de la inyección (v. 3.2 Propiedades farmacocinéticas). Se espera que la ausencia de inferioridad farmacocinética observada dé lugar a una relación beneficio-riesgo comparable.

OCARINA I

El estudio CN41144 (OCARINA I) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, sin enmascaramiento y de grupos paralelos para evaluar la farmacocinética, la seguridad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad de OCREVUS s.c. en comparación con OCREVUS i.v. en pacientes con EMR o EMPP. Un objetivo fundamental del estudio fue determinar la biodisponibilidad de OCREVUS s.c. para seleccionar la dosis s.c. para el estudio posterior de fase 3, CN42097 (OCARINA II). Esto se hizo comparando el perfil farmacocinético de OCREVUS s.c. y el de OCREVUS i.v. en cuanto al área bajo la curva de concentración con respecto al tiempo (ABC). El estudio aporta datos complementarios de seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad con la administración s.c. repetida (v. 2.6 Reacciones adversas y 3.1.3 Inmunogenicidad).

Ocrelizumab (Ro4964913) CDS 15.0

Actividad de la enfermedad en el periparto

La actividad de la enfermedad en el periparto se evaluó en 99 mujeres tratadas con OCREVUS en 13 ensayos clínicos intervencionistas que experimentaron al menos un embarazo con desenlace de nacido vivo. La mediana del tiempo transcurrido hasta la última administración de OCREVUS fue de 4,3 [IIC: 2,3-5,5] meses antes del UPM. Un total de 15 mujeres recibieron OCREVUS durante la gestación a las 3,9 [3,0-4,1] semanas de gestación y 28 mujeres reanudaron el tratamiento con OCREVUS después del parto a los 3,8 [1,9-7,0] meses. La tasa anualizada de recidivas se mantuvo baja en el año anterior al embarazo (0,07 [IC95%: 0,02, 0,14]), durante el embarazo (0,03 [IC95%: 0,00-0,10]) y hasta 1 año después del parto (0,04 [IC95%: 0,01, 0,16]).

Estos resultados concuerdan con un análisis de 73 embarazos a término o con parto prematuro en 69 mujeres que recibieron OCREVUS de un registro internacional de esclerosis múltiple. La mediana del tiempo transcurrido hasta la última administración de OCREVUS fue de 1,9 [IIC: 0-4,8] meses antes de la concepción. La tasa anualizada de recidivas se mantuvo baja en el año anterior al embarazo (0,15 [IC95%: 0,07, 0,29]), durante el embarazo (0 [IC95%: 0, 0,07]) y hasta 6 meses después del parto (0,09 [IC95%: 0,02, 0,27]).

3.1.3 Inmunogenicidad

Los datos relativos a la inmunogenicidad dependen mucho de la sensibilidad y la especificidad de los métodos de análisis utilizados. Por otra parte, la incidencia observada de un resultado positivo en un método analítico puede estar influida por diversos factores, como la manipulación de las muestras, el calendario de recogida de éstas, la interferencia de otros fármacos, la medicación concomitante y la enfermedad de fondo. Así pues, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra el ocrelizumab con la de anticuerpos contra otros productos puede llevar a conclusiones erróneas.

OCREVUS i.v.

En los ensayos de la esclerosis múltiple (WA21092, WA21093 y WA25046), se realizaron análisis para detectar anticuerpos contra el fármaco en múltiples momentos de valoración (al inicio del estudio y cada 6 meses después del tratamiento, durante todo el estudio). De los 1311 pacientes tratados con ocrelizumab, 12 (~1 %) presentaron anticuerpos contra el fármaco durante el tratamiento; 2 de estos pacientes tenían anticuerpos neutralizantes. No se puede evaluar la repercusión en la seguridad y la eficacia del desarrollo de anticuerpos contra el fármaco durante el tratamiento, dada la baja incidencia de aparición de anticuerpos contra el fármaco asociados a la administración de OCREVUS.

OCREVUS s.c.

En los estudios OCARINA II y OCARINA I, ningún paciente presentó anticuerpos contra ocrelizumab durante el tratamiento.

