



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-2002-509-20-7

VISTO el Expediente 1-0047-2002-509-20-7 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S. A. Q. E I., solicita autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada OCREVUS / OCRELIZUMAB, aprobada por CERTIFICADO N° 58.927.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463.

Que obra en las presentes actuaciones el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a PRODUCTOS ROCHE S. A. Q. e I. los nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada OCREVUS/OCRELIZUMAB, aprobada por CERTIFICADO N° 58.927, adjuntados como documentos IF-2021-96091358-APN-DECBR#ANMAT e IF-

2021-96090764-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.927, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición y textos de prospectos e información para el paciente autorizados Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-2002-509-20-7

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.10.26 15:56:52 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.26 15:56:55 -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 monoclonal humanizado recombinante anti-CD20.

Indicaciones

Ocrevus está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Ocrevus está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) temprana, en referencia a la duración de la enfermedad y al nivel de discapacidad, y presenten actividad inflamatoria en las pruebas de imagen (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L04AA36.

Grupo farmacoterapéutico: Grupo de inmunosupresores selectivos.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que actúa de forma selectiva contra linfocitos B que expresan CD20.

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

Los mecanismos exactos a través de los cuales ocrelizumab ejerce sus efectos clínicos terapéuticos en la EM no se han esclarecido completamente, pero se cree que está implicado en la inmunomodulación a través de la reducción del número y de la función de los linfocitos B que expresan CD20. Tras la unión a la superficie celular, ocrelizumab reduce de forma selectiva los linfocitos B que expresan CD20 a través de fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP), citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y apoptosis. Se conservan la capacidad de reconstitución de los linfocitos B y la inmunidad humoral preexistente. Además, la inmunidad innata y el número total de linfocitos T no se ven afectados.

Efectos farmacodinámicos

El tratamiento con Ocrevus produce la rápida depleción de linfocitos B CD19+ en la sangre al cabo de 14 días después del tratamiento (primer punto temporal de la evaluación), siendo este un efecto farmacológico esperado. Esto se mantuvo a lo largo del período de tratamiento. Para los recuentos de linfocitos B se emplea CD19, ya que la presencia de Ocrevus interfiere con el reconocimiento de CD20 por parte del ensayo.

En los estudios de fase III, entre cada dosis de Ocrevus, hasta el 5% de los pacientes mostraron repleción de linfocitos B (> límite inferior de la normalidad [LIN] o el valor inicial) al menos en un momento determinado. La magnitud y la duración de la depleción de linfocitos B fueron consistentes en los ensayos en la EMPP y la EMR.

El tiempo de seguimiento más prolongado después de la última infusión de Ocrevus (estudio en fase II WA21493, n = 51) indica que la mediana del tiempo hasta la repleción de linfocitos B (retorno al valor inicial/LIN, lo que se produzca antes) fue de 72 semanas (intervalo de 27 – 175 semanas). El 90% de todos los pacientes presentaron repleción de linfocitos B hasta el LIN o hasta el valor inicial al cabo de aproximadamente dos años y medio después de la última infusión.

Eficacia clínica y seguridad Formas recurrentes de EM

La eficacia y la seguridad de Ocrevus se evaluaron en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, con doble simulación y controlados con comparador activo (WA21092 y WA21093), con diseño idéntico, en pacientes con formas recurrentes de EM (de acuerdo con los criterios de McDonald de 2010) y con evidencia de enfermedad activa (definida por características clínicas o de imagen) en los dos años anteriores. El diseño del estudio y las características iniciales de la población del estudio se resumen en la Tabla 1.

Las características demográficas e iniciales estaban bien equilibrada en los dos grupos de tratamiento. Los pacientes que recibían Ocrevus (grupo A) recibieron 600 mg cada 6 meses (dosis 1 consta de dos infusiones intravenosas de 300 mg, administradas con un intervalo de separación de 2 semanas, y las dosis posteriores se administraron como una única infusión intravenosa de 600 mg). Los pacientes del grupo B recibieron interferón beta-1a (Rebif) 44 µg mediante inyección por vía subcutánea 3 veces por semana.

Tabla 1. Diseño del estudio y características demográficas y basales

	Estudio 1		Estudio 2	
Nombre del estudio	WA21092 (OPERA I) (n = 821)		WA21093 (OPERA II) (n = 835)	
Diseño del estudio				
Población del estudio	Pacientes con formas recurrentes de EM			
Antecedentes de la enfermedad en la selección	Al menos dos recaídas en los dos años anteriores o una recaída en el año anterior; EDSS* entre 0 y 5,5, ambos incluidos.			
Duración del estudio	2 años			
Grupos de tratamiento	Grupo A: Ocrevus 600 mg Grupo B: interferón beta-1a 44 µg S.C. (IFN)			
Características basales	Ocrevus 600 mg (n = 410)	IFN 44 µg (n = 411)	Ocrevus 600 mg (n = 417)	IFN 44 µg (n = 418)
Edad media (años)	37,1	36,9	37,2	37,4
Rango de edad (años) en la inclusión	18 - 56	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Distribución de sexo (% hombres/% mujeres)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Media/Mediana de la duración de la enfermedad desde el diagnóstico (años)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Pacientes <i>naïve</i> a tratamientos modificadores de la enfermedad anteriores (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Número medio de recaídas en el último año	1,31	1,33	1,32	1,34
Proporción de pacientes con lesiones en T1 captantes de Gd	42,5	38,1	39,0	41,4
EDSS* media	2,82	2,71	2,73	2,79

* Escala ampliada del estado de discapacidad (*Expanded Disability Status Scale*).

** Pacientes que no habían recibido tratamiento con ningún fármaco para la EM en los 2 años anteriores a la aleatorización.

Los resultados principales de eficacia clínicos y de RM se presentan en la Tabla 2 y la Figura 1.

Los resultados de estos estudios revelan que Ocrevus suprimió de forma significativa las recaídas, la actividad de la enfermedad subclínica medida por RM y la progresión de la enfermedad en comparación con la administración subcutánea de 44 µg de interferón beta-1a.

Tabla 2. Variables principales clínica y de RM de los estudios WA21092 y WA21093 (EMR)

Variables	Estudio 1: WA21092 (OPERA I)		Estudio 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrevus 600 mg (n = 410)	IFN 44 µg (n = 411)	Ocrevus 600 mg (n = 417)	IFN 44 µg (n = 418)

Variables clínicas				
Tasa anualizada de recaídas (ARR) (variable principal) Reducción relativa	0,156	0,292	0,155	0,290
	46% (p < 0,0001)		47% (p < 0,0001)	
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas ³ Reducción del riesgo (análisis combinado ¹) Reducción del riesgo (estudios individuales ²)	9,8% Ocrevus frente a 15,2% IFN			
	40% (p = 0,0006) ⁷			
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas ³ Reducción del riesgo (análisis combinado ¹) Reducción del riesgo (estudios individuales ²)	7,6% Ocrevus frente a 12,0% IFN			
	40% (p = 0,0025) ⁷			
Proporción de pacientes con mejora de la discapacidad confirmada a las 12 semanas como mínimo ⁴ Aumento relativo (análisis combinado ¹) Aumento relativo (estudios individuales ²)	20,7% Ocrevus frente a 15,6% IFN			
	33% (p = 0,0194)			
Proporción de pacientes sin recaídas a las 96 semanas ²	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
	(p < 0,0001)		(p < 0,0001)	
Proporción de pacientes sin evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA) ⁵ Aumento relativo ²	48%	29%	48%	25%
	64% (p < 0,0001)		89% (p < 0,0001)	

Tabla 2. Variables principales clínicas y de RM de los estudios WA21092 y WA21093 (EMR) (continuación)

Variables	Estudio 1: WA21092 (OPERA I)		Estudio 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrevus 600 mg (n = 410)	IFN 44 µg (n = 411)	Ocrevus 600 mg (n = 417)	IFN 44 µg (n = 418)
Variables de RM				
Número medio de lesiones en T1 captantes de Gd por RM Reducción relativa	0,016	0,286	0,021	0,416
	94% (p < 0,0001)		85% (p < 0,0001)	
Número medio de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o aumentadas por RM Reducción relativa	0,323	1,413	0,325	1,904
	77% (p < 0,0001)		83% (p < 0,0001)	
Cambio porcentual en el volumen cerebral desde la semana 24 hasta la semana 96 Reducción relativa en la pérdida de volumen cerebral	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
	22,8% (p = 0,0042) ⁶		14,9% (p = 0,0900)	

¹ Datos combinados de forma prospectiva de los Estudios 1 y 2.

² Análisis no confirmatorio del valor de p; no forma parte de la jerarquía analítica preespecificada.

³ Definido como un aumento de $\geq 1,0$ puntos con respecto a la puntuación inicial de la Escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) para pacientes con una puntuación inicial de 5,5 o inferior, o $\geq 0,5$ cuando la puntuación inicial es $> 5,5$, estimaciones de Kaplan-Meier en la semana 96.

⁴ Definida como una reducción de $\geq 1,0$ puntos con respecto a la puntuación inicial de EDSS para pacientes con una puntuación inicial de EDSS ≥ 2 y $\leq 5,5$, o $\geq 0,5$ cuando la puntuación inicial es $> 5,5$. Los pacientes con una puntuación inicial < 2 no se incluyeron en el análisis.

