



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-2404-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 15 de Marzo de 2019

Referencia: 1-47-1110-883-17-2

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-883-17-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será comercializada en la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley N° 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto OCREVUS / OCRELIZUMAB la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11 y 7729/11.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por el Departamento de Farmacología de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que el producto cuya autorización se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto OCREVUS para la indicación solicitada.

Que asimismo, las áreas intervinientes, sugieren las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biológico se deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo presentado ante el Departamento de Farmacovigilancia (FVG) a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del mismo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 5) todo cambio en el perfil de

seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de

Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Médicas (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunas de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA's) incluidas en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico y teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir el producto OCREVUS / OCRELIZUMAB dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad de la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcritos en la Disposición autorizante y en el Certificado

correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos y prospectos correspondientes y el Plan de Gestión de Riesgos.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos han tomado la intervención de su competencia.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos y el Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI., la inscripción en el Registro de

Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial OCREVUS y nombre genérico OCRELIZUMAB, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2, será comercializada en la República Argentina por PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI., según los Datos Identificatorios Característicos que figuran en la presente disposición.

ARTÍCULO 2°.- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales con los datos identificatorios característicos autorizados por el Artículo 1° de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 4°.- Acéptese el texto de rótulo que consta en el Anexo IF-2019-05036355-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5°.- Acéptese el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2019-05035596-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 6°.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2019-05036056-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 7°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 8°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondientes.

ARTÍCULO 9°.- Establécese que la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 10.- Hágase saber a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI. que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.

ARTÍCULO 11.- Hágase saber a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI. que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.

ARTÍCULO 12.- Hágase saber a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI. que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del próspeto.

ARTÍCULO 13.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la disposición ANMAT N° 3683/11.

ARTÍCULO 14.- En caso de incumplimiento de las obligaciones prevista en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 15.- Regístrese. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente disposición, los Anexos y el Certificado. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI.

DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: OCREVUS

Nombre Genérico (IFA/s): OCRELIZUMAB

Concentración: 30 mg/10 (30 mg/ml)

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida
OCRELIZUMAB	300	mg/ 10 ml (30 mg/ml)
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Acetato de sodio trihidratado	21,4	mg
Acido acético glacial	2,5	mg
α,α -trehalosa, dihidrato	400	mg
Polisorbato 20	2,0	mg
Agua para inyectables	c.s.p.	10,0 ml

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s: Biotecnológico

Envase Primario: Vial de vidrio Tipo I de borosilicato con tapón gris de caucho cerrado con cápsula de aluminio.

Presentaciones: Envase conteniendo: 1 vial con 300 mg (30 mg/ml)

Período de vida útil: 24 (VEINTICUATRO) MESES

Forma de conservación: Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C y 8°C, en su envase original para protegerlos de la luz. No congelar. No agitar.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA

Vía/s de administración: intravenosa

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s: Está indicado para el tratamiento de pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR). Está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP).

DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- GENENTECH INC., 1000 New Horizons Way, Vacaville, California, Estados Unidos. Fabricante del principio activo.
- ROCHE DIAGNOSTICS GMBH, Sandhofer Strasse 116, Mannheim, Alemania. Fabricante del producto terminado.
- F. HOFFMANN-La Roche LTD, Wurmisweg, Kaiseraugst, Suiza. Acondicionamiento secundario del producto terminado.

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

- PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI., Rawson 3150, Ricardo Rojas, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Control de calidad.

Expediente N° 1-47-1110-883-17-2

mdg

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.03.15 16:53:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.15 16:53:33 -0300'

PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES

Estuche: envase con 1 vial

Ocrevus®
Ocrelizumab

Roche

Industria Alemana
Expendio bajo receta

(300 mg/10 ml)
Concentrado para solución para infusión

Cada vial contiene 300 mg de ocrelizumab en 10 ml a una concentración de 30 mg/ml, en un excipiente compuesto por acetato de sodio trihidratado 21,4 mg, ácido acético glacial 2,5 mg, α,α -trehalosa dihidratada 400,0 mg, polisorbato 20: 2,0 mg y agua para inyectables c.s.p. 10,0 ml.

Posología y formas de administración: véase prospecto de envase.

Vía de administración: infusión intravenosa.

Forma farmacéutica: concentrado para solución para infusión.

Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C y 8°C.
Conservar el vial en el envase original para protegerlo de la luz.
No congelar. No agitar.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

Elaborado para: F. Hoffmann-La Roche S. A.
Basilea, Suiza

Por: Roche Diagnostics GmbH
Mannheim, Alemania

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Fecha de última revisión: Abril 2017.
NP+EMA+ANMAT C004/13+Shpe+CDS: 1.0C+2.0C+3.0C.

Revisión Abril 2017: ORIGINAL.

IF-2019-05036355-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-05036355-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Enero de 2019

Referencia: Rotulos OCREVUS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.25 15:18:18 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.01.25 15:18:19 -03'00'

**PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
(Adaptado a la Disposición ANMAT.N° 5904/96)**

**Ocrevus®
Ocrelizumab
Roche**

Concentrado para solución para infusión

Industria Alemana
Expendio bajo receta

Composición

Cada vial contiene 300 mg de ocrelizumab en 10 ml a una concentración de 30 mg/ml, en un excipiente compuesto por acetato de sodio trihidratado 21,4 mg, ácido acético glacial 2,5 mg, α,α -trehalosa dihidratada 400,0 mg, polisorbato 20: 2,0 mg y agua para inyectables c.s.p. 10,0 ml.

Acción terapéutica

Inmunosupresor selectivo. Anticuerpo recombinante monoclonal humanizado anti-CD20.

Indicaciones

Ocrevus está indicado para el tratamiento de pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR).

Ocrevus está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP).

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L04AA36.

Grupo farmacoterapéutico: Agente inmunosupresor selectivo.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Ocrelizumab es un anticuerpo recombinante monoclonal humanizado dirigido selectivamente a los linfocitos B que expresan CD20.

Revisión Abril 2017: ORIGINAL.

1

IF-2019-05035596-APN-DECBR#ANMAT

CD20 es un antígeno de superficie que se encuentra en los linfocitos pre-B y en los linfocitos B maduros y de memoria, pero que no se expresa en las células madre linfoides ni en las células plasmáticas.

Los mecanismos exactos a través de los cuales ocrelizumab ejerce efectos clínicos terapéuticos en la EM no están completamente claros, pero se cree que involucran la inmunomodulación por medio de la disminución de la cantidad y la función de los linfocitos B que expresan CD20. Luego de la unión a la superficie celular, ocrelizumab disminuye selectivamente el número de linfocitos B que expresan CD20 a través de la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (FCDA), la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA), la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) y la apoptosis. Se preservan la capacidad de reconstitución de los linfocitos B y la inmunidad humoral preexistente. Asimismo, no se ven afectadas la inmunidad innata y la cantidad total de linfocitos T.

Efectos farmacodinámicos

El tratamiento con Ocrevus causa una disminución rápida de los linfocitos B CD19+ en la sangre a los 14 días del tratamiento (primer punto en el tiempo para la evaluación) y forma parte del efecto farmacológico esperado. Tal disminución se mantiene durante todo el período de tratamiento. Para los recuentos de células B se utiliza CD19, debido a que la presencia de Ocrevus interfiere con el reconocimiento de CD20 en el análisis (*véase Mecanismo de acción*).

En los estudios de Fase III, entre cada dosis de Ocrevus, hasta el 5% de los pacientes presentó una recuperación del número de linfocitos B (>límite inferior de la normalidad (LIN) o niveles iniciales) durante al menos un punto en el tiempo. El alcance y duración de la disminución de linfocitos B fue semejante en los estudios clínicos sobre la EMPP y la EMR.

El tiempo más prolongado de seguimiento luego de la última infusión de Ocrevus (Fase II del estudio WA21493, n=51) indica que la mediana de tiempo hasta la recuperación de los linfocitos B (hasta que alcanzaron los mismos niveles que al inicio del estudio/LIN, lo que ocurrió primero) fue de 72 semanas (rango de 27-175 semanas). El 90% de todos los pacientes experimentaron una recuperación del número de linfocitos B al LIN o a niveles iniciales, aproximadamente dos años y medio luego de la última infusión.

Seguridad y eficacia clínica

Tipos recurrentes de la EM

Se evaluó la eficacia y la seguridad de Ocrevus en dos estudios clínicos aleatorizados, doble-ciego, con doble simulación, controlados con comparador activo (WA21092 y WA21093), con un diseño idéntico, en pacientes con EM recurrente (de acuerdo con los *Criterios de McDonald, 2010*). El diseño del estudio y las características iniciales de la población del estudio se resumen en la Tabla 1.

Las características demográficas e iniciales fueron similares para los dos grupos de tratamiento. Los pacientes en tratamiento con Ocrevus (grupo A) recibieron 600 mg cada 6 meses (dosis 1: como 2 infusiones intravenosas de 300 mg, administradas con un intervalo de dos semanas entre sí) y las dosis posteriores fueron administradas como una única infusión intravenosa de 600 mg. Los pacientes en el grupo B fueron tratados con una inyección subcutánea de 44 µg de interferón beta-1a (Rebif®) tres veces por semana.

Tabla 1. Diseño del estudio y características demográficas.