La incidencia de anticuerpos anti-rHuPH20 (hialuronidasa) durante el tratamiento en pacientes tratados con OCREVUS s.c. en OCARINA I fue del 2,3 % (3/132). Ningún paciente de OCARINA II presentó anticuerpos anti-rHuPH20 durante el tratamiento.

Ocrelizumab (Ro4964913) CDS 15.0

3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La farmacocinética de OCREVUS en los estudios en pacientes con esclerosis múltiple se describió adecuadamente mediante un modelo bicompartimental con aclaramiento dependiente del tiempo, y con parámetros FC típicos de un anticuerpo monoclonal del tipo de la IgG₁. Las estimaciones del aclaramiento y del volumen del compartimiento central fueron de 0,17 l/día y 2,78 l, las del volumen del compartimiento periférico y el aclaramiento entre compartimientos fueron de 2,68 l y 0,294 l/día, y la del aclaramiento dependiente del tiempo inicial fue de 0,0489 l/día, que disminuyó, con una semivida de 33 semanas.

OCREVUS i.v.

La exposición global (área bajo la curva de las concentraciones respecto al tiempo [ABC] durante los intervalos de administración de 24 semanas) fue idéntica en los estudios de pacientes con EMPP que recibieron 2 infusiones de 300 mg y de pacientes con EMR tratados con 1 infusión de 600 mg, tal como se esperaba al ser idéntica la dosis de 600 mg i.v. administrada. El ABC_t después de la cuarta dosis de 600 mg de OCREVUS i.v. fue de 3510 µg/ml·día, y la media de la concentración máxima (C_{máx}) fue de 212 µg/ml en los pacientes con EMR (infusión de 600 mg) y de 141 µg/ml en los pacientes con EMPP (infusiones de 300 mg). La semivida terminal fue de 26 días.

OCREVUS s.c.

Tras la administración de 920 mg de OCREVUS s.c., la exposición media estimada (ABC durante el intervalo de administración de 24 semanas) fue de 3730 µg/ml·día.

El criterio de valoración principal farmacocinético de OCARINA II, ABC_{W1-12} tras la administración de 920 mg de OCREVUS s.c., demostró no ser inferior a OCREVUS i.v. El cociente de medias geométricas (CMG) para el ABC_{s1-12} fue de 1,29 (IC del 90 %: 1,23-1,35).

3.2.1 Absorción

OCREVUS i.v. se administra mediante infusión i.v.

La biodisponibilidad estimada tras la administración s.c. de 920 mg de OCREVUS s.c. fue del 81 %. La C_{máx} media fue de 132 µg/ml y la t_{máx} se alcanzó al cabo de aproximadamente 4 días (intervalo: 2-13 días).

3.2.2 Distribución

La estimación FC poblacional del volumen de distribución del compartimiento central fue de 2,78 l. Las estimaciones del volumen del compartimiento periférico y el aclaramiento entre compartimientos fueron de 2,68 l y 0,294 l/día, respectivamente.

3.2.3 Metabolismo

No se ha estudiado directamente el metabolismo del ocrelizumab, dado que los anticuerpos se depuran principalmente por catabolismo.

Ocrelizumab (Ro4964913)
CDS 15.0

3.2.4 Eliminación

La estimación del aclaramiento constante fue de 0,17 l/día, y la del aclaramiento dependiente del tiempo inicial fue de 0,0489 l/día, que disminuyó, con una semivida de 33 semanas. La semivida de eliminación terminal fue de 26 días.

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética del ocrelizumab en niños y adolescentes (menores de 18 años).

Población geriátrica

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética del ocrelizumab en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal. En los ensayos clínicos se incluyó a pacientes con insuficiencia renal leve, sin que se observaran cambios en la farmacocinética del ocrelizumab en dichos pacientes.

Insuficiencia hepática

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal. En los ensayos clínicos se incluyó a pacientes con insuficiencia hepática leve, sin que se observaran cambios en la farmacocinética del ocrelizumab en dichos pacientes.