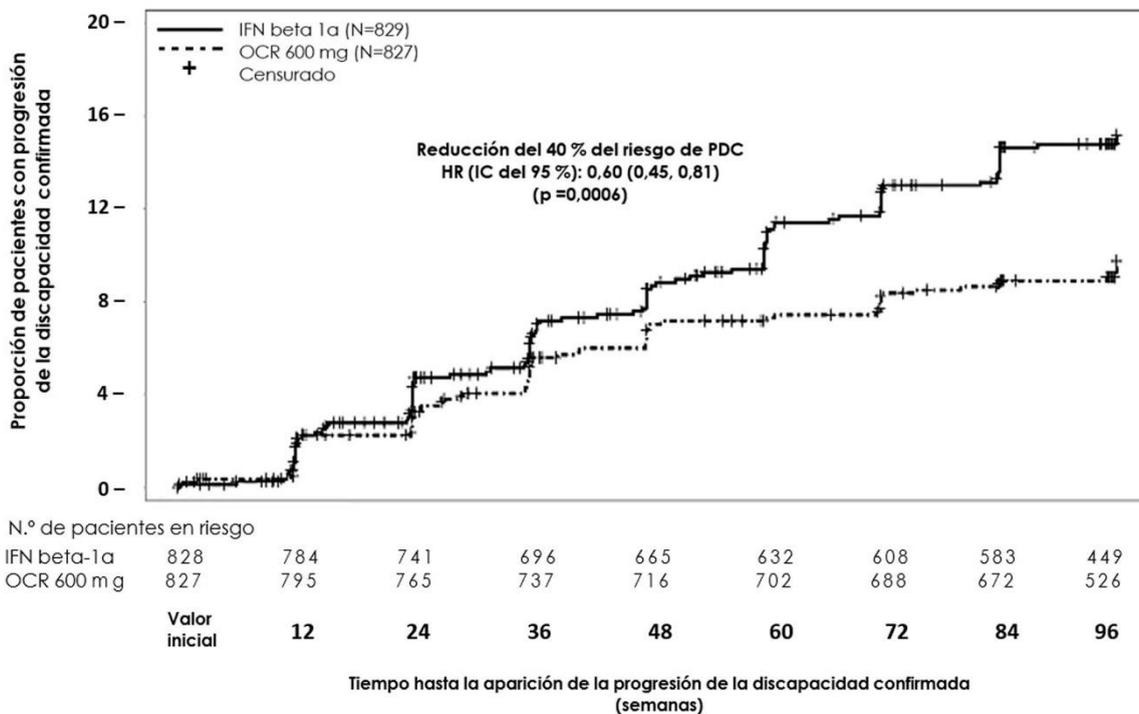
⁵ NEDA se define como la ausencia de recaídas definidas según el protocolo, progresión de la discapacidad confirmada (PDC) a las 12 semanas, y cualquier actividad en la RM (lesiones en T1 captantes de Gd, o lesiones en T2 nuevas o aumentadas) durante la totalidad del período de tratamiento de 96 semanas. Resultado exploratorio basado en la población ITT completa.

⁶ Valor de p no confirmatorio; procedimiento analítico jerárquico finalizado antes de alcanzar la variable.

⁷ Prueba de rangos logarítmicos.

Figura 1. Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta la progresión de la discapacidad confirmada mantenida durante al menos 12 semanas, en la que el acontecimiento inicial de empeoramiento neurológico se produce durante el período de tratamiento doble ciego (población ITT combinada en los estudios WA21092 y WA21093)*

Combinada; WA21092 y WA21093



*Análisis combinado preespecificado de WA21092 y WA21093.

Los resultados de los análisis combinados preespecificados del tiempo hasta la PDC mantenida durante al menos 12 semanas (reducción del 40% del riesgo para Ocrevus en comparación con interferón beta-1a, $p = 0,0006$) coincidieron en gran medida con los resultados mantenidos durante al menos 24 semanas (reducción del 40% del riesgo para Ocrevus en comparación con interferón beta-1a, $p = 0,0025$).

Los estudios incluyeron pacientes con enfermedad activa. Estos incluyeron tanto pacientes activos sin tratamiento previo como pacientes con respuesta subóptima a tratamientos previos, definido por características clínicas o de imagen. El análisis de las poblaciones de pacientes con diferentes niveles

iniciales de actividad de la enfermedad, incluida la enfermedad activa y muy activa, mostró que la eficacia de Ocrevus sobre la ARR (tasa anualizada de recaídas) y la PDC de 12 semanas coincidía con la de la población general.

EM primaria progresiva

La eficacia y la seguridad de Ocrevus también se evaluaron en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con EM primaria progresiva (estudio WA25046) que se encontraban en una fase temprana de la enfermedad según los principales criterios de inclusión, por ejemplo, entre los 18 y los 55 años, incluidos; EDSS en el cribado de 3,0 a 6,5 puntos; duración de la enfermedad menor de 10 años desde el inicio de los síntomas de la EM en los pacientes con EDSS en el cribado $\leq 5,0$ o menor de 15 años en los pacientes con un EDSS en el cribado $> 5,0$. En relación con la actividad de la enfermedad, las características propias de actividad inflamatoria, incluso en EM progresiva, pueden estar relacionadas con las imágenes, (por ejemplo, las lesiones en T1 captantes de Gd y/o las lesiones T2 activas [nuevas o aumentadas]). La evidencia de las imágenes de RM es importante para confirmar la actividad inflamatoria en todos los pacientes. No se estudiaron pacientes mayores de 55 años de edad. El diseño del estudio y las características iniciales de la población del estudio se presentan en la Tabla 3.

Las características demográficas e iniciales estaban bien equilibradas en los dos grupos de tratamiento. En las imágenes de la RM cerebral se observó actividad inflamatoria por la presencia de lesiones captantes de Gd en T1 o lesiones en T2.

Durante el estudio en fase III de la EMPP, los pacientes recibieron 600 mg de Ocrevus cada 6 meses como dos infusiones de 300 mg, administradas con un intervalo de dos semanas entre sí, a lo largo del período de tratamiento. Las infusiones de 600 mg en la EMR y las 2 infusiones de 300 mg en la EMPP demostraron perfiles de FC/FD coincidentes. Los perfiles de RRI por infusión fueron también similares, independientemente de si la dosis de 600 mg se administró como infusión única de 600 mg o como dos infusiones de 300 mg separadas por un intervalo de dos semanas (*véanse Reacciones adversas y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*), pero debido a que se administraron más infusiones con la pauta de 2 infusiones de 300 mg, el número total de RRI fue superior. Por tanto, después de la dosis 1 se recomienda administrar Ocrevus como infusión única de 600 mg (*véase Posología y formas de administración*) para reducir el número total de infusiones (con exposición simultánea a metilprednisolona profiláctica y un antihistamínico) y las reacciones relacionadas con la infusión.

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

Nombre del estudio	Estudio WA25046 ORATORIO (n = 732)
Diseño del estudio	
Población del estudio	Pacientes con forma primaria progresiva de EM
Duración del estudio	En función de los acontecimientos (<i>un mínimo de 120 semanas y 253 acontecimientos confirmados de progresión de la discapacidad</i>) (<i>Mediana del tiempo de seguimiento: Ocrevus 3,0 años, Placebo 2,8 años</i>)
Antecedentes de la enfermedad en la selección	Edad entre 18 y 55 años, EDSS de entre 3,0 y 6,5

Grupos de tratamiento	Grupo A: Ocrevus 600 mg Grupo B: Placebo, con aleatorización 2:1	
Características basales	Ocrevus 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
Edad media (años)	44,7	44,4
Rango de edad (años) en la inclusión	20 - 56	18 - 56
Distribución de sexo (% hombres/% mujeres)	51,4/48,6	49,2/50,8
Media/Mediana de la duración de la enfermedad desde el diagnóstico de EMPP (años)	2,9/1,6	2,8/1,3
EDSS media	4,7	4,7

Los resultados principales de eficacia clínicos y de RM se presentan en la Tabla 4 y la Figura 2.

Los resultados de este estudio revelan que Ocrevus retrasa de forma significativa la progresión de la enfermedad y reduce el deterioro en la velocidad de la marcha en comparación con placebo.

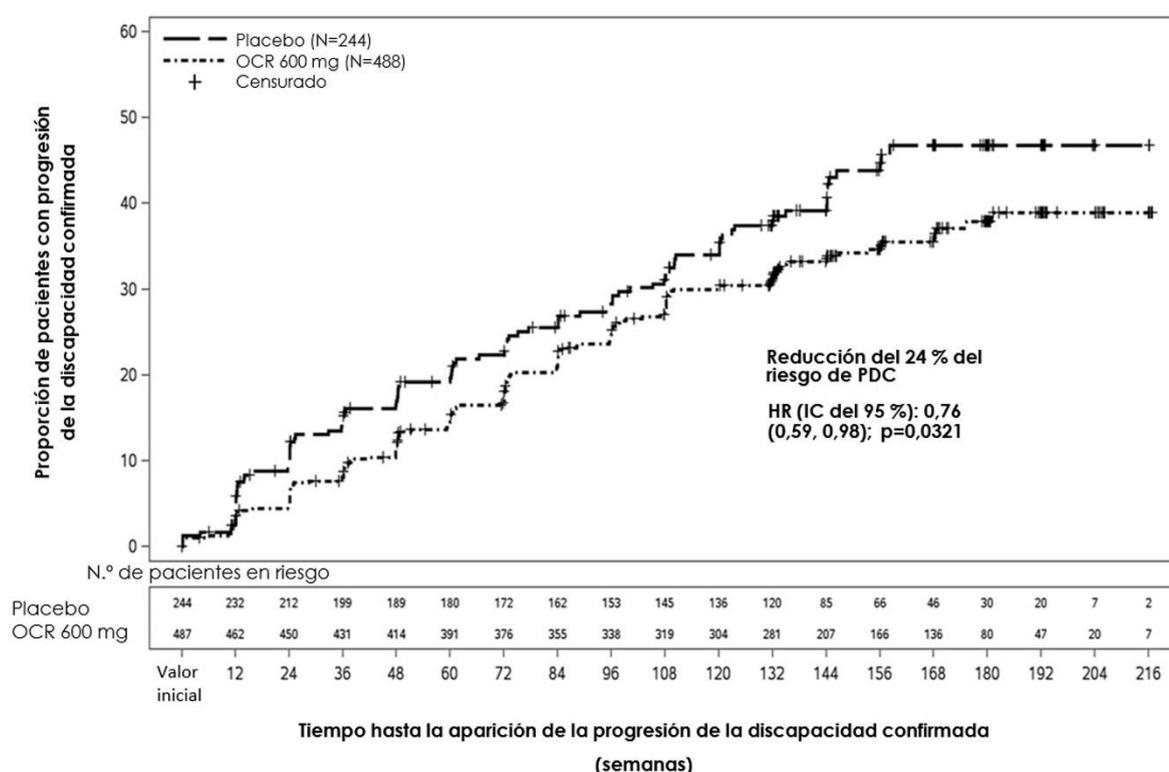
Tabla 4. Variables principales clínicas y de RM del estudio WA25046 (EMPP)

Variables	Estudio 3	
	WA25046 (Oratorio)	
	Ocrevus 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
Variables clínicas		
Variable principal de eficacia	30,2 %	34,0 %
Proporción de pacientes con progresión de la (variable discapacidad confirmada a las 12 semanas ¹ principal) Reducción del riesgo	24 % (p = 0,0321)	
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas ¹ Reducción del riesgo	28,3 %	32,7 %
	25 % (p = 0,0365)	
Cambio porcentual en la marcha cronometrada de 25 pies desde el inicio hasta la semana 120 Reducción relativa en la tasa de progresión del tiempo de marcha	38,9	55,1
	29,4 % (p = 0,0404)	
Variables de RM		

¹ Definido como un aumento $\geq 1,0$ punto con respecto a la puntuación inicial de la EDSS para pacientes con una puntuación inicial de 5,5 o inferior, o $\geq 0,5$ cuando la puntuación inicial es $> 5,5$, estimaciones de Kaplan-Meier en la semana 120.