Nombre del estudio	Estudio 1 WA21092 (OPERA I) (n=821)		Estudio 2 WA21093 (OPERA II) (n=835)	
Diseño del estudio				
Población del estudio	Pacientes con distintos tipos de EM recidivante			
Antecedentes de la enfermedad al momento de la preselección	Al menos dos recaídas durante los dos años previos o una recaída durante el año previo, EDSS* entre 0 y 5,5 inclusive			
Duración del estudio	2 años (96 semanas)			
Grupos de tratamiento	Grupo A: Ocrevus® 600 mg Grupo B: interferón beta-1a (Rebif®), 44 µg s.c. (IFN)			
Características iniciales	Ocrevus 600 mg (n=410)	IFN 44 µg (n=411)	Ocrevus 600 mg (n=417)	IFN 44 µg (n=418)
Edad promedio (años)	37,1	36,9	37,2	37,4
Distribución por sexo (% masculino/% femenino)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Media/mediana de duración desde el inicio de los síntomas de EM (años)	6,74/4,88	6,25/4,62	6,72/5,16	6,68/5,07
Media/mediana de duración de la enfermedad desde el diagnóstico (años)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Cantidad promedio de recaídas en el último año	1,31	1,33	1,32	1,34
Media de recuento de lesiones en T1 realizadas con Gd	1,69	1,87	1,82	1,95
Media de recuento de lesiones en T2	51,04	51,06	49,26	51,01

*Escala Expandida del Estado de Discapacidad

Los principales resultados clínicos y los de eficacia de la RMN se detallan en la Tabla 2 y en la Figura 1.

Los resultados de estos estudios demuestran que ocrelizumab 600 mg redujo significativamente las recaídas y la progresión de la enfermedad (actividad clínica y subclínica de la afección) en comparación con 44 µg de interferón beta-1a por vía s.c.

Tabla 2. Principales criterios clínicos de valoración y de RMN de los estudios WA21092 y WA21093.

Criterios 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)
Criterios clínicos de valoración				
Tasa anual de recaídas (criterio de valoración primario)	0,156	0,292	0,155	0,290
Reducción relativa	46% (p<0,0001)		47% (p<0,0001)	
Proporción de pacientes con progresión de discapacidad confirmada de 12 semanas ³ Disminución de riesgo (análisis agrupado ¹)	9,8% Ocrevus versus 15,2% IFN 40% (p=0,0006)			
Disminución de riesgo (estudios individuales ²)	43% (p=0,0139)		37% (p=0,0169)	
Proporción de pacientes con progresión de discapacidad confirmada de 24 semanas ³ Disminución de riesgo (análisis agrupado ¹)	7,6% Ocrevus versus 12,0% IFN 40% (p=0,0025)			
Disminución de riesgo (estudios individuales ²)	43% (p=0,0278)		37% (p=0,0370)	
Proporción de pacientes con mejoría confirmada de la discapacidad de al menos 12 semanas ⁴ (análisis agrupado) Aumento relativo (análisis agrupado ¹)	20,7% Ocrevus versus 15,6% IFN 33% (p=0,0194)			
Aumento relativo (estudios individuales ²)	61% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
Media de cambio desde el inicio en la Escala Funcional Compuesta de Esclerosis Múltiple (MSFC "Multiple Sclerosis Functional Composite")	0,213	0,174	0,276	0,169
Diferencia	0,039 (p=0,3261)		0,107 (p=0,0040)	

Tabla 2. Principales criterios clínicos de valoración y de RMN de los estudios WA21092 y WA21093. (Continuación).

Criterios 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)
Proporción de pacientes Sin Evidencia de Actividad de la Enfermedad (NEDA "No Evidence of Disease Activity") Aumento relativo ²	48%	29%	48%	25%
	64% (p<0,0001)		89% (p<0,0001)	
Criterios de valoración de RMN				
Cantidad promedio de lesiones en T1 realizadas con Gd por cada RMN Disminución relativa	0,016	0,286	0,021	0,416
	94% (p<0,0001)		95% (p<0,0001)	
Cantidad promedio de lesiones hiperintensas nuevas y/o en aumento en T2 por cada RMN Disminución relativa	0,323	1,413	0,325	1,904
	77% (p<0,0001)		83% (p<0,0001)	
Cantidad promedio de lesiones hipointensas nuevas en T1 (agujeros negros crónicos) por cada RMN Disminución relativa	0,420	0,982	0,449	1,255
	57% (p<0,0001)		64% (p<0,0001)	
Porcentaje de cambio del volumen cerebral desde la semana 24 a la semana 96 Disminución relativa de la pérdida de volumen cerebral	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
	22,8% (p=0,0042) ⁶		14,9% (p=0,0900)	

Tabla 2. Principales criterios clínicos de valoración y de RMN de los estudios WA21092 y WA21093. (Continuación).

Criterios 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)
Calidad de vida				
Media de cambio desde el inicio en el resumen del componente físico de SF-36	0,036	-0,657	0,326	-0,833
Diferencia	0,693 (p=0,2193)		1,159 (p=0,0404) ⁶	

¹ Datos agrupados en forma prospectiva de los estudios 1 y 2.

² Análisis no confirmatorio del valor p; no es parte de la jerarquía pre-especificada de evaluación.

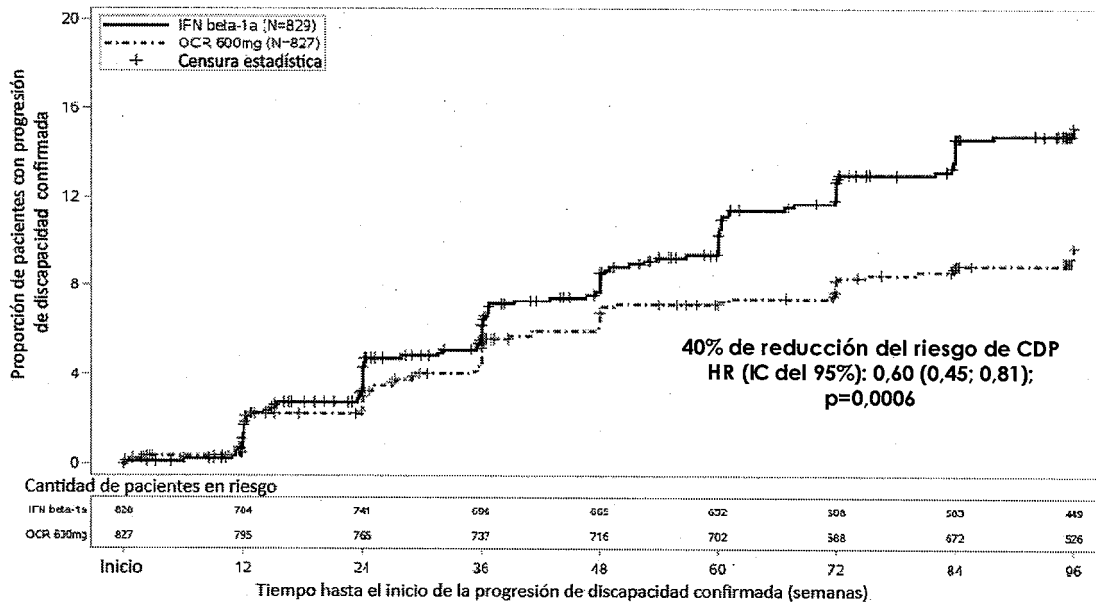
³ Definida como un aumento de un punto $\geq 1,0$ en la puntuación inicial de la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) para pacientes con una puntuación inicial de 5,5 o menor o $\geq 0,5$ cuando la puntuación inicial sea $> 5,5$; estimaciones de Kaplan-Meier a la semana 96.

⁴ Definida como una disminución de un punto $\geq 1,0$ de la puntuación inicial de EDSS para pacientes con puntuación inicial de la EDSS ≥ 2 y $\leq 5,5$ o $\geq 0,5$ cuando la puntuación inicial sea $> 5,5$. Los pacientes con una puntuación < 2 no fueron incluidos en el análisis.

⁵ NEDA se define como la ausencia de recaídas definidas por protocolo, Progresión de Discapacidad Confirmada (CDP “Confirmed Disability Progression”) y cualquier actividad observada en la RMN (ya sea lesiones en T1 realizadas con Gd [gadolinio] o lesiones en T2 nuevas o de mayor tamaño) durante las 96 semanas de tratamiento. Resultado exploratorio según toda la población con intención de tratar (ITT).

⁶ Valor de p no confirmatorio, procedimiento de análisis jerárquico finalizado antes de alcanzar el criterio de valoración.

Figura 1: Gráfico de tiempo *Kaplan-Meier** hasta el inicio de la progresión de la discapacidad confirmada, mantenida por al menos 12 semanas, con evento inicial de empeoramiento neurológico que ocurrió durante la Fase doble-ciego del tratamiento (población agrupada con intención de tratar)*.



*Análisis agrupado pre-especificado de los estudios WA21092 (OPERA I) y WA21093 (OPERA II).

Los resultados de los análisis pre-especificados agrupados del tiempo transcurrido hasta la progresión de discapacidad confirmada (*CDP* “*Confirmed Disability Progression*”), mantenida por al menos 12 semanas (40% de reducción del riesgo para Ocrevus, en comparación con interferón beta-1a, $p=0,0006$) fueron altamente compatibles con los resultados sostenidos durante al menos 24 semanas (40% de reducción de riesgo para Ocrevus, en comparación con interferón beta-1a, $p=0,0025$).

EM primaria progresiva

También se evaluó la eficacia y la seguridad de Ocrevus en un estudio clínico aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, realizado en pacientes con EM primaria progresiva (estudio WA25046). El diseño del estudio y las características iniciales de la población del estudio se presentan en la Tabla 3.

Las características iniciales y demográficas fueron equilibradas en los dos grupos de tratamiento.

A los pacientes que recibieron Ocrevus (Grupo A), se les administró 600 mg cada 6 meses (2 infusiones intravenosas de 300 mg, administradas con un intervalo de dos semanas entre sí). Los pacientes del grupo B fueron tratados con placebo.

Tabla 3. Diseño del estudio y características iniciales del estudio WA25046.