3.3 DATOS NO CLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

3.3.1 Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad, dado que no se dispone de modelos en animales o *in vitro* que sean adecuados para evaluar el potencial carcinógeno del ocrelizumab.

3.3.2 Genotoxicidad

No se han llevado a cabo estudios para determinar el potencial mutagénico del ocrelizumab. No es previsible que el ocrelizumab interactúe directamente con el ADN u otro tipo de material cromosómico.

3.3.3 Trastornos de la fecundidad

Los datos no clínicos no evidencian ningún peligro especial para el ser humano de acuerdo con los resultados de los estudios de la fecundidad masculina y femenina realizados en el macaco cangrejero expuesto al ocrelizumab o a la hialuronidasa.

No se observaron efectos sobre los órganos reproductores en macacos macho que recibieron ocrelizumab mediante inyección intravenosa (tres dosis de carga de 15 o

Ocrelizumab (Ro4964913)

CDS 15.0

75 mg/kg, seguidas de dosis semanales de 20 o 100 mg/kg) durante 8 semanas. Tampoco se observaron efectos sobre el ciclo estral en las hembras de macaco que recibieron ocrelizumab durante tres ciclos menstruales con la misma pauta posológica. Las dosis evaluadas en los macacos son 2 y 10 veces la dosis recomendada en el ser humano de 600 mg de ocrelizumab por vía intravenosa, en mg/kg.

Las hialuronidasas se encuentran en la mayoría de los tejidos del organismo. Cuando se administró hialuronidasa humana recombinante por vía subcutánea a macacos cangrejeros durante 39 semanas en dosis de hasta 220 000 U/kg, que es > 668 veces mayor que la dosis humana, no se hallaron indicios de toxicidad para el aparato reproductor masculino o femenino mediante la vigilancia periódica de parámetros en vida, como análisis del semen, niveles hormonales, ciclos menstruales, ni tampoco a partir de los datos de anatomía patológica macroscópica, histopatología y peso de los órganos.

3.3.4 Toxicidad en la reproducción

Se desconoce si OCREVUS afecta a la fecundidad (véase el apartado 2.5.2). En un estudio del desarrollo embriofetal realizado en el macaco cangrejero, no se hallaron indicios de toxicidad materna, teratogenicidad o embriotoxicidad después de administrar OCREVUS en dosis de 75/100 mg/kg (dosis de carga/dosis del estudio).

En un estudio del desarrollo prenatal y posnatal en el macaco cangrejero, la administración de OCREVUS (dosis de carga/dosis del estudio de 15/20 mg/kg y 75/100 mg/kg, que corresponden a dosis humanas equivalentes aproximadamente a 3000 mg [unas 5 veces superiores a la dosis clínica] y de 15 000 mg [aproximadamente 25 veces la dosis clínica], respectivamente) se asoció a glomerulopatía (7/24 animales), formación de folículos linfáticos en la médula ósea (9/24 animales) e inflamación linfoplasmocítica en el riñón (2/24 animales). El peso testicular de los neonatos disminuyó significativamente en el grupo de la dosis de 75/100 mg/kg en comparación con los animales de referencia. Se registraron dos casos de animales moribundos en el estudio (2/24), uno atribuido a debilidad a causa del nacimiento prematuro, asociada a una infección oportunista, y el otro a una meningoencefalitis infecciosa que afectaba al cerebelo de la cría de una hembra con infección activa (mastitis). Es posible que la depleción de los linfocitos B influyera en el curso de ambas infecciones neonatales. Se observó que las crías recién nacidas de hembras expuestas a OCREVUS presentaban una depleción de las poblaciones de linfocitos B en el periodo posnatal.

3.3.5 Otros

Los datos no clínicos no revelan ningún peligro especial para el ser humano de acuerdo con los resultados de los estudios farmacológicos de seguridad y de toxicidad aguda y con dosis repetidas.

La administración s.c. de ocrelizumab con hialuronidasa fue bien tolerada en ratas y cerdos enanos en los estudios de tolerabilidad local.