Cambio porcentual en el volumen de la lesión hiperintensa 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 Reducción relativa en la tasa de pérdida de volumen cerebral	-0,902	-1,093
	17,5 % (p = 0,0206)	

Figura 2. Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta la progresión de la discapacidad confirmada mantenida durante al menos 12 semanas, en la que el acontecimiento inicial de empeoramiento neurológico se produce durante el período de tratamiento doble ciego (WA25046 población ITT)*



*Todos los pacientes en este análisis tenían un seguimiento mínimo de 120 semanas. El análisis principal se basa en todos los acontecimientos acumulados.

Un análisis de subgrupos preespecificado de la primera variable, pero sin estimación de su potencia, sugiere que los pacientes más jóvenes o aquellos con lesiones en T1 captantes de Gd al inicio obtuvieron mayor beneficio del tratamiento que los pacientes mayores o sin lesiones en T1 captantes de Gd (≤ 45 años: HR 0,64 [0,45-0,92], > 45 años: HR 0,88 [0,62-1,26]; con lesiones en T1 captantes de Gd al inicio: HR 0,65 [0,40-1,06], sin lesiones en T1 captantes de Gd al inicio: HR 0,84 [0,62-1,13]).

Además, análisis post-hoc sugirieron que los pacientes más jóvenes con lesiones en T1 captantes de Gd al inicio consiguen el mejor efecto del tratamiento (≤ 45 años: HR 0,52 [0,27-1,00]; ≤ 46 años [mediana de edad del estudio WA25046]: HR 0,48 [0,25-0,92]; < 51 años: HR 0,53 [0,31-0,89]).

Los análisis *post-hoc* se realizaron en el Período Controlado Extendido (PCE), que incluye tratamiento doble ciego y aproximadamente 9 meses adicionales de seguimiento controlado antes de continuar con la fase de extensión abierta (OLE) o hasta la retirada del tratamiento del estudio. En la semana 144, la proporción de pacientes con Progresión de la Discapacidad Confirmada a las 24 semanas con EDSS $\geq 7,0$ (PDC 24 semanas con EDSS $\geq 7,0$, tiempo hasta la necesidad de utilizar silla de ruedas) fue del 9,1% en el grupo placebo en comparación con el 4,8% en el grupo Ocrevus, lo que significó una reducción del riesgo de tiempo hasta la necesidad de utilizar silla de ruedas del 47% (HR 0,53, [0,31}, 0,92]) durante el PCE. Estos resultados deben interpretarse con cautela debido a que fueron de naturaleza exploratoria e incluyeron datos después del desenmascaramiento.

Subestudio de infusión más corta

La seguridad de la infusión más corta de Ocrevus (2 horas) se evaluó en un subestudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado, de grupos paralelos, dentro del estudio MA30143 (Ensemble) en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente que eran *naive* a otros tratamientos modificadores de la enfermedad. La primera dosis de Ocrevus se administró en dos infusiones de 300 mg (600 mg en total) separadas por 14 días. Los pacientes fueron aleatorizados a partir de la segunda dosis y en adelante (a partir de la 2ª hasta la 6ª dosis) en una ratio 1:1 bien al grupo que recibía la infusión convencional con Ocrevus, infundida durante aproximadamente 3,5 horas cada 24 semanas, o bien al grupo que recibía la infusión más corta con Ocrevus, infundida durante aproximadamente 2 horas cada 24 semanas. La aleatorización se estratificó por regiones y según la dosis en la que los pacientes fueron asignados de manera aleatorizada por primera vez.

La variable primaria fue la proporción de pacientes que tuvieron RRI durante o dentro de las 24 horas siguientes a la primera infusión de Ocrevus aleatorizada. El análisis primario se realizó cuando se aleatorizaron a 580 pacientes. La proporción de pacientes con RRI que ocurrieron durante la infusión o dentro de las 24 horas siguientes fue de 24,6% en el grupo de la infusión más corta comparado con el 23,1% en el grupo de la infusión convencional. La diferencia entre los grupos estratificados fue similar. En general, en todas las dosis aleatorizadas, la mayoría de las RRI fueron de leves a moderadas y solo dos RRI fueron de intensidad severa, una RRI en cada grupo. No hubo RRI con riesgo para la vida, mortales o graves.

Inmunogenicidad

Los pacientes de los ensayos de EM (WA21092, WA21093 y WA25046) fueron analizados en múltiples puntos temporales (al inicio y cada 6 meses después del tratamiento durante todo el ensayo) para detectar la presencia de anticuerpos antifármaco (AAF). De los 1.311 pacientes tratados con Ocrevus, 12 (~1%) dieron positivo para AAF producidos durante el tratamiento, de los cuales 2 pacientes dieron positivo para anticuerpos neutralizantes. El impacto de los AAF surgidos durante el tratamiento sobre la seguridad y la eficacia no puede evaluarse debido a la baja incidencia de AAF asociados con Ocrevus.

Inmunización

En un estudio aleatorizado, abierto, en pacientes con EMR (n = 102), el porcentaje de pacientes con una respuesta positiva a la vacuna del tétanos transcurridas 8 semanas desde la vacunación fue del 23,9% en el grupo con ocrelizumab en comparación con el 54,5% en el grupo control (tratamiento no modificador de

la enfermedad excepto interferón beta). La media geométrica de los títulos de anticuerpos específicos frente al toxoide tetánico tras 8 semanas fue 3,74 y 9,81 UI/ml, respectivamente.

La respuesta positiva a ≥ 5 serotipos en 23-PPV a las 4 semanas de la vacunación fue del 71,6% en el grupo con ocrelizumab y del 100% en el grupo control. La administración de una vacuna de refuerzo (3-PCV) cuatro semanas después de la 23-PPV en pacientes tratados con ocrelizumab no mejoró de forma relevante la respuesta frente a 12 serotipos en común con 23-PPV. Antes de la vacunación, el porcentaje de pacientes con títulos seroprotectores frente a cinco cepas de gripe osciló entre el 20,0 - 60,0% y entre el 16,7 - 43,8%, y 4 semanas después de la vacunación osciló entre el 55,6 - 80,0% y entre el 75,0 - 97,0%, en pacientes tratados con ocrelizumab y en el grupo control, respectivamente (*véanse Precauciones y advertencias e Interacciones*).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Ocrevus en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Véase *Posología y formas de administración* para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de ocrelizumab en los estudios de EM se describió mediante un modelo de dos compartimentos con aclaramiento dependiente del tiempo y con parámetros de FC típicos para un anticuerpo monoclonal IgG1.

La exposición total (ABC a lo largo del intervalo de administración de 24 semanas) fue idéntica en la pauta de 2 infusiones de 300 mg de los estudios de EMPP y en la pauta de 1 infusión de 600 mg de los estudios de EMR, tal como se esperaba ya que se administró una dosis idéntica. El área bajo la curva (ABC_t) después de la 4ª dosis de 600 mg de ocrelizumab fue de 3.510 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{día}$, y la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) media fue de 212 $\mu\text{g/ml}$ en la EMR (infusión de 600 mg) y de 141 $\mu\text{g/ml}$ en la EMPP (infusiones de 300 mg).

Absorción

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

Distribución

La estimación de la farmacocinética poblacional del volumen de distribución central fue de 2,78 litros. Las estimaciones del volumen periférico y del aclaramiento intercompartimental fueron de 2,68 litros y 0,294 litros/día.

Biotransformación

No se ha estudiado directamente el metabolismo de Ocrevus, ya que los anticuerpos se eliminan principalmente por catabolismo (por ejemplo, rotura en péptidos y aminoácidos).

Eliminación

El aclaramiento constante se estimó en 0,17 litro/día y el aclaramiento inicial dependiente del tiempo en 0,0489 litro/día, que se redujo con una vida media de 33 semanas. La vida media de eliminación terminal de ocrelizumab fue de 26 días.

Farmacocinética en poblaciones especiales Población pediátrica

No se han realizado estudios para investigar la farmacocinética de ocrelizumab en niños y adolescentes < 18 años de edad.

Pacientes de edad avanzada No se han realizado estudios de FC de ocrelizumab en pacientes ≥ 55 años debido a la limitada experiencia clínica (véase *Posología y formas de administración*). *Pacientes con insuficiencia renal*

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal. Se incluyó en los ensayos clínicos a pacientes con insuficiencia renal leve y no se observó ningún cambio en la farmacocinética de Ocrevus en estos pacientes. No se dispone de información de la FC en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal. Se incluyó en los ensayos clínicos a pacientes con insuficiencia hepática leve y no se observó ningún cambio en la farmacocinética en estos pacientes. No se dispone de información de la FC en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y desarrollo embrionario. No se han realizado estudios de carcinogenicidad ni mutagenicidad con ocrelizumab.

En dos estudios de desarrollo pre y posnatal en monos cynomolgus, la administración de ocrelizumab desde el día gestacional 20 hasta al menos la fase de inducción al parto se asoció con glomerulopatía, formación de folículos linfoides en la médula ósea, inflamación renal linfoplasmática y reducción del peso testicular en la descendencia. Las dosis maternas administradas en estos estudios produjeron concentraciones séricas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) medias entre 4,5 hasta 21 veces más elevadas que las previstas en el entorno clínico.