Nombre del estudio	Estudio WA25046 ORATORIO (n=732)	
Diseño del estudio		
Población del estudio	Pacientes con la forma primaria progresiva de EM	
Duración del estudio	Impulsada por los eventos (mínimo de 120 semanas y 253 eventos confirmados de progresión de discapacidad) Mediana de tiempo de seguimiento Ocrevus 3,0 años, placebo 2,8 años	
Antecedentes de la enfermedad al momento de la preselección	Edad 18-55 años, EDSS de 3,0 a 6,5	
Grupos de tratamiento	Grupo A: Ocrevus 600 mg Grupo B: placebo, en aleatorización 2:1	
Características iniciales	Ocrevus 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Mediana de edad (años)	44,7	44,4
Distribución por sexo (% masculino/ % femenino)	51,4/48,6	49,2/50,8
Media/mediana de duración desde el inicio de los síntomas de EM (años)	6,7/6,0	6,1/5,5
Media/mediana de duración desde el diagnóstico de la EMPP (años)	2,9/1,6	2,8/1,3
Media de EDSS	4,7	4,7

Los principales resultados clínicos y los de eficacia de la RMN se detallan en la Tabla 4 y en la Figura 2.

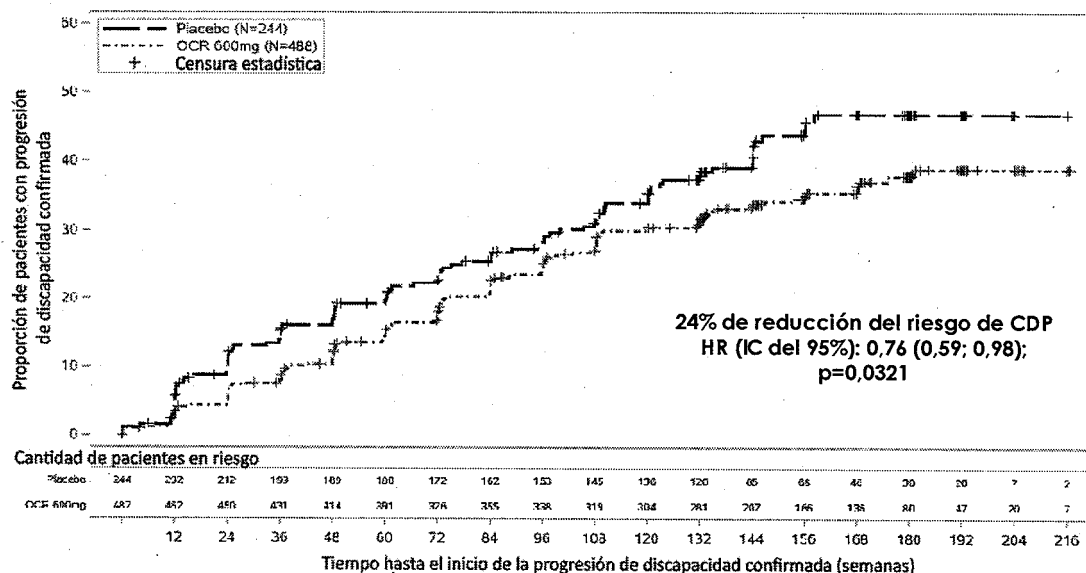
Los resultados de este estudio demuestran que ocrelizumab 600 mg retarda significativamente la progresión de la enfermedad y disminuye el deterioro de la velocidad al caminar, en comparación con placebo.

Tabla 4. Principales criterios clínicos de valoración y de RMN del estudio WA25046 (EMPP).

Criterios de valoración	Estudio 3 WA25046 ORATORIO	
	Ocrevus 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Criterios clínicos de valoración		
Criterio de valoración primario Proporción de pacientes con 12 semanas de progresión de discapacidad confirmada ¹ (criterio de valoración primario)	30,2%	34,0%
Reducción de riesgo	24% (p=0,0321)	
Proporción de pacientes con 24 semanas de progresión de discapacidad confirmada ¹	28,3%	32,7%
Reducción del riesgo	25% (p=0,0365)	
Cambio porcentual en recorrido cronometrado de 7 metros desde el inicio del estudio hasta la semana 120	38,9	55,1
Disminución relativa de la tasa de progresión del tiempo de caminata	29,4% (p=0,0404)	
Criterios de valoración de la RMN		
Cambio porcentual en el volumen de lesiones hiperintensas en T2, desde el inicio hasta la semana 120	-3,4	7,4
	(p< 0,0001)	
Cambio porcentual en el volumen cerebral desde la semana 24 hasta la semana 120	-0,902	-1,093
Disminución relativa de la tasa de pérdida de volumen cerebral	17,5% (p=0,0206)	
Calidad de vida		
Media de cambio desde el inicio en el resumen del componente físico de SF-36	-0,731	-1,108
Diferencia	0,377 (p=0,6034)	

¹ Definida como un incremento de un punto $\geq 1,0$ desde la puntuación inicial de EDSS en pacientes con una puntuación inicial de 5,5 o inferior, o $\geq 0,5$ cuando la puntuación inicial sea $>5,5$, estimaciones de *Kaplan-Meier* en la semana 120.

Figura 2. Gráfico de tiempo de *Kaplan-Meier* hasta el inicio de la progresión confirmada de la discapacidad, mantenida por al menos 12 semanas, con el evento inicial de empeoramiento neurológico ocurrido durante la Fase doble-ciego del tratamiento (población ITT)*.



*Todos los pacientes en este análisis recibieron un mínimo de 120 semanas de seguimiento. El análisis primario está basado en todos los eventos acumulados.

Inmunogenicidad

A los pacientes en los estudios de EM (WA21092, WA21093 y WA25046) se les realizó pruebas en múltiples puntos en el tiempo (al inicio de los estudios y cada 6 meses luego de finalizado el tratamiento, durante el lapso que duró el estudio) en busca de anticuerpos antifármaco (AAF). De 1.311 pacientes tratados con Ocrevus, 12 (~1%) presentaron resultados positivos para anticuerpos antifármacos, de los cuales 2 pacientes resultaron positivo para anticuerpos neutralizantes. No es posible evaluar el impacto que tienen los anticuerpos antifármaco sobre la seguridad y eficacia, dada la baja incidencia de éstos asociada con Ocrevus.

Los datos de inmunogenicidad dependen altamente de la sensibilidad y especificidad de los métodos de prueba utilizados. Adicionalmente, la incidencia observada de un resultado positivo en un método de prueba puede verse influida por varios factores, con inclusión del manejo de la muestra, coordinación de la recolección de muestras, interferencia de los fármacos, medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por lo tanto, la comparación de la incidencia de los anticuerpos en Ocrevus con la incidencia de los anticuerpos en otros productos puede resultar confusa.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, "European Medicines Agency") ya no exige que se presenten los resultados de los estudios con Ocrevus en pacientes de 0 a 9 años de edad con esclerosis múltiple remitente-recurrente. La EMA tampoco exige la presentación de los resultados de los estudios con Ocrevus en todos los subgrupos de la población pediátrica con esclerosis múltiple secundaria progresiva y esclerosis múltiple primaria progresiva.

Asimismo, la EMA ha postergado la obligación de presentar los resultados de los estudios con Ocrevus en pacientes de 10 a 18 años de edad con esclerosis múltiple remitente-recurrente (*véase Posología y formas de administración para obtener información sobre el uso pediátrico*).

Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de Ocrevus en los estudios de EM se describieron mediante un modelo bicompartimental con clearance dependiente del tiempo y con parámetros farmacocinéticos típicos para un anticuerpo monoclonal IgG1.

Se estimaron el clearance y el volumen central en 0,17 litro/día y 2,78 litros, volumen periférico y clearance intercompartimental en 2,68 litros y 0,294 litro/día, y clearance inicial dependiente del tiempo en 0,0489 litro/día, que disminuyó con una vida media de 33 semanas. La exposición total (ABC a lo largo de los intervalos de administración de 24 semanas) fue idéntica en los estudios de pacientes con EMPP que recibieron 2 infusiones de 300 mg y en los estudios de EMR de pacientes tratados con una infusión de 600 mg, como era esperado, debido a que se administró una dosis similar. El área bajo la curva (ABC_r) luego de la cuarta dosis de 600 mg de Ocrevus fue de 3.510 µg/ml·día y la media de concentración máxima (C_{máx}) fue de 212 µg/ml para la EMR (infusión de 600 mg) y de 141 µg/ml para la EMPP (infusiones de 300 mg). La vida media terminal fue de 26 días.

Absorción

Ocrevus se administra como infusión intravenosa. No se han realizado estudios con otras vías de administración.

Distribución

La estimación farmacocinética de la población del volumen central de distribución fue de 2,78 litros. Se calcula que el volumen periférico y el clearance intercompartimental fueron de 2,68 y 0,294 litros/día, respectivamente.

Biotransformación

No se ha estudiado en forma directa el metabolismo de Ocrevus, debido a que los anticuerpos se depuran principalmente por catabolismo.

Eliminación

El clearance constante se calculó en 0,17 litro/día y el clearance inicial dependiente del tiempo en 0,0489 litro/día, el cual disminuyó con una vida media de 33 semanas. La vida media terminal de eliminación fue de 26 días.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

No se realizó ningún estudio para investigar la farmacocinética de Ocrevus en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

No se efectuaron estudios para investigar las propiedades farmacocinéticas de Ocrevus en pacientes ≥ 65 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal

No se llevó a cabo un estudio farmacocinético formal. En distintos estudios clínicos se incluyeron pacientes con insuficiencia renal leve y no se observaron cambios en la farmacocinética de Ocrevus en tales pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se condujo un estudio farmacocinético formal. Se incluyeron pacientes con insuficiencia hepática leve en distintos estudios clínicos y no se observaron cambios en la farmacocinética en estos pacientes.