No se realizaron estudios de carcinogenicidad o genotoxicidad con la hialuronidasa humana recombinante. Los estudios de toxicología en la reproducción con rHuPH20 revelaron pérdidas embriofetales en ratones, con un nivel sin efecto >1100 veces superior a la dosis clínica propuesta y sin indicios de teratogenicidad.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 CONSERVACIÓN

OCREVUS i.v.

Viales

Consérvense los viales a 2-8 °C

El vial debe mantenerse en el acondicionamiento externo para protegerlo de la luz.

No debe congelarse. No debe agitarse.

Periodo de validez:

Conforme al registro local.

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «EXP» en el envase.

Periodo de validez de la solución para infusión intravenosa

OCREVUS no contiene conservantes. Para reducir el riesgo microbiológico, la solución para infusión preparada debe usarse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, puede conservarse hasta 24 h a 2-8 °C y hasta 8 horas a temperatura ambiente.

El producto es para un solo uso para un solo paciente. Cuando una infusión i.v. no pueda completarse el mismo día, la solución restante debe desecharse

OCREVUS s.c.

Viales

Consérvense los viales a 2-8 °C.

El vial debe mantenerse en el acondicionamiento externo para protegerlo de la luz.

No debe congelarse. No debe agitarse.

Si es necesario, el vial sin abrir se puede dejar a temperaturas ≤ 25 °C durante un máximo de 12 horas.

Los viales se pueden sacar y volver a guardar en el refrigerador de tal modo que el tiempo total combinado del vial sin abrir fuera del refrigerador no supere las 12 horas a ≤ 25 °C.

Periodo de validez

Conforme al registro local.

Ocrelizumab (Ro4964913)

CDS 15.0

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «EXP» en el envase.

Conservación de la jeringa

- Desde el punto de vista microbiológico, después de la transferencia del vial a la jeringa, el producto debe usarse de inmediato, ya que no contiene conservantes antimicrobianos. Si no se utiliza inmediatamente, el mantenimiento de los tiempos y las condiciones de conservación una vez abierto el envase son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a 2-8 °C.
- Si la preparación se ha realizado en condiciones asépticas controladas y validadas, la jeringa cerrada puede conservarse durante un máximo de 30 días en refrigerador a 2-8 °C, seguido de 8 horas con luz natural difusa a temperaturas ≤30 °C.

4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

OCREVUS i.v.

La preparación de OCREVUS i.v debe realizarla un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica. Para preparar la solución para infusión se debe usar una aguja y una jeringa estériles.

El producto no contiene conservantes y es para un solo uso exclusivamente.

OCREVUS i.v. puede contener finas partículas translúcidas o reflectantes asociadas a una opalescencia elevada. No debe usarse la solución si presenta cambios de color o si contiene partículas extrañas aisladas.

OCREVUS i.v. debe diluirse antes de la administración. Las soluciones de OCREVUS para infusión i.v. se preparan mediante dilución del producto farmacéutico en una bolsa de infusión que contenga cloruro de sodio al 0,9 % (300 mg/250 ml o 600 mg/500 ml), hasta alcanzar una concentración final del fármaco de aproximadamente 1,2 mg/ml.

La solución para infusión diluida debe administrarse usando un equipo de infusión con un filtro en línea de 0,2 µm o 0,22 µm.

Antes de iniciar la infusión i.v., el contenido de la bolsa de infusión debería estar a temperatura ambiente.

Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre OCREVUS i.v. y las bolsas y los equipos de administración i.v. de cloruro de polivinilo (PVC) o de poliolefina.

No deben usarse otros diluyentes para la dilución de OCREVUS, ya que no se ha estudiado su uso.

OCREVUS s.c.

Ocrelizumab (Ro4964913)

CDS 15.0

La preparación de OCREVUS s.c. debe realizarla un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.

OCREVUS s.c. es una solución monodosis lista para usar para inyección s.c. únicamente, y no debe diluirse o mezclarse con otros fármacos.