Hubo cinco casos de neonatos moribundos, uno atribuido a debilidad debida a nacimiento prematuro acompañado de infección oportunista bacteriana, otro debido a una meningoencefalitis infecciosa que afectaba al cerebelo del neonato cuya madre presentaba una infección bacteriana activa (mastitis) y tres

con evidencia de ictericia y daño hepático, con sospecha de etiología viral, posiblemente un poliomavirus. La evolución de estas cinco infecciones confirmadas o sospechosas podría haberse visto afectada por la depleción de linfocitos B. Se observó que las crías de madres expuestas a ocrelizumab presentaban poblaciones reducidas de linfocitos B durante la fase posnatal. Se detectaron niveles medibles de ocrelizumab en la leche materna (aproximadamente 0,2% de los niveles séricos mínimos en situación de equilibrio) 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 iniciarlo y supervisarlo un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas y con acceso a un apoyo médico adecuado para el manejo de reacciones graves, como las reacciones graves relacionadas con la infusión (RRI).

Premedicación para reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

Se deben administrar las siguientes dos premedicaciones antes de cada infusión de Ocrevus para reducir la frecuencia y la gravedad de las RRI (para consultar la información acerca de los pasos adicionales para reducir las RRI véase *Reacciones relacionadas con la infusión en Precauciones y advertencias*):

- 100 mg de metilprednisolona intravenosa (o equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de cada infusión de Ocrevus;
- antihistamínico aproximadamente 30 – 60 minutos antes de cada infusión de Ocrevus.

Adicionalmente, se puede considerar utilizar premedicación con un antipirético (por ejemplo, paracetamol) aproximadamente 30 – 60 minutos antes de cada infusión de Ocrevus.

Posología

Dosis inicial

La dosis inicial de 600 mg se administra en dos infusiones intravenosas separadas; primero una infusión de 300 mg seguida de una segunda infusión de 300 mg dos semanas más tarde (Tabla 5).

Dosis posteriores

A partir de entonces, las siguientes dosis de Ocrevus se administran en dosis únicas de 600 mg en infusión intravenosa, cada 6 meses (Tabla 5). La dosis subsiguiente de 600 mg debe administrarse 6 meses después de la primera infusión de la dosis inicial. Se debe mantener un intervalo mínimo de 5 meses entre cada dosis de Ocrevus.

Si los pacientes no experimentan reacciones graves relacionadas con la infusión (RRI), con ninguna infusión previa de Ocrevus, se puede administrar una infusión más corta (2 horas) en dosis posteriores (Tabla 5, Opción 2).

Ajustes de la infusión en caso de RRI

En caso de RRI durante cualquier infusión, considere los siguientes ajustes. Puede encontrar información adicional sobre RRI en *Precauciones y advertencias*.

RRI potencialmente mortales

Si durante la infusión hay signos de una RRI potencialmente mortal o incapacitante, como por ejemplo hipersensibilidad aguda o síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, se debe finalizar la infusión inmediatamente y administrar al paciente el tratamiento adecuado. Se debe suspender Ocrevus permanentemente en esos pacientes (*véase Contraindicaciones*).

RRI graves

Si un paciente experimenta una RRI grave (como por ejemplo disnea) o una combinación de síntomas como enrojecimiento, fiebre o dolor de garganta, se debe finalizar la infusión inmediatamente y administrar al paciente el tratamiento sintomático. Solo se debe reiniciar la infusión una vez que se hayan resuelto todos los síntomas. La infusión se debe reiniciar a la mitad de la velocidad de infusión en el momento en el que se produjo la reacción. No es necesario realizar un ajuste de la infusión en las infusiones posteriores, a menos que el paciente experimente una RRI.

RRI de leves a moderadas

Si un paciente experimenta una RRI de leve a moderada (por ejemplo, dolor de cabeza), la velocidad de la infusión se debe reducir a la mitad de la velocidad en el momento en el que se produjo el acontecimiento. Esta velocidad reducida se debe mantener durante al menos 30 minutos. Si se tolera, la velocidad de la infusión se puede aumentar conforme a la velocidad inicial de infusión del paciente. No es necesario realizar un ajuste de la infusión en las infusiones posteriores, a menos que el paciente experimente una RRI.

Modificaciones de la dosis durante el tratamiento

Los ejemplos anteriores de interrupción y ralentización de la dosis (para las RRI leves/moderadas y graves) ocasionarán un cambio en la velocidad de infusión y aumentarán la duración total de la misma, sin modificar la dosis total. No se recomienda reducir la dosis de Ocrevus.

Retraso u olvido de dosis

Si se olvida administrar una infusión de Ocrevus, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se debe esperar a la siguiente dosis que esté planificada. Se debe mantener el intervalo de tratamiento de 6 meses (con un mínimo de 5 meses) entre cada dosis de Ocrevus (Tabla 5).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Ocrevus en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Adultos mayores de 55 años y pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes mayores de 55 años según se deduce de los datos limitados de los que se dispone (*véanse Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas*). Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos en marcha siguen en tratamiento con dosis de 600 mg de ocrelizumab cada seis meses después de cumplir los 55 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal

La seguridad y la eficacia de Ocrevus en pacientes con insuficiencia renal no se han estudiado formalmente. En los ensayos clínicos se incluyeron pacientes con insuficiencia renal leve. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave. Ocrevus es un anticuerpo monoclonal que se elimina por catabolismo (por ejemplo, rotura de péptidos y aminoácidos), por lo que no se prevé que sea necesario realizar un cambio de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes con insuficiencia hepática

La seguridad y la eficacia de Ocrevus en pacientes con insuficiencia hepática no se han estudiado formalmente. En los ensayos clínicos se incluyeron pacientes con insuficiencia hepática leve. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. Ocrevus es un anticuerpo monoclonal que se elimina por catabolismo (en lugar del metabolismo hepático), por lo que no se prevé que sea necesario realizar un cambio de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Formas de administración

Ocrevus se administra por infusión intravenosa a través de una línea exclusiva, después de su dilución. Las infusiones de Ocrevus no se deben administrar en inyección intravenosa rápida o bolo.

Tabla 5. Dosis y calendario de Ocrevus

		Cantidad de Ocrevus para ser administrada	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/hora durante 30 minutos. • Cada 30 minutos se puede aumentar la velocidad en 30 ml/hora, hasta un máximo de 180 ml/hora. • Cada infusión debe administrarse en 2,5 horas aproximadamente.
	Infusión 2 (2 semanas más tarde)	300 mg en 250 ml	
Dosis posteriores (600 mg) infusión única una vez cada 6 meses	Opción 1 Infusión de aproximadamente 3,5 horas de duración	600 mg en 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar la infusión a una velocidad de 40 ml/hora durante 30 minutos. Cada 30 minutos se puede aumentar la velocidad en 40 ml/hora, hasta un máximo de 200 ml/hora. • Cada infusión debe administrarse en 3,5 horas aproximadamente.
	o		
	Opción 2 Infusión de aproximadamente 2 horas de duración	600 mg en 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar la infusión a una velocidad de 100 ml/hora durante los primeros 15 minutos. • Aumentar la velocidad de la infusión a 200 ml/hora durante los siguientes 15 minutos. • Aumentar la velocidad de la infusión a 250 ml/hora durante los siguientes 30 minutos. • Aumentar la velocidad de la infusión a 300 ml/hora durante los 60 minutos restantes. • Cada infusión debe administrarse en 2 horas aproximadamente.

Las soluciones de Ocrevus para infusión intravenosa se preparan mediante dilución del medicamento en una bolsa de infusión que contiene cloruro sódico al 0,9%, hasta alcanzar una concentración final de aproximadamente 1,2 mg/ml. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, véase *Observaciones particulares*.

Se debe vigilar a los pacientes durante la infusión y durante al menos una hora tras finalizar la misma (véase *Precauciones y advertencias*).

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Infección activa presente (véase *Precauciones y advertencias*).
- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave (véase *Precauciones y advertencias*).
- Neoplasias malignas activas conocidas (véase *Precauciones y advertencias*).

Precauciones y advertencias

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

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

Los síntomas de RRI pueden ocurrir durante cualquier infusión, pero se han notificado con mayor frecuencia durante la primera infusión. Las RRI pueden ocurrir dentro de las 24 horas posteriores a la infusión (véase *Reacciones adversas*). Estas reacciones pueden presentarse como prurito, erupción cutánea, urticaria, eritema, irritación de garganta, dolor orofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, enrojecimiento, hipotensión, fiebre, cansancio, dolor de cabeza, mareos, náuseas, taquicardia y anafilaxia.

Antes de la infusión

- Manejo de reacciones graves: Se debe disponer de los recursos necesarios para el manejo de reacciones graves como las RRI graves, reacciones de hipersensibilidad y/o reacciones anafilácticas.
- Hipotensión: Durante las infusiones de Ocrevus, se puede presentar hipotensión, como síntoma de RRI. Por lo tanto, se debe considerar la suspensión de los tratamientos antihipertensivos en las 12 horas previas, y durante cada infusión con Ocrevus. No se ha estudiado en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (clases III y IV de la *New York Heart Association*).
- Premedicación: Los pacientes deben recibir premedicación para reducir la frecuencia y la gravedad de las RRI (véase *Posología y formas de administración*).

Durante la infusión

- Se deben tomar las siguientes medidas en aquellos pacientes que experimenten síntomas respiratorios graves, tales como broncoespasmo o exacerbación del asma: - se debe interrumpir la infusión de forma inmediata y permanente
 - se debe administrar tratamiento sintomático
 - se debe monitorizar al paciente hasta que los síntomas respiratorios se hayan resuelto, ya que la mejora inicial de los síntomas clínicos podría estar seguida de un deterioro.
- Puede haber dificultad para distinguir la hipersensibilidad de una RRI de acuerdo a los síntomas. Si se sospecha que durante la infusión se produce una reacción de hipersensibilidad, la infusión debe interrumpirse de forma inmediata y permanente (*véase a continuación Reacciones de hipersensibilidad*).

Después de la infusión

- Se debe vigilar a los pacientes tratados con Ocrevus durante al menos una hora tras finalizar la infusión, por si apareciera cualquier síntoma de RRI.
- Los médicos deben alertar a los pacientes de que las RRI pueden ocurrir dentro de las 24 horas posteriores a la infusión.

Para más información sobre la posología de pacientes que experimentan síntomas de RRI consulte *Posología y formas de administración*.

Reacciones de hipersensibilidad

También se puede producir una reacción de hipersensibilidad (reacción alérgica aguda al medicamento) RRI. Las reacciones de hipersensibilidad aguda tipo 1 (mediadas por IgE) pueden no diferenciarse clínicamente de los síntomas de las RRI.