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

No se realizaron estudios de carcinogenicidad debido a que no se encuentran disponibles modelos animales ni modelos *in vitro* adecuados que permitan evaluar el potencial carcinogénico de Ocrevus.

Mutagenicidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico de Ocrevus. Como anticuerpo, no se espera que Ocrevus interactúe en forma directa con el ADN o con otros materiales cromosómicos.

Teratogenicidad

No se sabe si, cuando se lo administra a mujeres embarazadas, Ocrevus puede provocar algún daño al feto o si afecta la capacidad reproductiva. En un estudio de desarrollo embriofetal realizado en monos cynomolgos, no hubo evidencia de toxicidad materna, teratogenicidad o embriotoxicidad luego de la administración de Ocrevus en dosis de 75/100 mg/kg (dosis de carga/dosis del estudio). Debido a que es conocido que las moléculas IgG cruzan la barrera placentaria, Ocrevus causa la disminución del número de linfocitos B en los fetos de monos cynomolgos tratados.

En un estudio de desarrollo pre- y pos-natal en monos cynomolgos, la administración de Ocrevus (15/20 y 75/100 mg/kg, dosis de carga/dosis del estudio, que corresponde a las dosis equivalentes en seres humanos de aproximadamente 3.000 mg, ~5 veces la dosis clínica, y 15.000 mg, ~25 veces la dosis clínica, respectivamente) se asoció con glomerulopatía (7/24 animales), formación de folículo linfóide en la médula ósea (9/24 animales) e inflamación linfoplasmocitaria en los riñones (2/24 animales). El peso de los testículos de los neonatos se redujo significativamente en el grupo de 75/100 mg/kg, en comparación con los miembros del grupo de control. Se presentaron dos casos de estado de agonía en el estudio (2/24); uno de los casos se atribuyó a la debilidad debido al parto prematuro, acompañada por una infección oportunista, y el otro caso fue debido a una meningoencefalitis infecciosa que involucró al cerebelo de la cría de una madre con una infección activa (mastitis). El curso de ambas infecciones neonatales puede haber sido potencialmente afectado por la disminución de los linfocitos B. Las crías recién nacidas de los animales que se vieron expuestos a Ocrevus experimentaron una disminución de poblaciones de linfocitos B durante la fase posnatal. Se detectaron niveles cuantificables de Ocrevus en la leche materna (aproximadamente 0,2% del estado de equilibrio dinámico a niveles séricos mínimos) durante el período de lactancia.

Posología y formas de administración

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

El tratamiento con Ocrevus debe iniciarse y administrarse bajo la supervisión de un profesional de la salud con experiencia y con acceso al apoyo médico adecuado para poder manejar reacciones severas, tales como reacciones relacionadas con la infusión (RRI).

Premedicación para reacciones relacionadas con la infusión

Premedicar con 100 mg de metilprednisolona intravenosa (i.v.) (o un equivalente) por aproximadamente 30 minutos antes de realizar cada infusión con Ocrevus (*véase Precauciones y advertencias*) y con un agente antihistamínico (por ejemplo, difenhidramina) por aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusión de Ocrevus para reducir la frecuencia y la gravedad de las RRI. También se puede tener en cuenta la incorporación de un antipirético (por ejemplo, paracetamol) por aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusión de Ocrevus.

Posología

Dosis inicial

Ocrevus se administra como infusión intravenosa a una dosis de 600 mg cada 6 meses.

La dosis inicial de 600 mg se administra en dos infusiones intravenosas diferentes, primero en una infusión de 300 mg, seguida 2 semanas después por una segunda infusión de 300 mg.

Dosis posteriores

Las dosis posteriores de Ocrevus se administran en una única infusión por vía intravenosa de 600 mg cada 6 meses (véase Tabla 5).

Debe mantenerse un intervalo mínimo de 5 meses entre cada dosis de Ocrevus.

Tabla 5. Dosis y régimen de Ocrevus.

		Cantidad de Ocrevus que se administrará*	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">• Iniciar la infusión a una velocidad de 30 ml/h.• Luego, se puede aumentar la velocidad, en incrementos de 30 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 180 ml/h.• Cada infusión debe administrarse a lo largo de aproximadamente 2,5 horas.
	Infusión 2 (2 semanas después)	300 mg en 250 ml	
Dosis posteriores** (600 mg) Una vez cada 6 meses	Una sola infusión	600 mg en 500 ml	<ul style="list-style-type: none">• Iniciar la infusión a una velocidad de 40 ml/h.• Luego, se puede aumentar la velocidad, en incrementos de 40 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 200 ml/h.• Cada infusión debe administrarse a lo largo de aproximadamente 3,5 horas.

*Las soluciones de Ocrevus para infusión intravenosa se preparan al diluir el fármaco en una bolsa para infusión que contenga cloruro de sodio 0,9%, para alcanzar una concentración final del fármaco de aproximadamente 1,2 mg/ml (véase *Observaciones particulares*).

**La primera infusión individual debe ser administrada 6 meses luego de la primera infusión o de la dosis inicial.

En el estudio de Fase III de EMPP, los pacientes recibieron la dosis de 600 mg cada 6 meses, mediante dos infusiones de 300 mg cada una (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*), separadas por un intervalo de dos semanas a lo largo del período de tratamiento. Las infusiones de 600 mg para la EMRR y las 2 infusiones de 300 mg para la EMPP presentaron perfiles de farmacodinámicos y farmacocinéticos similares. Los perfiles de RRI por infusión fueron semejantes para ambos regímenes de administración, pero debido a que se administran más infusiones con el régimen de 2 x 300 mg, el número total de RRI es mayor (véanse *Reacciones adversas y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). Por lo tanto, luego de la primera dosis, se recomienda administrar Ocrevus en una sola infusión de 600 mg (véase la Tabla 5), con el fin de reducir la cantidad total de infusiones (con la exposición concurrente a la profilaxis con metilprednisolona) y las reacciones relacionadas con la infusión.

Retraso u omisión de la dosis

Si se omite una infusión planificada de Ocrevus, tal infusión debe ser administrada lo antes posible y no se debe esperar hasta la próxima dosis planificada. Debe mantenerse el intervalo de tratamiento de Ocrevus entre una dosis y la siguiente (*véase Tabla 5*).

Ajustes de la infusión durante el tratamiento

No se recomienda realizar reducciones de la dosis de Ocrevus.

En caso de que se produzcan RRI durante alguna infusión, véase los siguientes ajustes. En *Precauciones y advertencias* se incluye información adicional sobre las RRI.

RRI potencialmente fatales

Interrumpa la administración de Ocrevus de inmediato si se observan signos de RRI potencialmente fatales o incapacitantes durante una infusión, tales como hipersensibilidad aguda o síndrome de dificultad respiratoria aguda. El paciente debe recibir un tratamiento adecuado. Suspender Ocrevus de manera permanente en los pacientes que sufren de tales afecciones (*véase Contraindicaciones*).

RRI severas

Si un paciente experimenta RRI severas o un conjunto de síntomas de rubefacción, fiebre y dolor de garganta, la infusión debe interrumpirse de inmediato y el paciente debe recibir tratamiento sintomático. Se debe retomar la infusión solamente una vez que todos los síntomas se hayan resuelto. Debe reanudarse el procedimiento a una velocidad de infusión que sea la mitad de la velocidad de infusión utilizada al momento en que se produjo la reacción adversa.

RRI leves a moderadas

Si un paciente experimenta una RRI de leve a moderada (por ejemplo, cefalea), debe reducirse la velocidad de infusión a la mitad de la velocidad que se estaba utilizando cuando se produjo la reacción adversa. Esta velocidad reducida debe mantenerse por al menos 30 minutos. Si ésta es bien tolerada, entonces se la puede aumentar según el régimen inicial de infusión del paciente.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Ocrevus en niños de 0 a 18 años de edad. No se dispone de datos al respecto.

Pacientes de edad avanzada

La seguridad y la eficacia de Ocrevus en pacientes de 65 años de edad o mayores no se ha establecido.

Pacientes con insuficiencia renal

No se ha estudiado formalmente la seguridad y la eficacia de Ocrevus en pacientes con insuficiencia renal. En los estudios clínicos se incluyó pacientes con insuficiencia renal leve. Ocrevus es un anticuerpo monoclonal y se elimina por medio de catabolismo (en lugar de excreción renal) por lo que no se espera que se requiera una modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado formalmente la seguridad y la eficacia de Ocrevus en pacientes con insuficiencia hepática. Se incluyeron en estudios clínicos pacientes con insuficiencia hepática leve. Ocrevus es un anticuerpo monoclonal y se elimina por medio de catabolismo (en lugar de excreción renal) por lo que no se espera que se requiera una modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Formas de administración

Luego de su dilución, Ocrevus se administra como infusión intravenosa a través de una línea exclusiva para tal fin. Las infusiones de Ocrevus no deben administrarse como bolo o pulso intravenoso.

Para obtener instrucciones para la dilución del fármaco antes de la administración, *véase Observaciones particulares*.

Supervisar al paciente por al menos una hora luego de finalizada la infusión (*véase Precauciones y advertencias*).

Contraindicaciones

Ocrevus está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a ocrelizumab o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias

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

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

Ocrevus está asociado con RRI, las cuales pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos.

Los síntomas de las RRI pueden ocurrir durante cualquier infusión, pero ha habido más informes sobre este tipo de reacciones durante la primera infusión. Las RRI pueden manifestarse durante las primeras 24 horas luego de la infusión. Tales reacciones pueden presentarse como prurito, erupción, urticaria, eritema, irritación de la garganta, dolor orofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, rubefacción, hipotensión, fiebre, fatiga, cefalea, mareos, náuseas y taquicardia (*véase Reacciones adversas*). Debe supervisarse a los pacientes tratados con Ocrevus durante al menos una hora luego de que se finaliza la infusión en busca de algún síntoma de RRI. Los médicos deben advertirles a los pacientes que las RRI pueden aparecer durante las primeras 24 horas luego de que se realiza la infusión.