La solución de OCREVUS s.c. debe inspeccionarse visualmente para comprobar la ausencia de partículas o cambios de color. No debe usarse la solución si presenta cambios de color o si contiene partículas extrañas aisladas.

Preparación de la jeringa

Antes del uso, se debe sacar el vial del refrigerador y dejar que la solución alcance la temperatura ambiente.

Se debe extraer todo el contenido de la solución de OCREVUS s.c. del vial con una jeringa y una aguja de transferencia (se recomienda una aguja de calibre 21G).

Retirar la aguja de transferencia y acoplar un equipo de infusión s.c. (p. ej., con alas/de mariposa) con una aguja para inyección de 24-26G. Para la administración se debe utilizar un equipo de infusión s.c. con un volumen de retención residual que NO sea superior a 0,8 ml.

Hay que cebar la vía de infusión s.c. con la solución de producto farmacéutico para eliminar el aire de la vía de infusión y detenerse antes de que el líquido llegue a la aguja.

Es necesario asegurarse de que la jeringa contiene exactamente 23 ml de solución de producto farmacéutico después de cebar y expulsar cualquier volumen sobrante de la jeringa.

La administración debe realizarse de inmediato para evitar que la aguja se obstruya.

Se recomienda el uso inmediato, ya que OCREVUS s.c. no contiene conservantes antimicrobianos. Si la dosis no se administra inmediatamente, consulte «Conservación de la jeringa» a continuación. NO se debe conservar la jeringa preparada que se ha conectado al equipo de infusión s.c. ya cebado.

Conservación de la jeringa

- Si la dosis no se va a administrar inmediatamente, se debe utilizar una técnica aséptica para extraer todo el contenido de la solución de OCREVUS s.c. del vial e introducirlo en la jeringa para tener en cuenta el volumen de dosis (23 ml) más el volumen de cebado del equipo de infusión s.c. Se debe sustituir la aguja de transferencia por un tapón de cierre de jeringa. NO se debe conectar un equipo de infusión s.c. para la conservación.
- Si la jeringa se ha conservado en un refrigerador, se debe dejar que alcance la temperatura ambiente antes de la administración.

Ocrelizumab (Ro4964913)
CDS 15.0

Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre OCREVUS s.c. y el polipropileno (PP), el policarbonato (PC), el polietileno (PE), el cloruro de polivinilo (PVC), el poliuretano (PUR) o el acero inoxidable.

OCREVUS i.v. y s.c.

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica, y utilícense los sistemas de recogida disponibles localmente.

En lo que respecta al uso y la eliminación de las jeringas y otros objetos punzocortantes medicinales, se seguirán estrictamente las siguientes indicaciones:

- Nunca se deben reutilizar las agujas ni las jeringas.
- Todas las agujas y las jeringas deben colocarse en un recipiente desechable para objetos punzocortantes.

El producto que no se haya utilizado y el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con las normas locales.

4.3 PRESENTACIÓN COMERCIAL

OCREVUS i.v.

Caja x 1 vial con 10 mL de concentrado para solución para infusión + prospecto

OCREVUS s.c.

Caja x 1 vial con 23 mL de solución inyectable + prospecto

Medicamento: Manténgase fuera del alcance de los niños

Información de enero de 2025

Medicamento Biotecnológico Innovador

OCREVUS i.v.

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basilea, Suiza por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania.

Acondicionado por F. Hoffmann-La Roche Ltd. Kaiseraugst, Suiza.

Ocrelizumab (Ro4964913)
CDS 15.0

Importado por Roche Ecuador S.A. Teléfono: +593 2 399 7176 Correo electrónico:
ecuador.informacionmedica@roche.com

Venta bajo receta médica

OCREVUS s.c.

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basilea, Suiza por Roche Diagnostics GmbH,
Mannheim, Alemania.

Acondicionado por F. Hoffmann-La Roche AG, Kaiseraugst, Suiza

Importado por Roche Ecuador S.A. Teléfono: +593 2 399 7176 Correo electrónico:
ecuador.informacionmedica@roche.com

Venta bajo receta médica