Las reacciones de hipersensibilidad se pueden producir durante cualquier infusión, aunque es habitual que no ocurra durante la primera infusión. Si en infusiones posteriores se presentan síntomas graves nuevos, o más graves que los experimentados previamente, se debe considerar que se trate de una posible reacción de hipersensibilidad. No se debe tratar a los pacientes con hipersensibilidad conocida a ocrelizumab mediada por IgE (*véase Contraindicaciones*).

Infecciones

Se debe retrasar la administración de Ocrevus en pacientes con infección activa hasta que la infección se resuelva.

Se recomienda verificar el estado inmunitario del paciente antes de la administración de la dosis, ya que los pacientes en un estado inmunocomprometido grave (por ejemplo, con linfopenia, neutropenia, hipogamaglobulinemia) no deben ser tratados (*véanse Contraindicaciones y Reacciones adversas*).

El porcentaje total de pacientes que experimentaron una infección grave fue similar al grupo comparador (véase *Reacciones adversas*). La frecuencia de las infecciones de grado 4 (potencialmente mortales) y de grado 5 (mortales) fue baja en todos los grupos de tratamiento, sin embargo, en EMPP, en el grupo de Ocrevus en comparación con el grupo de placebo fue mayor la frecuencia de infecciones potencialmente mortales (1,6% vs. 0,4%) y la frecuencia de infecciones mortales (0,6% vs. 0%). Todas las infecciones potencialmente mortales se resolvieron sin interrumpir el tratamiento con ocrelizumab.

En EMPP, los pacientes con problemas de deglución tienen un mayor riesgo de neumonía por aspiración. El tratamiento con Ocrevus puede aumentar más el riesgo de neumonía grave en estos pacientes. Los médicos deben tomar medidas de forma inmediata en los pacientes con neumonía.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se ha observado que la infección por el virus John Cunningham (JC) causó LMP en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 y con otros tratamientos para la EM, y asociada a factores de riesgo (población de pacientes con, por ejemplo, linfopenia, edad avanzada, terapia múltiple con inmunosupresores). Por este motivo no se puede descartar el riesgo de LMP.

Los médicos deben mantenerse alerta ante la aparición de síntomas y signos tempranos de LMP, que pueden incluir cualquier nueva aparición o empeoramiento de los signos o síntomas neurológicos, ya que pueden ser similares a la EM.

Si existe la sospecha de LMP, se debe suspender la dosificación de Ocrevus. Se debe considerar realizar una evaluación que incluya un control por resonancia magnética (RM), preferiblemente con contraste (comparada con la RM previa al tratamiento), pruebas confirmatorias de presencia de ácido dosoxirribonucleico (ADN) del virus John Cunningham (JC) en líquido cefalorraquídeo (LCR) y repetir las evaluaciones neurológicas. Si se confirma la LMP el tratamiento se debe interrumpir permanentemente.

Reactivación de Hepatitis B

Se han notificado algunos casos de reactivación del virus de Hepatitis B (VHB) que provocaron hepatitis fulminante, fallo hepático y muerte, en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20..

Se debe llevar a cabo la detección del VHB en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Ocrevus, conforme a las recomendaciones locales. Los pacientes con VHB activa (por ejemplo, una infección confirmada por un resultado positivo en la prueba de HBsAg y anti HB) no deben recibir tratamiento con Ocrevus. Los pacientes con serología positiva (por ejemplo, negativos para HBsAg y positivos para el anticuerpo contra el anticuerpo core de HB [HBcAb+]); los portadores del VHB (positivos para el antígeno de superficie, HBsAg+) deben consultar con especialistas en enfermedades hepáticas antes del inicio del tratamiento y deben ser supervisados y tratados de acuerdo con la práctica clínica local para evitar la reactivación de la hepatitis B.

Neutropenia tardía

Se han notificado casos de neutropenia tardía. Aunque algunos casos fueron de grado 3 o 4, la mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2. Los casos de neutropenia tardía se han notificado al menos cuatro semanas

después de la última infusión de Ocrevus. Se recomienda medir los neutrófilos en sangre en pacientes que presenten signos y síntomas de infección (*véase Reacciones adversas*).

Neoplasias malignas

Se ha observado un incremento en el número de casos de neoplasias malignas (incluyendo cánceres de mama) en ensayos clínicos en pacientes tratados con ocrelizumab, comparado con los grupos control. Sin embargo, la incidencia se encontraba dentro del índice de referencia previsible para una población con EM. Se debe analizar el beneficio/riesgo individual en pacientes con factores de riesgo conocidos de neoplasias malignas y en pacientes en seguimiento activo de la recurrencia de una neoplasia maligna. Los pacientes con una neoplasia maligna activa conocida no deben recibir tratamiento con Ocrevus (*véase Contraindicaciones*). Los pacientes deben seguir un cribado de cáncer de mama estándar según las guías locales. Para consultar la población que no ha sido estudiada *véase Posología y formas de administración*.

En la fase controlada de los ensayos clínicos, la incidencia de cánceres de piel no melanómicos fue baja y no hubo desequilibrio entre los grupos de tratamiento. Entre los años 3 y 4 de tratamiento se observó un aumento de la incidencia debido a la presencia de carcinoma basocelular, que no se observó en los años siguientes. La incidencia se encuentra dentro de la tasa esperada para la población con EM.

Tratamiento de pacientes en un estado inmunocomprometido grave

Los pacientes en un estado inmunocomprometido grave no deben ser tratados hasta que se resuelva esta condición (*véase Contraindicaciones*).

En otros trastornos autoinmunes, el uso concomitante de Ocrevus con medicamentos inmunosupresores (por ejemplo, corticosteroides crónicos, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad [FAME] biológicos y no biológicos, micofenolato mofetil, ciclofosfamida, azatioprina) produjo un aumento de las infecciones graves, incluidas las infecciones oportunistas. Las infecciones incluyeron, entre otras, neumonía atípica y neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía por varicela, tuberculosis, histoplasmosis. En casos raros, algunas de estas infecciones fueron mortales. Un análisis exploratorio identificó los siguientes factores asociados con el riesgo de padecer infecciones graves: dosis de Ocrevus superiores a las recomendadas en la EM, otras comorbilidades, y uso crónico de inmunosupresores/corticosteroides.

No se recomienda el uso concomitante de otros inmunosupresores con Ocrevus, excepto los corticosteroides para el tratamiento sintomático de las recaídas. El conocimiento es limitado en cuanto a si el uso concomitante de esteroides para el tratamiento sintomático de recaídas se asocia con un mayor riesgo de infecciones en la práctica clínica. En los estudios pivotaes de ocrelizumab en EM, la administración de corticosteroides para el tratamiento de la recaída no se asoció con un mayor riesgo de infección grave.

Al iniciar Ocrevus después de un tratamiento inmunosupresor o al iniciar un tratamiento inmunosupresor después de Ocrevus, se debe tener en cuenta la posibilidad de que se produzcan efectos farmacodinámicos solapados (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*). Se debe tener precaución al prescribir Ocrevus y tener en cuenta la farmacodinámica de otros tratamientos para la EM modificadores de la enfermedad.

Vacunas

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas vivas o vivas atenuadas después del tratamiento con Ocrevus y no se recomienda la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas durante el tratamiento y hasta que se produzca la repleción de linfocitos B (en ensayos clínicos, la mediana de tiempo de la repleción de linfocitos B fue de 72 semanas) (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

En un estudio aleatorizado abierto, los pacientes con EMR mantuvieron la capacidad de producir respuesta humoral, aunque disminuida, frente al toxoide tetánico, al polisacárido neumocócico de 23 serotipos con o sin vacunación de refuerzo, al neoantígeno de hemocianina de lapa californiana, y a vacunas de la gripe estacional (*véanse Interacciones y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Se recomienda vacunar a los pacientes en tratamiento con Ocrevus con vacunas de la gripe estacional que estén inactivadas.

Los médicos deben revisar el estado de inmunización de los pacientes a quienes están considerando para el tratamiento con Ocrevus. Los pacientes que requieran vacunación deben completar su inmunización al menos 6 semanas antes de iniciar Ocrevus.

Véanse Interacciones y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas para mayor información acerca de las vacunas.

Exposición a ocrelizumab en el útero y vacunación de neonatos y lactantes menores con vacunas vivas o vivas atenuadas

Debido al potencial de depleción de las células B en lactantes nacidos de madres que han estado expuestas a Ocrevus durante el embarazo, se recomienda que la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas se retrase hasta que los niveles de células B se hayan recuperado, por lo que se recomienda medir los niveles de células B CD19 positivas en neonatos y lactantes antes de la vacunación.

Se recomienda que todas las vacunas a excepción de las vacunas vivas o vivas atenuadas deben seguir el calendario local de vacunación y se debería considerar medir títulos de respuesta inducida por la vacuna para comprobar si los individuos han desarrollado una respuesta inmune protectora debido a que la eficacia de la vacunación puede estar disminuida.

La seguridad y la fecha de vacunación debe acordarse con el médico del niño (*véase Fertilidad, embarazo y lactancia*).

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por ejemplo, está esencialmente libre de sodio.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ocrevus sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos mientras reciben Ocrevus y durante 12 meses tras finalizar la última infusión de Ocrevus (*véase a continuación y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas*).

Embarazo

Ocrevus es un anticuerpo monoclonal humanizado de un subtipo de inmunoglobulina G1, y se sabe que las inmunoglobulinas cruzan la barrera placentaria.

Existen pocos datos sobre el uso de Ocrevus en mujeres embarazadas. Se debe considerar retrasar la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas en neonatos y lactantes que han estado expuestos a Ocrevus en el útero de su madre. No se han recogido datos de recuentos de células B en neonatos y lactantes expuestos a ocrelizumab y se desconoce la duración potencial de la depleción de células B en neonatos y lactantes (*véase Precauciones y advertencias*).

Se han notificado depleción de linfocitos B periféricos y linfocitopenia de carácter transitorio en lactantes nacidos de madres expuestas a otros anticuerpos anti-CD20 durante el embarazo.

Los estudios en animales (toxicidad embriofetal) no indican efectos teratógenos. Se detectó depleción de linfocitos B en el útero. Se observó toxicidad para la reproducción en estudios de desarrollo pre y posnatal (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*).

Se debe evitar el uso de Ocrevus durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si ocrelizumab o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de ocrelizumab en la leche (para consultar más detalles *véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*). No se puede excluir el riesgo en los neonatos y lactantes. Se debe indicar a las mujeres que interrumpen la lactancia durante el tratamiento con Ocrevus.