También puede sobrevenir una reacción de hipersensibilidad (reacción alérgica aguda al fármaco). Es posible que las RRI sean clínicamente indistinguibles de las reacciones agudas de hipersensibilidad tipo 1 (mediadas por IgE) (*véase Reacciones de hipersensibilidad*).

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

Tratamiento de las reacciones relacionadas con la infusión

Para los pacientes que experimentan síntomas de RRI potencialmente fatales, severos, o de leves a moderados, *véase Posología y formas de administración*.

Los pacientes con síntomas pulmonares severos, tales como broncospasmo o exacerbación del asma, deben interrumpir de inmediato y de manera permanente el tratamiento con infusiones. Luego de administrar tratamiento sintomático, se debe supervisar a los pacientes hasta que los síntomas pulmonares se hayan resuelto, dado que una mejoría inicial de los síntomas clínicos puede estar seguida por un deterioro.

Es posible que los pacientes presenten hipotensión como un síntoma de RRI durante las infusiones con Ocrevus. Por lo tanto, debe considerarse la suspensión de los tratamientos antihipertensivos 12 horas previas y durante todo el tiempo de cada infusión de Ocrevus. No se realizaron estudios en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (*New York Heart Association III y IV*).

Reacciones de hipersensibilidad

No se informaron reacciones de hipersensibilidad a Ocrevus en los estudios clínicos controlados.

Es posible que, en lo que respecta a los síntomas, la hipersensibilidad sea difícil de distinguir de las RRI. Una reacción de hipersensibilidad puede ocurrir durante cualquier infusión, aunque por lo general no se presenta durante la primera infusión. Para las infusiones posteriores, si aparecen síntomas más severos que los experimentados previamente o nuevos síntomas graves, se debería tener en cuenta una posible reacción de hipersensibilidad. Si existe sospecha de una reacción de esta naturaleza durante la infusión, el procedimiento debe ser interrumpido de inmediato y en forma permanente. Los pacientes con hipersensibilidad conocida a ocrelizumab mediada por IgE no deben ser tratados con Ocrevus (*véase Contraindicaciones*).

Infecciones

Retrasar la administración de Ocrevus en pacientes con infección activa hasta que tal infección haya desaparecido.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

No se identificaron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en estudios clínicos con Ocrevus. Se observó infección por virus de *John Cunningham* (VJC), lo que a su vez produjo LMP, en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 y otros tratamientos para la esclerosis múltiple, y que están asociados con factores de riesgo (por ejemplo, población de pacientes, politerapia con agentes inmunosupresores). Sin embargo, no se puede descartar el riesgo de presentar LMP. Los médicos deben estar atentos a los primeros signos y síntomas de LMP, que pueden incluir cualquier inicio reciente o empeoramiento de signos o síntomas neurológicos, ya que pueden ser similares a una recidiva de la esclerosis múltiple.

Si se presentan sospechas de LMP, interrumpir la administración de Ocrevus. Se debe tener en cuenta la realización de una evaluación de la LMP, con inclusión de una RMN preferentemente con contraste (a comparar con una RMN anterior al tratamiento), análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para determinar el ADN del VJC y la repetición de los análisis neurológicos.

Si se confirma la presencia de LMP, discontinuar el tratamiento en forma permanente.

Reactivación de la hepatitis B

No se manifestaron casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes con EM tratados con Ocrevus. Se han informado casos de reactivación del virus de hepatitis B (VHB) en pacientes que recibieron anticuerpos anti-CD20; algunos de esos casos resultaron en hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte.

Se deben realizar pruebas del VHB en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus, siguiendo las guías locales. Los pacientes con VHB activo (es decir, una infección confirmada mediante resultados positivos de las pruebas HBsAg y anti HB) no deben ser tratados con Ocrevus. Aquéllos con serología positiva (es decir, HBsAg negativa y anticuerpo central positivo de la HB [HBcAb+]; portadores de VHB [positivos para el antígeno de superficie, HBsAG+]) deben consultar a expertos en hepatopatías antes de comenzar el tratamiento, y recibir supervisión y tratamiento según las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Tratamiento con inmunosupresores antes, durante o después del tratamiento con Ocrevus

Cuando se comienza a utilizar Ocrevus luego de realizar un tratamiento con inmunosupresores o cuando se inicia una terapia con inmunosupresores luego de utilizar Ocrevus, se deben tener en cuenta los efectos farmacodinámicos de superposición (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*). Se debe ser prudente al prescribir Ocrevus y tener en cuenta la farmacodinámica de otros tratamientos modificadores de la enfermedad para la EM, dado que la combinación de éstos y Ocrevus no ha sido estudiada para la EM.

Vacunación

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos o de virus vivos atenuados luego del tratamiento con Ocrevus y no se recomienda la vacunación con virus vivos o virus vivos atenuados durante el tratamiento y hasta la recuperación de los linfocitos B (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Luego del tratamiento con Ocrevus por 2 años, la proporción de pacientes con niveles de anticuerpos positivos contra *S. pneumoniae*, paperas, rubeola y varicela fue, en términos generales, similar a la proporción de pacientes al inicio del tratamiento.

No se dispone de datos sobre los efectos de la vacunación en pacientes que reciben Ocrevus. Los médicos deben revisar el estado de inmunización de aquéllos que están siendo considerados para realizar tratamiento con Ocrevus. Los que requieren vacunación deben completar su inmunización al menos 6 semanas antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos que tiene el fármaco sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. La actividad farmacológica y los eventos adversos informados hasta la fecha indican que no es probable que se presente tal efecto.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Ocrevus y hasta 6 meses luego de la última infusión de Ocrevus (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Embarazo

Ocrevus es un anticuerpo monoclonal humanizado de un subtipo G1 de la inmunoglobulina y es sabido que las inmunoglobulinas traspasan la barrera placentaria.

Debe evitarse el uso de Ocrevus durante el embarazo, a menos que el posible beneficio para la madre supere al potencial riesgo para el feto.

No se han analizado en estudios clínicos los niveles de linfocitos B en neonatos humanos luego de la exposición materna a Ocrevus. No se dispone de datos adecuados y bien controlados de estudios realizados en mujeres embarazadas. Sin embargo, se han informado casos de disminución transitoria de linfocitos B en la sangre periférica y de linfocitopenia en bebés de mujeres que se vieron expuestas a otros anticuerpos anti-CD20 durante el embarazo (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*).

Lactancia

No se dispone de datos sobre si Ocrevus se excreta en la leche materna humana o tiene algún efecto en el lactante y en la producción de leche materna humana. Estudios realizados en animales han demostrado que ocrelizumab se excreta en la leche materna (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*). Debido a que la IgG humana se excreta en la leche materna humana y que se desconoce si existe una posibilidad de que la absorción de ocrelizumab produzca una disminución de los linfocitos B, se aconseja que las mujeres interrumpan la lactancia durante el tratamiento con Ocrevus.

Fertilidad

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos, según los estudios de fertilidad femenina y masculina realizados en monos cynomolgos.

Interacciones

No se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas, debido a que no se espera que se produzcan interacciones con otros medicamentos por medio del citocromo P450, otras enzimas del metabolismo o transportadores.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Ocrevus se ha evaluado en 1.311 pacientes en estudios para la EM, los cuales incluyeron 825 pacientes en estudios clínicos con control activo (EMR) y 486 pacientes en el estudio controlado con placebo (EMPP). En la Tabla 6 se sintetizan las reacciones adversas medicamentosas (RAM) que se informaron en asociación con la utilización de Ocrevus en estudios clínicos.

Las RAM reportadas con más frecuencia fueron las RRI y las infecciones del tracto respiratorio.

Tabla de eventos adversos

Estudios clínicos

Tipos recurrente de la EM

Las RAM detalladas en esta sección se identificaron a partir de datos de dos estudios idénticos con control activo, WA21092 y WA21093, para evaluar la eficacia y la seguridad de Ocrevus en adultos con formas recurrentes de la EM (EMR). En ambos estudios, los pacientes recibieron 600 mg de Ocrevus (n=825) cada 6 meses (la primera dosis se administró como dos infusiones intravenosas de 300 mg, separadas por un período de 2 semanas, y todas las dosis posteriores como una única infusión de 600 mg), o se les administró 44 µg de interferón beta-1a (n=826) por vía subcutánea, 3 veces por semana. El período de control del estudio fue de 96 semanas (4 dosis de Ocrevus).

Esclerosis múltiple primaria progresiva

Las RAM detalladas en esta sección se identificaron a partir de datos de un estudio controlado con placebo, WA25046, para evaluar la eficacia y la seguridad de Ocrevus en adultos con EMPP. A los pacientes se les administró 600 mg de Ocrevus (n=486) o placebo (n=239) cada 6 meses (administrados como dos infusiones de 300 mg, separadas por un período de 2 semanas durante todo el estudio).

Las reacciones adversas se clasifican en las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia decreciente.

Tabla 6. Resumen de RAM asociadas con la utilización de Ocrevus (para la EMR o la EMPP) con una incidencia de $\geq 2\%$ y mayor que el fármaco de comparación¹.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	Reacciones relacionadas con la infusión ²				
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, influenza	Sinusitis, bronquitis, gastroenteritis, herpes oral, infección del tracto respiratorio, infección viral, herpes zóster, conjuntivitis, celulitis			
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Tos, catarro			

¹ Interferón beta-1a 44 µg s.c. o placebo. Los pacientes con EMPP fueron aleatorizados 2:1 (Ocrevus versus placebo).