Fertilidad

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales en seres humanos de acuerdo a los estudios de fertilidad masculina y femenina en monos cynomolgus.

Interacciones

No se han realizado estudios de interacción farmacológica, ya que no se prevén interacciones farmacológicas por la vía de las enzimas del citocromo P450, otras enzimas metabolizadoras o transportadores.

Vacunas

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas víricas vivas o vivas atenuadas después del tratamiento con Ocrevus.

Se dispone de datos sobre los efectos de las vacunas del toxoide tetánico, del polisacárido neumocócico de 23 serotipos, del neoantígeno de hemocianina de lapa californiana y de la gripe estacional en pacientes que reciben Ocrevus (*véanse Precauciones y advertencias y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Después del tratamiento con Ocrevus durante 2 años, la proporción de pacientes con niveles positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, paperas, rubeola y varicela fue, por lo general, similar a las proporciones registradas al inicio.

Inmunosupresores

No se recomienda el uso concomitante de otros inmunosupresores con Ocrevus excepto corticosteroides para el tratamiento sintomático de las recaídas.

Para consultar la información acerca del uso de inmunosupresores antes, durante o después del tratamiento con Ocrevus véase “*Tratamiento de pacientes en un estado inmunocomprometido grave*” en *Precauciones y advertencias*.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RAMs) más importantes y notificadas con mayor frecuencia fueron reacciones relacionadas con la infusión (RRI) e infecciones. Para más información *véanse Precauciones y advertencias y Reacciones adversas, en Descripción de reacciones adversas seleccionadas*.

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad global de Ocrevus en Esclerosis Múltiple se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos pivotaes en EM (EMR y EMPP).

La Tabla 6 resume las RAMs notificadas en relación con el uso de Ocrevus en 1.311 pacientes (3.054 añospaciente) durante los períodos de tratamiento controlado de los ensayos clínicos en EM.

Las frecuencias se definen como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro del Sistema de Clasificación de Órganos, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Tabla 6. RAMs notificadas con Ocrevus (en EMR o EMPP)

Sistema de Clasificación de Órganos del sistema MedDRA	Muy frecuente	Frecuente	Desconocida²
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, gripe	Sinusitis, bronquitis, herpes oral, gastroenteritis, infección de las vías respiratorias, infección viral, herpes zóster, conjuntivitis, celulitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, catarro	
Exploraciones complementarias	Disminución de inmunoglobulina M en sangre	Disminución de inmunoglobulina G en sangre	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia	Neutropenia de inicio tardío
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacciones relacionadas con la infusión ¹		

¹ Los síntomas notificados como RRI dentro de las 24 horas posteriores a la infusión se describen a continuación bajo el apartado “Reacciones relacionadas con la infusión”.

² Observadas en el período poscomercialización; no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la infusión

En los ensayos de EMR y EMPP, los síntomas asociados con las RRI incluyeron, entre otros: prurito, erupción cutánea, urticaria, eritema, rubor, hipotensión, fiebre, fatiga, cefalea, mareo, irritación de garganta,

dolor orofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, náuseas, taquicardia. En los ensayos controlados no hubo RRI mortales. Además, los síntomas de RRI en el entorno poscomercialización incluyeron anafilaxia.

En los ensayos clínicos con control activo (EMR), la RRI fue el acontecimiento adverso más frecuente en pacientes tratados con Ocrevus, con una incidencia global del 34,3% en comparación con una incidencia del 9,9% en el grupo de tratamiento con interferón beta-1a (infusión de placebo). La incidencia de RRI fue más elevada durante la infusión 1 de la dosis 1 (27,5%) y se redujo con el paso del tiempo hasta < 10% en la dosis 4. La mayoría de las RRI en ambos grupos de tratamiento fueron de leves a moderadas. El 21,7% y el 10,1% de los pacientes tratados con Ocrevus experimentaron RRI leves y moderadas, respectivamente, el 2,4% experimentó RRI graves y el 0,1% experimentó RRI potencialmente mortales (*véase Precauciones y advertencias*).

En el ensayo clínico controlado con placebo (EMPP), la RRI fue el acontecimiento adverso más frecuente en pacientes tratados con Ocrevus, con una incidencia global del 40,1% en comparación con una incidencia del 25,5% en el grupo de placebo. La incidencia de RRI fue más elevada durante la primera infusión de la dosis 1 (27,4%) y se redujo con dosis posteriores hasta < 10% con la dosis 4. Una mayor proporción de pacientes de cada grupo experimentó RRI con la primera infusión de cada dosis en comparación con la segunda infusión de la misma dosis. La mayoría de las RRI fueron de leves a moderadas. El 26,7% y el 11,9% de los pacientes tratados con Ocrevus experimentaron RRI leves y moderadas, respectivamente, y el 1,4% experimentó RRI graves. No hubo RRI potencialmente mortales (*véase Precauciones y advertencias*).

Alternativa de infusión de menor duración en dosis posteriores

En un estudio (MA30143 Subestudio de infusión más corta) diseñado para caracterizar el perfil de seguridad de las infusiones de Ocrevus más corta (2 horas) en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente, la incidencia, la intensidad y los tipos de síntomas de RRI fueron equivalentes a los que se observan con infusiones administradas en 3,5 horas (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*). El número total de intervenciones que fueron necesarias fue bajo en ambos grupos de infusión, sin embargo, se necesitaron más intervenciones (reducción de la velocidad de infusión o interrupciones temporales) para manejar las RRI en el grupo de infusión más corta (2 horas) en comparación con el grupo de infusión en 3,5 horas (8,7% versus 4,8%, respectivamente).

Infección

En los estudios con control activo en la EMR, se produjeron infecciones en el 58,5% de los pacientes que recibían Ocrevus frente al 52,5% que recibían interferón beta-1a. Se produjeron infecciones graves en el 1,3% de los pacientes que recibían Ocrevus frente al 2,9% de los pacientes que recibían interferón beta-1a. En el estudio controlado con placebo de la EMPP, se produjeron infecciones en el 72,2% de los pacientes que recibían Ocrevus frente al 69,9% de los pacientes que recibían placebo. Se produjeron infecciones graves en el 6,2% de los pacientes que recibían Ocrevus frente al 6,7% de los pacientes que recibían placebo. Entre los años 2 y 3 de tratamiento se observó un aumento en la tasa de infecciones graves en los pacientes con EMR que no se observó en los años siguientes. No se observó un aumento en EMPP.

Infección de las vías respiratorias

La proporción de infecciones de las vías respiratorias fue mayor en los pacientes tratados con Ocrevus en comparación con interferón beta-1a y placebo.

En los ensayos clínicos de EMR, el 39,9% de los pacientes tratados con Ocrevus y el 33,2% de los pacientes tratados con interferón beta-1a experimentaron infección de las vías respiratorias superiores y el 7,5% de los pacientes tratados con Ocrevus y el 5,2% de los pacientes tratados con interferón beta-1a experimentaron infección de las vías respiratorias inferiores.

En el ensayo clínico de EMPP, el 48,8% de los pacientes tratados con Ocrevus y el 42,7% de los pacientes que recibieron placebo experimentaron infección de las vías respiratorias superiores y el 9,9% de los pacientes tratados con Ocrevus y el 9,2% de los pacientes que recibieron placebo experimentaron infección de las vías respiratorias inferiores.

Las infecciones de las vías respiratorias notificadas en los pacientes tratados con Ocrevus fueron predominantemente de leves a moderadas (80 – 90%).

Herpes

En los ensayos clínicos con control activo (EMR), las infecciones por herpes se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Ocrevus que en los pacientes tratados con interferón beta-1a, incluyendo la infección por herpes zóster (2,1% frente al 1,0%), herpes simplex (0,7% frente al 0,1%), herpes oral (3,0% frente al 2,2%), herpes genital (0,1% frente al 0%) y herpes virus (0,1% frente al 0%). Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas en intensidad y los pacientes se recuperaron con tratamientos estándar.

En el ensayo controlado con placebo (EMPP), se observó en el grupo de tratamiento con Ocrevus una mayor proporción de pacientes con herpes oral (2,7% frente al 0,8%).

Anomalías analíticas Inmunoglobulinas

El tratamiento con Ocrevus produjo una disminución de las inmunoglobulinas totales durante el período controlado de los estudios, motivada principalmente por la reducción de IgM. Los datos obtenidos de los ensayos clínicos han mostrado una asociación entre una disminución de los niveles de IgG (e igualmente de IgM o IgA, aunque inferior) y las infecciones graves.

Linfocitos

En EMR, se observó una disminución en el valor de los linfocitos < LIN en el 20,7% de los pacientes con Ocrevus en comparación con el 32,6% de los pacientes tratados con interferón beta-1a. En EMPP, se observó una disminución de los linfocitos < LIN en el 26,3% de los pacientes tratados con Ocrevus frente al 11,7% de los pacientes tratados con placebo.

En pacientes tratados con Ocrevus la mayoría de estas disminuciones notificadas fueron de gravedad de grado 1 (< LIN – 800 células/mm³) y de grado 2 (entre 500 y 800 células/mm³). Aproximadamente el 1% de los pacientes del grupo de Ocrevus tenían linfopenia de grado 3 (entre 200 y 500 células/mm³). En ninguno de los pacientes se notificó linfopenia de grado 4 (< 200 células/mm³).

Se observó un incremento en la tasa de infecciones graves durante episodios con un descenso confirmado en el recuento de linfocitos totales en pacientes tratados con ocrelizumab. No se pudieron extraer conclusiones definitivas debido a que el número de infecciones graves fue demasiado bajo.

Neutrófilos

En el período de tratamiento con control activo (EMR), se observó un descenso de los neutrófilos < LIN en el 14,7% de los pacientes tratados con Ocrevus en comparación con el 40,9% de los pacientes tratados con interferón beta-1a. En el ensayo clínico controlado con placebo (EMPP), la proporción de pacientes tratados con Ocrevus que presentaron un descenso de los neutrófilos fue superior (12,9%) que los pacientes tratados con placebo (10,0%); entre ellos, un porcentaje mayor de pacientes (4,3%) en el grupo de Ocrevus presentaron neutropenia de grado 2 o superior en comparación con el 1,3% de los pacientes en el grupo de placebo; aproximadamente el 1% de los pacientes en el grupo de Ocrevus presentaron neutropenia de grado 4 en comparación con el 0% de los pacientes en el grupo de placebo.

La mayoría de los descensos de los neutrófilos fue de carácter transitorio (solamente se observó una vez en un paciente tratado con Ocrevus) y de gravedad de grado 1 (entre < LIN y 1.500 células/mm³) y de grado 2 (entre 1.000 y 1.500 células/mm³). Un paciente con neutropenia de grado 3 (entre 500 y 1.000 células/mm³) y un paciente con neutropenia de grado 4 (< 500 células/mm³) requirieron tratamiento específico con factor estimulador de colonias de granulocitos, y permanecieron en el grupo de ocrelizumab después del episodio. Se puede producir neutropenia varios meses después de la administración de Ocrevus (véase *Precauciones y advertencias*).

Otras

Un paciente, que recibió 2.000 mg de Ocrevus, murió de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) de etiología desconocida, tras un examen por resonancia magnética (RM) 12 semanas después de la última infusión; una reacción anafiláctica al agente de contraste con gadolinio (Gd) para RM podría haber contribuido al SRIS.

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) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

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:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> o llamar a ANMAT responde al
0800-333-1234”***

Sobredosificación

Existe poca experiencia en ensayos clínicos con dosis superiores a la dosis intravenosa aprobada de Ocrevus. La dosis más elevada estudiada hasta la fecha en pacientes con EM es de 2.000 mg, administrada como dos infusiones intravenosas de 1.000 mg separadas por un intervalo de 2 semanas (estudio en fase II de búsqueda de dosis en la EMRR). Las reacciones adversas al medicamento fueron coherentes con el perfil de seguridad de Ocrevus en los estudios clínicos pivotales.

Para obtener información sobre el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) que ocurrió en un paciente tratado con Ocrevus 2.000 mg véase *Reacciones adversas*.

No existe un antídoto específico en caso de sobredosis; interrumpa la infusión inmediatamente y observe al paciente para detectar 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: (011) 4962-6666/2247;

Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

Observaciones particulares

Incompatibilidades

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

No utilizar diluyentes diferentes de los especificados en “*Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*”, para diluir Ocrevus, ya que su uso no se ha estudiado.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en “*Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*”

Período de vida útil

Solución diluida para infusión intravenosa

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

Desde el punto de vista microbiológico, la infusión preparada debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los períodos de conservación y las condiciones antes de su utilización serán responsabilidad del usuario y, por lo general, no superarán las 24 horas a 2-8° C y posteriormente las 8 horas a temperatura ambiente, a menos que la dilución se lleve a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

En caso de que una infusión intravenosa no pueda completarse en el mismo día, la solución restante deberá descartarse.

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

Vial de vidrio Tipo I de borosilicato, con tapón gris de caucho cerrado con cápsula de aluminio.

Envase con 1 vial.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de dilución

Ocrevus debe ser preparado por un profesional sanitario mediante técnicas asépticas. No agitar el vial. Se debe utilizar una aguja y una jeringa estériles para preparar la solución para infusión diluida.

El medicamento está destinado únicamente para un solo uso.

No utilizar la solución si presenta cambio de coloración o si contiene alguna partícula extraña. Solución entre transparente y ligeramente opalescente, y entre incolora y marrón claro.

Ocrevus debe diluirse antes de su administración. Las soluciones de Ocrevus para administración intravenosa se preparan por medio de dilución del medicamento en una bolsa de infusión que contiene cloruro de sodio isotónico al 0,9% (300 mg/250 ml o 600 mg/500 ml), para alcanzar una concentración final de aproximadamente 1,2 mg/ml.

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

Antes de iniciar la infusión intravenosa, el contenido de la bolsa de infusión debe estar a temperatura ambiente.

Eliminación Eliminación de medicamentos no utilizados/vencidos

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°: 58927.

Fabricado 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

Servicio de Atención al Cliente (Argentina):
0800-77-ROCHE (76243)

Fecha de última revisión: agosto 2021.

Mod Ind[según EMA]+Nva forma admin[MO2020-0018]+Reduc riesgo quedar en sillas de ruedas [MO2021-0044]+RI+EMA[II0017+II0024]+ANMAT [Nvo link para RA+Rta corte de plazo 1]+CDS: 5.0[N/A]+6.0C+7.0C+8.0C+9.0C.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: Nvos. prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.07 16:52:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.07 16:52:14 -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 empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta *Información para el paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a 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.
- Si experimenta reacciones adversas, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de reacciones adversas que no aparecen en esta *Información para el paciente*. Véase *Sección 4. Posibles reacciones adversas*.

Contenido de la *Información para el paciente*

1. Qué es Ocrevus y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ocrevus
3. Cómo usar Ocrevus
4. Posibles reacciones adversas
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”. Se trata de un tipo de proteína llamada “anticuerpo monoclonal”. Los anticuerpos actúan uniéndose a dianas específicas en su organismo.

Para qué se utiliza Ocrevus

Ocrevus se utiliza para tratar adultos con:

- Formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR).
- Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) temprana.

Qué es la Esclerosis Múltiple

La esclerosis múltiple (EM) afecta al sistema nervioso central, especialmente a los nervios del cerebro y a la médula espinal. En la EM, el sistema inmunitario (sistema de defensa del organismo) funciona de forma incorrecta, atacando la capa protectora (llamada vaina de mielina) situada alrededor de las células nerviosas y provocando inflamación. La ruptura de la vaina de mielina impide a los nervios funcionar adecuadamente.

Los síntomas de EM dependen de la parte del sistema nervioso central que esté afectada y pueden incluir, problemas para caminar y mantener el equilibrio, debilidad, entumecimiento, visión doble y borrosa, mala coordinación y problemas de vejiga.

- **En las formas recurrentes de EM** los pacientes presentan crisis repetidas de síntomas (brotos). Los síntomas pueden aparecer de forma repentina en el plazo de unas pocas horas, o lentamente en el transcurso de varios días. Los síntomas desaparecen o mejoran entre cada brote, pero el daño puede acumularse y producir una discapacidad permanente.
- **En los pacientes con EM primaria progresiva** generalmente los síntomas empeoran de forma continuada desde el inicio de la enfermedad.

Cómo funciona Ocrevus

Ocrevus se une a linfocitos B específicos, que son un tipo de glóbulos blancos que forman parte del sistema inmunitario y desempeñan una función en la EM. Ocrevus se une y elimina estos linfocitos B específicos. Esto reduce la inflamación y los ataques sobre la vaina de mielina, reduce las probabilidades de experimentar una recaída y ralentiza la progresión de la enfermedad.

- **En las formas recurrentes de EM (EMR)**, Ocrevus ayuda a reducir de forma significativa el número de crisis (brotos) y ralentizar de forma significativa la progresión de la enfermedad. Ocrevus también aumenta de forma significativa la probabilidad de que un paciente no presente evidencia de actividad de la enfermedad (lesiones cerebrales, brotes y empeoramiento de la discapacidad).
- **En la EM primaria progresiva (EMPP)**, Ocrevus ayuda a ralentizar la progresión de la enfermedad y a reducir el deterioro de la velocidad de la marcha.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR OCREVUS

No use Ocrevus si:

- Es alérgico al ocrelizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (*véase en la Sección 6. Contenido del envase e información adicional*).
- Actualmente presenta una infección.
- Le han diagnosticado problemas graves en su sistema inmunitario.
- Tiene cáncer.

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

Precauciones y advertencias

Consulte a su médico antes de empezar a usar Ocrevus si alguna de las siguientes condiciones se aplica a su caso. Puede que su médico decida retrasar su tratamiento con Ocrevus o que decida que usted no puede usar Ocrevus si:

- Tiene una **infección**. Su médico esperará hasta que la infección se haya resuelto antes de administrarle Ocrevus.

Ha padecido alguna vez **hepatitis B** o es portador del virus de la hepatitis B. Esto se debe a que medicamentos como Ocrevus pueden hacer que el virus de la hepatitis B vuelva a activarse. Antes del tratamiento con Ocrevus, su médico comprobará si está en riesgo de infección por hepatitis B. Los pacientes que han tenido hepatitis B o que son portadores del virus de la hepatitis B se someterán a un análisis de sangre y serán supervisados por un médico para detectar signos de infección por hepatitis B.

- Padece **cáncer** o si ha padecido cáncer en el pasado. Es posible que su médico opte por retrasar su tratamiento con Ocrevus.

Efectos en el sistema inmunitario

- **Enfermedades que afectan a su sistema inmunitario:** si usted padece otra enfermedad que afecta al sistema inmunitario. Es posible que no sea apto para el tratamiento con Ocrevus.
- **Medicamentos que afectan a su sistema inmunitario:** si usted ha tomado alguna vez, está tomando o tiene previsto tomar medicamentos que afectan al sistema inmunitario, como quimioterapia, inmunosupresores u otros medicamentos empleados para tratar la EM. Es posible que su médico opte por retrasar su tratamiento con Ocrevus o que le pida que interrumpa dichos medicamentos antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus. Para más información *véase más adelante Otros medicamentos y Ocrevus*.

Reacciones relacionadas con la infusión

- Las reacciones relacionadas con la infusión son la reacción adversa más frecuente del tratamiento con Ocrevus.
- **Informe inmediatamente a su médico o enfermero si tiene cualquier reacción relacionada con la infusión** (véase en Sección 4. *Reacciones adversas* la lista de reacciones relacionadas con la infusión). Las reacciones relacionadas con la infusión pueden producirse durante la infusión o hasta 24 horas después de la misma.
- Para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión, su médico le administrará otros medicamentos antes de cada infusión de Ocrevus (véase la Sección 3. *Cómo usar Ocrevus*) y se le someterá a una estrecha supervisión durante la infusión y al menos una hora después de la administración de la misma.