² Los síntomas informados como RRI dentro de las 24 horas luego de la infusión se describen en "Reacciones relacionadas con la infusión".

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la infusión

En los estudios clínicos de EMR y EMPP, los síntomas asociados con las RRI incluyen, pero no están limitados a: prurito, erupción, urticaria, eritema, rubefacción, hipotensión, fiebre, fatiga, cefalea, mareos, irritación de la garganta, dolor orofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, náuseas, taquicardia. En los estudios controlados, no se observaron RRI fatales.

En estudios clínicos con control activo (EMR), las RRI fueron los eventos adversos más frecuentes en pacientes tratados con 600 mg de ocrelizumab, con una incidencia global del 34,3%, en comparación con una incidencia del 9,9% en el grupo de tratamiento que recibió interferón beta-1a (infusión de placebo). La incidencia de RRI fue la más alta durante la primera dosis, la primera infusión (27,5%) y fue disminuyendo con el tiempo a <10% al momento de la cuarta dosis. La mayoría de las RRI en ambos grupos de tratamiento fue de leve a moderada (véase *Precauciones y advertencias*).

En el estudio clínico controlado con placebo (EMPP), la incidencia de RRI fue la más alta durante la primera dosis, la primera infusión (27,4%) y fue disminuyendo con las dosis posteriores a <10% al momento de la cuarta dosis. Una mayor cantidad de pacientes en cada grupo experimentó RRI durante la primera infusión de cada dosis, en comparación con la segunda infusión de dicha dosis. La mayoría de las RRI fue de leve a moderada (*véase Precauciones y advertencias*).

Infección

No hubo un aumento de las infecciones serias vinculadas con el tratamiento con Ocrevus (en pacientes con EMR el índice de infecciones graves fue más bajo que el del grupo de interferón beta-1a y, en pacientes con EMPP, el índice fue similar al observado con placebo).

En los estudios clínicos con control activo (EMR) y los estudios clínicos controlados con placebo (EMPP), se informaron con más frecuencia infecciones del tracto respiratorio e infecciones herpéticas (ambas en su mayoría de leves a moderadas) en el grupo de tratamiento que recibió Ocrevus.

Infecciones del tracto respiratorio

La proporción de infecciones del tracto respiratorio fue mayor en los pacientes tratados con Ocrevus que en aquellos que recibieron interferón y placebo. Las infecciones fueron principalmente de leves a moderadas e incluyeron, en su mayoría, las del tracto respiratorio superior (con inclusión de nasofaringitis) y bronquitis (*véase la Tabla 6*).

Herpes

En estudios clínicos con control activo (EMR), se informaron infecciones herpéticas con más frecuencia en pacientes tratados con Ocrevus que en aquellos a los que se administró interferón beta-1a; entre tales infecciones se incluyeron herpes zóster (2,1% *versus* 1,0%), herpes simple (0,7% *versus* 0,1%), herpes oral (3,0% *versus* 2,2%), herpes genital (0,1% *versus* 0%) e infección por virus del herpes (0,1% *versus* 0%). Las infecciones fueron principalmente de leves a moderadas y los pacientes se recuperaron al realizar tratamiento con las terapias estándares. No hubo casos de herpes diseminado.

En el estudio clínico controlado con placebo (EMPP), se observó una proporción mayor de pacientes con herpes oral (2,7% *versus* 0,8%) en el grupo que recibió tratamiento.

Infecciones serias observadas en estudios clínicos de enfermedades autoinmunes diferentes de la EM

Se ha estudiado Ocrevus en combinación con medicamentos inmunosupresores concomitantes (por ejemplo, esteroides crónicos, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad [FAMÉs] biológicos y no biológicos, micofenolato mofetil, ciclofosfamida, azatioprina) en otras enfermedades autoinmunes.

La mayoría de los datos disponibles es de estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide (AR), en los cuales se observó un desequilibrio en las infecciones graves, que incluye pero que no limita a: neumonía atípica, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía por varicela, tuberculosis e histoplasmosis en el grupo tratado con agentes inmunosupresores y Ocrevus. En pocos casos, algunas de estas infecciones fueron fatales. Se informaron infecciones serias con mayor frecuencia en el grupo que recibió dosis de 1.000 mg, en comparación con el grupo tratado con dosis de 400 mg o el grupo al que se administró placebo de agentes inmunosupresores.

Los factores de riesgo para las infecciones graves en estos estudios clínicos incluyeron otras comorbilidades, el uso crónico de inmunosupresores/esteroides y pacientes asiáticos.

Anomalías de laboratorio

Inmunoglobulinas

El tratamiento con Ocrevus originó una reducción del número total de inmunoglobulinas durante el período de control de los estudios. Tal disminución fue principalmente causada por el descenso de IgM y, a su vez, no pareció estar relacionada con las infecciones serias.

Al inicio de los estudios con control activo (EMR), la proporción de pacientes que informó IgG, IgA e IgM <límite inferior de la normalidad (LIN) en el grupo que recibió tratamiento con Ocrevus fue de 0,5%, 1,5% y 0,1%, respectivamente. Luego del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con Ocrevus que informó IgG, IgA e IgM <LIN a las 96 semanas de tratamiento fue de 1,5%, 2,4% y 16,5%, respectivamente.

Al inicio del estudio controlado con placebo (EMPP), la proporción de pacientes que informó IgG, IgA e IgM <LIN en el grupo que recibió tratamiento con Ocrevus fue de 0,0%, 0,2% y 0,2%, respectivamente. Luego del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con Ocrevus que informó IgG, IgA e IgM <LIN a las 120 semanas fue de 1,1%, 0,5% y 15,5%, respectivamente.

Neutrófilos

En el período de tratamiento del estudio con control activo (EMR), se observó una disminución de neutrófilos en el 14,7% de pacientes tratados con Ocrevus, en comparación con el 40,9% de aquellos a los que se administró interferón beta-1a. En el estudio clínico controlado con placebo (EMPP), la proporción de pacientes que recibió Ocrevus y que presentó una disminución de neutrófilos fue levemente más alta (12,9%) que los que recibieron placebo (10,0%).

En su mayoría, la disminución de neutrófilos fue transitoria (se observó una sola vez en un paciente específico que fue tratado con Ocrevus) y fue de Grados 1 y 2 de gravedad.

En total, aproximadamente el 1% de los pacientes del grupo que recibió Ocrevus tuvo neutropenia de Grados 3 o 4, la cual no estuvo asociada temporalmente con una infección.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Ocrevus® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Sobredosificación

Existe información limitada de estudios clínicos con dosis superiores a la dosis intravenosa autorizada de Ocrevus. La dosis más alta analizada hasta ahora en pacientes con EM es de 2.000 mg, administrada como dos infusiones intravenosas de 1.000 mg, separadas por un período de 2 semanas (estudio de determinación de dosis de Fase II para la EMPP). Las reacciones adversas medicamentosas fueron compatibles con el perfil de seguridad de Ocrevus en los estudios clínicos pivotales.

No existe un antídoto específico en caso de que se produzca una sobredosis; se debe interrumpir la infusión de inmediato y supervisar al paciente en busca de RRI (*véase Precauciones y advertencias*).

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777; Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: 4300-2115; 4363-2100/2200 Interno 6217.

Observaciones particulares

Incompatibilidades

No se registraron incompatibilidades entre Ocrevus y las bolsas de cloruro de polivinilo (PVC) o de poliolefina (PO) y los sets de administración intravenosa.

No utilizar diluyentes, excepto el detallado en "*Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*", para diluir Ocrevus, debido a que no se ha analizado su uso.

Período de vida útil

Vida útil de la solución diluida para infusión intravenosa

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 2°C-8°C y 8 horas a temperatura ambiente.

Desde un punto de vista microbiológico, la infusión preparada debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento y condiciones en uso antes de la utilización del medicamento son responsabilidad del usuario y, por lo general, no deberían superar las 24 horas a 2-8°C y 8 horas a temperatura ambiente, excepto que la dilución se lleve a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

Si una infusión intravenosa no pudiere completarse el mismo día, la solución restante deberá eliminarse.

Precauciones especiales de conservación

Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C y 8°C, en su envase original para protegerlos de la luz. No congelar. No agitar.

Para las condiciones de conservación del medicamento después de su dilución, véase "*Período de vida útil*".

Naturaleza y contenido del envase

Un vial de vidrio incoloro de Tipo 1 de uso único de 15 ml, con 10 ml de concentrado, cerrado herméticamente con un tapón de caucho de 20 mm y cápsula de aluminio de 20 mm con disco de plástico desprendible.

Envase con 1 vial.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la dilución

Ocrevus debe ser preparado por un profesional de la salud utilizando una técnica aséptica.

El producto no contiene conservantes y es para un único uso.

Ocrevus puede contener partículas finas, translúcidas y/o brillantes que acentúan su opalescencia. No se debe utilizar la solución si ha cambiado de color o aspecto, o si la solución contiene partículas extrañas.

El producto Ocrevus debe ser diluido antes de su administración (*véase Período de vida útil*). Las soluciones de Ocrevus para la administración intravenosa se preparan al diluir el fármaco en una bolsa de infusión que contenga cloruro de sodio isotónico al 0,9% (300 mg/250 ml o 600 mg/500 ml), para alcanzar una concentración final del fármaco de aproximadamente 1,2 mg/ml.

La solución diluida para la infusión debe ser administrada utilizando un set de infusión con un filtro en línea de 0,2 o 0,22 micrones.

Antes de comenzar con la infusión intravenosa, el contenido de la bolsa de infusión debe estar a temperatura ambiente para evitar una reacción relacionada con la infusión causada por una solución a baja temperatura.

Eliminación

Con respecto al empleo de jeringas y otros productos medicinales punzantes, se debe cumplir estrictamente los siguientes puntos:

- nunca deben reutilizarse las agujas y las jeringas;
- colocar todas las agujas y jeringas usadas en un contenedor para objetos punzantes (contenedor descartable a prueba de pinchazos).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Vial con 300 mg envase con 1

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

Elaborado para: F. Hoffmann-La Roche S. A.
Basilea, Suiza

Por: Roche Diagnostics GmbH
Mannheim, Alemania

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Fecha de última revisión: Abril 2017.
NP+EMA+ANMAT C004/13+Shpe+CDS: 1.0C+2.0C+3.0C.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-05035596-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Enero de 2019

Referencia: PROSPECTO OCREVUS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.25 15:16:34 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.01.25 15:16:35 -03'00'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Ocrevus® 300 mg Concentrado para solución para infusión
Ocrelizumab
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve esta Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso, mencionado o no en esta Información para el paciente.

Contenido de la Información para el paciente

1. Qué es Ocrevus y para qué se utiliza.
2. Qué información necesita saber antes de recibir Ocrevus.
3. Cómo es el tratamiento con Ocrevus.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Ocrevus.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. QUÉ ES OCREVUS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Ocrevus

Ocrevus contiene el principio activo ocrelizumab. Es un tipo de proteína llamada “anticuerpo recombinante monoclonal humanizado”. Los anticuerpos funcionan al unirse a blancos específicos de su cuerpo.

Para qué se utiliza Ocrevus

Ocrevus se emplea para tratar a pacientes adultos con varios tipos de esclerosis múltiple (EM):

- Esclerosis múltiple recurrente (EMR).
- Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP).

Qué es la esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad que afecta al sistema nervioso central, el cual incluye al cerebro, la médula espinal y los nervios ópticos. En la EM, el sistema inmunológico ataca por error la estructura de aislamiento (llamada "mielina") que se encuentra alrededor de las células nerviosas. Esto causa inflamación y daño, lo que no permite que el sistema inmunológico funcione correctamente.

Los pacientes con EM pueden presentar varios síntomas diferentes, los cuales dependen de qué parte del sistema nervioso central se ve afectado. Pueden incluir, entre otros, problemas al caminar o de equilibrio, sensación de debilidad, entumecimiento, visión borrosa o doble, mala coordinación y trastornos de vejiga. Los síntomas y el ritmo al que avanza la EM varían de paciente a paciente.

Los síntomas que usted observa quizás no sean un signo de inflamación o progresión de la enfermedad. Es posible que se produzcan otros cambios que sólo se pueden observar a través de una RMN cerebral.

- **Los pacientes con EM recurrente (EMR)** tienen ataques en forma repetida de síntomas (recaídas), causados por el sistema nervioso central que no funciona correctamente debido al ataque del sistema inmunológico. Cuando se produce una recaída, es posible que usted experimente distintos síntomas que aparecen repentinamente en algunas horas o que se desarrollan en forma lenta durante el transcurso de varios días. A estas recaídas les siguen períodos de completa recuperación (donde los síntomas desaparecen completamente una vez que la recaída ha finalizado) o de recuperación parcial (donde permanecen algunos síntomas). El daño causado a los nervios puede ser reversible, pero a medida que la enfermedad avanza, es posible que se acumulen las lesiones, las cuales podrían causar una discapacidad permanente.
- **Los pacientes con EM primaria progresiva (EMPP)** presentan síntomas que empeoran de manera continua desde el inicio de la enfermedad. Ocasionalmente, se producen recaídas en la EMPP.

Cómo funciona Ocrevus

Ocrevus se une a la superficie de ciertos glóbulos blancos (células inmunitarias) llamados linfocitos B. Ocrevus no se une a todos los linfocitos B del cuerpo, pero sí ataca y elimina linfocitos B específicos, que podrían tener algún rol en la EM. Esto reduce la inflamación y ataca las células inmunitarias a través del sistema inmunológico, disminuye el riesgo de sufrir una recaída y retarda la progresión de la enfermedad.

- **En la EM recurrente (EMR)**, Ocrevus ayuda a reprimir las recaídas y la progresión de la enfermedad. En los estudios clínicos realizados, Ocrevus redujo la cantidad de recaídas a aproximadamente la mitad, en comparación con los pacientes que recibían tratamiento con interferón-beta. Asimismo, Ocrevus disminuyó significativamente la probabilidad de empeoramiento de la discapacidad en comparación con los pacientes tratados con interferón-beta.
- **En la EM primaria progresiva (EMPP)**, Ocrevus ayuda a retardar la progresión de la enfermedad y reduce el deterioro del ritmo al caminar. En los estudios clínicos realizados, Ocrevus atenuó la progresión de la discapacidad en aproximadamente un cuarto, en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR OCREVUS

No debe recibir Ocrevus

- Si es **alérgico** a ocrelizumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*véase "Contenido del envase e información adicional"*).

Si no está seguro, consulte con su médico antes de recibir Ocrevus.

Precauciones y advertencias

Consulte con su médico antes de que le administren Ocrevus si:

- Considera que tiene una **infección**. Su médico esperará hasta que la infección se resuelva antes de administrarle Ocrevus.
- Alguna vez tuvo un tipo de enfermedad hepática llamada **hepatitis B** o es un portador del virus de la hepatitis B. Esto se debe a que los medicamentos similares a Ocrevus pueden causar una activación del virus de la hepatitis B. Antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus, su médico verificará si usted está en riesgo de tener infección por hepatitis B. A los pacientes que han tenido hepatitis B o son portadores del virus de la hepatitis B se les realizará un análisis de sangre y serán monitoreados por un médico en busca de signos de infección por hepatitis B. Esto se debe a que el virus podría volverse activo, lo que originaría problemas hepáticos graves.

Si alguno de los puntos detallados anteriormente conciernen a su caso (o si no está seguro), hable con su médico antes de empezar a usar Ocrevus.

Reacciones relacionadas con la infusión

- Las reacciones relacionadas con la infusión son los efectos secundarios más comunes del tratamiento con Ocrevus.
- **Comuníquese a su médico de inmediato si usted presenta algún signo o síntoma de una reacción relacionada con la infusión (RRI)** (véase “Posibles efectos adversos” para conocer los signos de RRI. Las RRI pueden suceder durante la administración o hasta 24 horas luego de ésta.
- Para reducir el riesgo de RRI, su médico le dará otros medicamentos antes de cada infusión de Ocrevus (véase “Cómo es el tratamiento con Ocrevus”) y se lo monitoreará estrechamente durante la infusión y por al menos una hora luego de que se administró la misma.

Infecciones

- Con el uso de Ocrevus, es posible que se presenten infecciones con más facilidad. Esto se debe a que las células inmunitarias a las que Ocrevus está dirigido pueden ayudar a combatir las infecciones.
- **Consulte con su médico de inmediato si presenta cualquiera de estos signos de infección durante el tratamiento con Ocrevus o luego de éste:**
 - fiebre y/o escalofríos;
 - tos que no desaparece;
 - herpes (tales como úlcera bucal, “culebrilla” o úlceras genitales).
- **Consulte con su médico de inmediato si cree que la EM está empeorando o si observa algún síntoma nuevo.** Esto es importante porque existe un tipo de infección cerebral muy rara y potencialmente fatal llamada “leucoencefalopatía multifocal progresiva” o “LMP” que puede provocar síntomas similares a aquellos de la EM. No se ha observado LMP en pacientes que son tratados con Ocrevus, pero sí han ocurrido casos en pacientes que recibieron medicamentos similares a Ocrevus. También se ha observado LMP con algunos otros fármacos para la EM.
- Infórmele a su pareja o cuidador sobre el tratamiento con Ocrevus. Quizás ellos observen síntomas de los que usted no es consciente, tales como lapsus de memoria, problemas para pensar, dificultad para caminar, pérdida de la vista y modificaciones en la forma de hablar, los cuales su médico quizás necesite investigar.

Vacunas

- Comuníquese a su médico si recientemente ha recibido algún tipo de vacuna o si se le administrará una en el futuro cercano.
- Mientras usted se encuentra en tratamiento con Ocrevus, no debería recibir algunos tipos de vacunas denominadas “vacunas de virus vivos” o “vacunas de virus atenuados” (por ejemplo, la BCG para la tuberculosis o vacunas contra la fiebre amarilla). Además de no recibir vacunas de virus vivos o de virus atenuados durante el tratamiento con Ocrevus, tampoco se sabe de qué manera Ocrevus puede afectar su respuesta a otros tipos de vacunas.
- Su médico verificará si usted necesita algún tipo de vacuna antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus. Cualquier tipo de vacuna debe administrarse al menos 6 semanas antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus.

Niños y adolescentes

Ocrevus no está indicado para ser usado en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, dado que el medicamento aún no ha sido estudiado en este grupo etario.

Uso de Ocrevus con otros medicamentos

Informe a su médico si recibe actualmente, ha recibido recientemente o podría recibir otros medicamentos. Esto incluye fármacos obtenidos sin prescripción médica y hierbas medicinales.

En particular, consulte con su médico si:

- Alguna vez usó, está utilizando o planea usar **medicamentos que afectan el sistema inmune**, tales como la quimioterapia, los agentes inmunosupresores u otros tratamientos para la EM. Estos fármacos, en combinación con Ocrevus, podrían afectar la capacidad de su cuerpo para combatir infecciones.
- Utiliza **medicamentos para la hipertensión**. Esto se debe a que a algunas personas les disminuye la tensión arterial durante el tratamiento con Ocrevus. Es posible que su médico le pida que deje de usar antihipertensivos durante 12 horas antes de cada infusión de Ocrevus.

Si alguna de las condiciones anteriores le concierne, o no está seguro, consulte con su médico antes de que le administren Ocrevus.