Infecciones

- Informe a su médico antes de recibir el tratamiento con Ocrevus si cree que podría tener una infección. Su médico esperará a que su infección se haya resuelto antes de administrarle el tratamiento con Ocrevus.
- Usted podría contraer infecciones más fácilmente con Ocrevus. Esto se debe a que las células inmunitarias sobre las que actúa Ocrevus también ayudan a combatir infecciones.
- Antes de que usted comience el tratamiento con Ocrevus y antes de las siguientes infusiones, su médico puede solicitarle un análisis de sangre para confirmar el estado de su sistema inmunitario ya que las infecciones pueden presentarse más frecuentemente en caso de problemas graves en su sistema inmunitario.
- Si usted ha sido tratado con Ocrevus para esclerosis múltiple primaria progresiva, y tiene dificultades al tragar, Ocrevus puede aumentar el riesgo de neumonía grave.
- **Informe inmediatamente a su médico si experimenta cualquiera de estos signos de infección durante o después del tratamiento con Ocrevus:**
 - fiebre o escalofríos
 - tos que no desaparece
 - herpes (como aftas, herpes zóster o úlceras genitales).
- **Informe inmediatamente a su médico o enfermero si cree que la EM está empeorando o si percibe cualquier síntoma nuevo.** Esto se debe a una infección muy rara y potencialmente mortal del cerebro, llamada “leucoencefalopatía multifocal progresiva” (LMP), que puede causar síntomas similares a los de la EM. La LMP puede presentarse en pacientes que toman medicamentos parecidos a Ocrevus y con otros medicamentos empleados en el tratamiento de la EM.
Informe a su pareja o cuidador acerca del tratamiento con Ocrevus. Ellos podrían percibir síntomas de LMP que usted no percibe, como fallos de memoria, problemas para pensar, dificultad para caminar, pérdida de visión o cambios en su forma de hablar. Es posible que su médico necesite estudiarlos.

Vacunas

- Informe a su médico si ha recibido recientemente cualquier vacuna o podría recibir una vacuna en el futuro próximo.
- Durante el tratamiento con Ocrevus, usted no debe recibir vacunas vivas o vivas atenuadas (por ejemplo, BCG para la tuberculosis o vacunas contra la fiebre amarilla).
- Su médico puede recomendarle que se vacune de la gripe estacional.
- Su médico verificará si usted necesita alguna vacuna antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus. Las vacunas deben administrarse al menos 6 semanas antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus.

Niños y adolescentes

Ocrevus no está destinado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años. Esto se debe a que aún no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Ocrevus

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Especialmente, informe a su médico si:

- Usted ha tomado alguna vez, está tomando o tiene previsto tomar **medicamentos que afectan el sistema inmunitario**, como quimioterapia, inmunosupresores u otros medicamentos empleados para tratar la EM. El efecto sobre el sistema inmunitario de estos medicamentos administrados junto con Ocrevus podría ser demasiado fuerte. Es posible que su médico opte por retrasar su tratamiento con Ocrevus o que le pida que interrumpa dichos medicamentos antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus.
- Usted está tomando **medicamentos para la hipertensión arterial**. Esto se debe a que Ocrevus puede disminuir su tensión arterial. Puede que su médico le pida que interrumpa sus medicamentos para la tensión arterial 12 horas antes de cada infusión de Ocrevus.

Si alguna de estas condiciones se aplica a su caso (o usted no está seguro), hable con su médico antes de usar Ocrevus.

Embarazo

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de que se le administre Ocrevus. Esto se debe a que Ocrevus puede cruzar la barrera placentaria y afectar a su bebé.
- No use Ocrevus si está embarazada a menos que lo haya comentado con su médico. Su médico sopesará el beneficio de usar Ocrevus frente al riesgo que esto constituye para su bebé.
- Consulte a su médico antes de vacunar a su bebé.

Anticoncepción para mujeres

Si usted puede quedarse embarazada (concebir), deberá utilizar métodos anticonceptivos:

- durante el tratamiento con Ocrevus y
- durante 12 meses después de la última infusión de Ocrevus.

Lactancia

No amamante mientras recibe tratamiento con Ocrevus. Esto se debe a que Ocrevus puede pasar a 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 comunicará si la EM puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas con seguridad.

Ocrevus contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de **sodio** (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente está “libre de sodio”.

3. CÓMO USAR OCREVUS

Ocrevus será administrado por un médico o enfermero experimentado en el uso de este tratamiento. Le mantendrá en observación durante la administración del medicamento por si sufre alguna reacción adversa. Ocrevus siempre se le administrará como goteo (infusión intravenosa).

Medicamentos que recibirá antes de Ocrevus

Antes de recibir Ocrevus, se le administrarán otros medicamentos para prevenir o reducir posibles reacciones adversas como reacciones relacionadas con la infusión (*véanse la Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ocrevus y la Sección 4. Posibles reacciones adversas* para más información sobre las reacciones relacionadas con la infusión).

Recibirá un corticosteroide y un antihistamínico antes de cada infusión y puede que también se le administren medicamentos para reducir la fiebre.

Cómo administrar Ocrevus

- Ocrevus será administrado por un médico o un enfermero. Se administrará como una infusión en una vena (infusión intravenosa o infusión IV).
- Será supervisado estrechamente mientras recibe Ocrevus y durante al menos 1 hora después de la infusión. Esto es por si presenta alguna reacción adversa como reacciones relacionadas con la infusión. La infusión podrá ralentizarse, interrumpirse temporalmente o suspenderse permanentemente en caso de que presente una reacción relacionada con la infusión, y dependiendo de la gravedad de la misma (*véanse la Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ocrevus y la Sección 4. Posibles reacciones adversas* para más información sobre las reacciones relacionadas con la infusión).

Cuánto Ocrevus y con qué frecuencia se administra

Usted recibirá una dosis total de 600 mg de Ocrevus cada 6 meses.

- La primera dosis de 600 mg de Ocrevus se administrará como 2 infusiones (300 mg de cada una) separadas por un intervalo de 2 semanas. Cada infusión durará alrededor de 2 horas y 30 minutos.
- Las siguientes dosis de 600 mg de Ocrevus se administrarán como una sola infusión. Dependiendo de la velocidad de la siguiente infusión, ésta durará bien alrededor de 3 horas y 30 minutos o bien 2 horas.

Si se olvida la administración de una infusión de Ocrevus

- Si se salta una infusión de Ocrevus, hable con su médico para programar una nueva infusión lo antes posible. No espere hasta su siguiente infusión programada.
- Para obtener el beneficio completo de Ocrevus, es importante que reciba cada infusión cuando corresponda.

Si interrumpe el tratamiento con Ocrevus

- Es importante que continúe su tratamiento durante el tiempo que usted y su médico consideren que le está ayudando.
- Algunas reacciones adversas pueden estar relacionadas con niveles bajos de linfocitos B. Después de finalizar el tratamiento con Ocrevus, puede continuar experimentando reacciones adversas hasta que sus linfocitos B vuelvan a alcanzar los niveles normales. Esto puede prolongarse durante un período de entre seis meses y dos años y medio, o incluso más años en casos raros.
- Antes de empezar a tomar cualquier otro medicamento, informe a su médico sobre cuándo recibió la última infusión de Ocrevus.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

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

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas con Ocrevus:

Reacciones relacionadas con la infusión

- Las reacciones relacionadas con la infusión son la reacción adversa más frecuente del tratamiento con Ocrevus (muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas). En la mayoría de los casos son reacciones leves, pero pueden producirse algunas reacciones graves.
- **Informe inmediatamente a su médico o enfermero si experimenta cualquier signo o síntoma de una reacción relacionada con la infusión durante la infusión o hasta 24 horas después de la infusión.** Los síntomas pueden incluir, entre otros:
 - picazón de la piel
 - erupción cutánea
 - ronchas
 - enrojecimiento de la piel
 - irritación o dolor de garganta
 - dificultad para respirar
 - hinchazón de la garganta
 - rubor
 - tensión arterial baja
 - fiebre
 - cansancio
 - dolor de cabeza
 - mareo

- náuseas
- latido cardíaco rápido.

Revisión agosto 2021: FINAL.

8

- Si se presenta una reacción relacionada con la infusión, se le administrarán medicamentos para tratarla, y es posible que la infusión tenga que ralentizarse o suspenderse. Cuando la reacción haya remitido se podrá continuar con la infusión. Si la reacción relacionada con la infusión es potencialmente mortal, su médico suspenderá permanentemente el tratamiento con Ocrevus.

Infecciones

- Usted podría contraer infecciones más fácilmente con Ocrevus. Se han observado las siguientes infecciones en pacientes tratados con Ocrevus en el contexto de la EM:
 - **Muy frecuentes:** pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:
 - infección de las vías respiratorias superiores
 - gripe.
 - **Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:
 - infección sinusal
 - bronquitis (inflamación del tubo bronquial)
 - infección por herpes (afta o herpes zóster)
 - infección de estómago e intestino (gastroenteritis)
 - infección de las vías respiratorias
 - infección vírica
 - infección cutánea (celulitis).

Algunas de ellas pueden ser graves.

- **Informe inmediatamente a su médico o enfermero si experimenta cualquiera de estos signos de infección:**
 - fiebre o escalofríos
 - tos que no desaparece
 - herpes (como aftas, herpes zóster y úlceras genitales).

Otras reacciones adversas

- **Muy frecuentes:** pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:
 - disminución de ciertas proteínas en la sangre (inmunoglobulinas) que ayudan a proteger frente a infecciones.
- **Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:
 - tos

- acumulación de moco denso en la nariz, la garganta o el pecho ○ niveles bajos de un tipo de glóbulos blancos (neutropenia).
- **Desconocida:** no se sabe con qué frecuencia se producen estas reacciones adversas:
 - reducción de los glóbulos blancos que se produce con retraso.

Revisión agosto 2021: FINAL.

9

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) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

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:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> o llamar a ANMAT responde al
0800-333-1234”*

5. CONSERVACIÓN DE OCREVUS

Los profesionales sanitarios del hospital o la clínica conservarán Ocrevus 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 diluirse antes de su administración. La dilución la realizará un profesional sanitario. Se recomienda utilizar el medicamento inmediatamente después de la dilución. Si no se utiliza inmediatamente, los períodos de conservación durante el uso y las condiciones antes de su uso antes serán responsabilidad del profesional sanitario y, por lo general, no superarán las 24 horas a 2°C-8°C y las 8 horas posteriores 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.

Revisión agosto 2021: FINAL.

10

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.

Fecha de última revisión: agosto 2021.

Mod Ind[según EMA]+Nva forma admin[MO2020-0018]+Reduc riesgo quedar en sillas de ruedas [MO2021-0044]+RI+EMA[II0017+II0024]+ANMAT [Nvo link para RA+Rta corte de plazo 1]+CDS: 5.0[N/A]+6.0C+7.0C+8.0C+9.0C.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: Inf. para el paciente

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.07 16:51:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.07 16:51:14 -03:00