Embarazo

- Antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus, informe a su médico si está embarazada, cree que puede estarlo o planea quedar embarazada. Esto se debe a que Ocrevus puede atravesar la placenta y afectar al feto.
- No utilice Ocrevus si está embarazada, a menos que haya consultado el tema con su médico, ya que éste tendrá en cuenta el beneficio de utilizar Ocrevus contra el riesgo que puede causarle al feto.

Métodos anticonceptivos para mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos:

- Durante el tratamiento con Ocrevus, y
- durante 6 meses luego de la última infusión de Ocrevus.

Lactancia

No amamante durante el tratamiento con Ocrevus, ya que Ocrevus puede excretarse en la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Se desconoce si Ocrevus puede afectar su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas. Su médico le informará si su tipo de EM puede alterar su capacidad de conducir o manipular herramientas o maquinarias de manera segura.

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON OCREVUS

Medicamentos que utilizará antes de recibir Ocrevus

Antes de recibir Ocrevus, se le proporcionarán otros medicamentos para prevenir o reducir los posibles efectos secundarios, tales como las reacciones relacionadas con la infusión (*véase "Qué información necesita saber antes de recibir Ocrevus" y "Posibles efectos adversos"*, para obtener información sobre las RRI).

Recibirá corticosteroides antes de cada infusión y también quizás reciba antihistamínicos y/o medicamentos para reducir la fiebre.

Cómo se administra Ocrevus

- Un médico le administrará Ocrevus. El medicamento será administrado en una vena mediante una infusión (llamada infusión intravenosa o infusión i. v.).
- Se lo supervisará atentamente mientras recibe Ocrevus y por al menos 1 hora luego de que se le administró la infusión. Esto es en caso de que experimente algún tipo de efecto secundario, tal como reacciones relacionadas con la infusión. Se puede reducir la velocidad con la que se administra la infusión, como también se puede detener temporal o permanentemente si aparece una RRI, según la gravedad de la misma (véase "*Qué información necesita saber antes de recibir Ocrevus*" y "*Posibles efectos adversos*", para obtener información sobre las RRI).

Cuánta cantidad y cada cuánto se le administrará Ocrevus

Se le administrará una dosis total de 600 mg de Ocrevus cada 6 meses.

- La primera dosis de 600 mg de Ocrevus será administrada en 2 infusiones diferentes (300 mg cada una), con un intervalo de 2 semanas entre sí. Cada infusión durará aproximadamente 2 horas y 30 minutos.
- Las siguientes dosis de 600 mg de Ocrevus serán administradas en una única infusión. Cada infusión durará aproximadamente 3 horas y 30 minutos.

Si omite una infusión de Ocrevus

- Si omite una infusión de Ocrevus, consulte con su médico para programar la infusión lo antes posible. No espere hasta la próxima infusión planificada.
- Para obtener todos los beneficios de Ocrevus, es importante que reciba cada infusión cuando corresponde.

Si interrumpe el tratamiento con Ocrevus

- Es importante que continúe con el tratamiento durante el tiempo que usted y su médico consideren que lo está ayudando.
- Luego de interrumpir el tratamiento con Ocrevus, sus linfocitos B irán aumentando gradualmente hasta alcanzar niveles normales. Esto puede llevar de seis meses a dos años y medio o hasta varios años en algunos casos aislados.
- Antes de comenzar a utilizar cualquier otro medicamento, indíquele a su médico cuándo recibió la última infusión de Ocrevus.

Si tuviere alguna otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Ocrevus puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La mayoría de los efectos secundarios son de leves a moderados, pero algunos pueden ser graves. Se han informado los siguientes efectos adversos con Ocrevus:

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

- Las reacciones relacionadas con la infusión son el efecto secundario más frecuente del tratamiento con Ocrevus (muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes). En la mayoría de los casos se presentan reacciones leves, pero pueden ocurrir algunas reacciones graves.
- **Infórmele a su médico de inmediato si experimenta algún signo o síntoma de una RRI durante la infusión en sí o hasta 24 horas luego de la misma.**

Los síntomas pueden incluir, entre otros:

- Picazón en la piel.
- Exantema.
- Urticaria.
- Enrojecimiento de la piel.
- Irritación o dolor de garganta.
- Dificultad para respirar.
- Hinchazón de la garganta.
- Rubefacción.
- Hipotensión.
- Fiebre.
- Cansancio.
- Cefalea.
- Mareos.
- Náuseas.
- Ritmo cardíaco acelerado.

Si experimenta una RRI, se le administrarán medicamentos para tratarla y quizás se deba retardar o interrumpir la infusión. Una vez que los síntomas se resuelvan, se puede continuar con la infusión. Si la reacción relacionada con la infusión es potencialmente fatal, su médico interrumpirá permanentemente el tratamiento con Ocrevus.

Infecciones

- Es posible que aparezcan infecciones más fácilmente con Ocrevus. Tales infecciones, por lo general, son leves, pero pueden también ser graves.
- **Infórmele a su médico de inmediato si observa alguno de estos signos de infección durante el tratamiento o luego de realizarlo:**
 - Fiebre o escalofríos.
 - Tos persistente.
 - Herpes (tales como úlcera bucal, “culebrilla” o úlceras genitales).
- **Infórmele a su médico de inmediato si usted cree que su EM está empeorando o si observa algún síntoma nuevo.** Eso puede ser causado por una infección cerebral muy rara y potencialmente fatal llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que puede causar síntomas similares a los de la EM. No se han observado casos de LMP con Ocrevus, pero sí con medicamentos similares a Ocrevus. También se han informado casos de LMP con algunos otros fármacos para la EM. Véase “*Qué información necesita saber antes de recibir Ocrevus*”, para más datos sobre la LMP.
- Se han observado las siguientes infecciones en pacientes tratados para la EM con Ocrevus:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes:

- Infección del tracto respiratorio superior.
- Resfrío.
- Gripe.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes:

- Sinusitis.
- Bronquitis (inflamación de los bronquios).
- Gastroenteritis.
- Infección del tracto respiratorio.
- Infección viral.
- Infección por herpes (úlceras bucales o “culebrilla”).
- Conjuntivitis.
- Celulitis.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes:

- Úlceras genitales.

Otros efectos secundarios

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes:

- Tos.
- Acumulación de mucosidad en la nariz, la garganta o en el pecho.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Ocrevus® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

5. CONSERVACIÓN DE OCREVUS

Ocrevus es conservado por los profesionales de la salud en el hospital o clínica, bajo las siguientes condiciones:

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase, después de "VEN". Corresponde al último día del mes que se indica.
- Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C y 8°C, en su envase original para protegerlos de la luz. No congelar. No agitar.
- Ocrevus debe ser diluido antes de la administración. La dilución será realizada por un profesional de la salud. Se recomienda usar el producto inmediatamente luego de la dilución. Si no se emplea de inmediato, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso antes de la utilización del producto son responsabilidad del profesional de la salud, y normalmente no serían mayores a 24 horas a una temperatura de 2°C-8°C y a 8 horas a temperatura ambiente.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Ocrevus

- El principio activo es ocrelizumab. Cada vial contiene 300 mg de ocrelizumab en 10 ml a una concentración de 30 mg/ml.
- Los demás componentes son: acetato de sodio trihidratado, ácido acético glacial, α,α -trehalosa dihidratada, polisorbato y agua para inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

- La solución de Ocrevus es normalmente transparente a amarronada.
- Es un concentrado para solución para infusión.
- El envase contiene 1 vial.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

*Fecha de última revisión: Abril 2017.
NP+EMA+ANMAT C004/13+Shpe+CDS: 1.0C+2.0C+3.0C.*



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-05036056-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Enero de 2019

Referencia: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE OCREVUS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.25 15:17:36 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.01.25 15:17:37 -03'00'

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

58927
CERTIFICADO N°

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI.

DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: OCREVUS

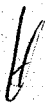
Nombre Genérico (IFA/s): OCRELIZUMAB

Concentración: 30 mg/10 (30 mg/ml)

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:



Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - Republica Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 859, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1309, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CGTE CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Principio activo/ común	Nombre	Contenido	Unidad de medida
OCRELIZUMAB		300	mg/ 10 ml (30 mg/ml)
Excipientes		Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Acetato de sodio trihidratado		21,4	mg
Acido acético glacial		2,5	mg
α,α -trehalosa, dihidrato		400	mg
Polisorbato 20		2,0	mg
Agua para inyectables		c.s.p.	10,0 ml

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s:

Biotecnológico

Envase Primario: Vial de vidrio Tipo I de borosilicato con tapón gris de caucho cerrado con cápsula de aluminio.**Presentaciones:** Envase conteniendo: 1 vial con 300 mg (30 mg/ml)**Período de vida útil:** 24 (VEINTICUATRO) MESES**Forma de conservación:** Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C y 8°C, en su envase original para protegerlos de la luz. No congelar. No agitar.**Condición de expendido:** venta BAJO RECETA**Vía/s de administración:** intravenosa


Indicación/es terapéutica/s autorizada/s: Está indicado para el tratamiento de pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR). Está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP).

DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- GENENTECH INC., 1000 New Horizons Way, Vacaville, California, Estados Unidos. Fabricante del principio activo.
- ROCHE DIAGNOSTICS GMBH, Sandhofer Strasse 116, Mannheim, Alemania. Fabricante del producto terminado.
- F. HOFFMANN-La Roche LTD, Wurmisweg, Kaiseraugst, Suiza. Acondicionamiento secundario del producto terminado.

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

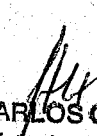
- PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI., Rawson 3150, Ricardo Rojas, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Control de calidad.

El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la disposición autorizante.

Expediente N: 1-47-1110-883-17-2

DISPOSICIÓN N° **2404**

15 MAR 2019


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - Republica Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 26, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1430, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CÓRTE CAR, Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé