



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-58063185-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-58063185-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI. solicita la autorización de nuevos rótulo, prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada OCREVUS / OCRELIZUMAB, forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION, autorizada por el certificado N° 58.927.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que en IF-2019-69424886-APN-DECBR#ANMAT obra 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°.- Autorízanse a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI. los nuevos rótulo, prospectos e información para el paciente presentados para la especialidad medicinal denominada OCREVUS / OCRELIZUMAB, forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION, autorizada por el certificado N° 58.927.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto de rótulo que consta en el Anexo IF-2019-73729733-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de prospectos que consta en el Anexo IF-2019-73729596-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptase el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2019-73729483-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexos; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-58063185-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.09.27 17:01:46 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION
DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.09.27 17:01:47 -03:00

PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES

Estuche: envase con 1 vial

**Ocrevus®
Ocrelizumab**

Roche

Industria Alemana
Expendio bajo receta

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

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

Posología y formas de administración: véase prospecto de envase.

Vía de administración: infusión intravenosa.

Forma farmacéutica: concentrado para solución para infusión.

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

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

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

Por: Roche Diagnostics GmbH
Mannheim, Alemania

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

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

Revisión Abril 2017: ORIGINAL.

IF-2019-05036355-APN-DECBR#ANMAT


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

Página 1 de 1

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo OCREVUS

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.17 14:58:16 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.17 14:58:16 -0300'

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

**Ocrevus®
Ocrelizumab
Roche**

Concentrado para solución para infusión

Industria alemana
Expendio bajo receta

Composición

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

Acción terapéutica

Inmunosupresor selectivo. Anticuerpo recombinante monoclonal humanizado anti-CD20.

Indicaciones

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

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

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L04AA36.

Grupo farmacoterapéutico: Agente inmunosupresor selectivo.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Ocrelizumab es un anticuerpo recombinante monoclonal humanizado dirigido contra las células B que expresan CD20. Ocrelizumab es una inmunoglobulina glucosilada G1 (IgG1) con una masa molecular de aproximadamente 145 kDa.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

1


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.266.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Se desconocen los mecanismos precisos mediante los cuales ocrelizumab ejerce sus efectos terapéuticos en los pacientes con esclerosis múltiple (EM), pero se presume que involucran la unión a CD20, un antígeno de la superficie celular que está presente en los linfocitos pre-B y B maduros. Luego de la unión a la superficie celular con los linfocitos B, ocrelizumab genera una citólisis celular dependiente de anticuerpos y una lisis mediada por complemento (CDC).

Efectos farmacodinámicos

Para el recuento de células B, se utilizan los estudios con células B CD19⁺ debido a que la presencia de Ocrevus interfiere con el

estudio con CD20. El tratamiento con Ocrevus reduce los recuentos de células B CD19⁺ en sangre 14 días después de la infusión. Los recuentos de células B aumentaron al menos una vez en el 0,3% al 4,1% de los pacientes por encima del límite inferior de la normalidad (LIN) o de los recuentos iniciales entre cada dosis de Ocrevus en los estudios clínicos.

En un estudio clínico de 51 pacientes, la mediana de tiempo para el recuento de células B hasta retornar al valor basal o al LIN fue de 72 semanas (rango de 27-175 semanas) después de la última infusión de Ocrevus. El 90% de los pacientes incrementó el recuento de células B a los niveles iniciales o al LIN, dentro de los dos años y medio posteriores a la última infusión.

Seguridad y eficacia clínica


Tipos recurrentes de la esclerosis múltiple (EMR)

La eficacia de Ocrevus se demostró en dos estudios clínicos aleatorizados, doble-ciego, con doble simulación, controlados con comparador activo, con un diseño idéntico, en pacientes con EM recurrente tratados durante 96 semanas (Estudio 1 y Estudio 2). La dosis de Ocrevus fue de 600 mg cada 24 semanas (el tratamiento inicial se suministró en forma de dos infusiones intravenosas de 300 mg administradas con un intervalo de 2 semanas entre sí, y las dosis posteriores se administraron como una única infusión intravenosa de 600 mg y se administraron inyecciones subcutáneas de placebo 3 veces por semana. La dosis de Rebif[®], el comparador activo, fue de 44 µg aplicada en forma de inyecciones subcutáneas 3 veces por semana y se administraron infusiones intravenosas de placebo cada 24 semanas. Ambos estudios incluyeron pacientes que habían experimentado al menos una recaída el año anterior, o dos recaídas en los dos años anteriores, y tenían una puntuación de 0 a 5,5 en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS). Se excluyó a los pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP). Se realizaron evaluaciones neurológicas cada 12 semanas y en el momento de una presunta recaída. Se realizaron resonancias magnéticas de cerebro en el inicio y en las semanas 24, 48 y 96.

El resultado primario del Estudio 1 y del Estudio 2 fue la tasa anual de recaídas (TAR). Las medidas de resultado adicionales incluían la proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada, la cantidad promedio de lesiones en T1 realizadas con gadolinio (Gd) que aparecían en la resonancia magnética (RMN) en las semanas 24, 48 y 96, y lesiones hiperintensas nuevas o aumentadas de tamaño en T2 que aparecían en la RMN. La progresión de la discapacidad se definió como un aumento de al menos 1 punto de la EDSS desde una EDSS basal atribuible a la EM cuando la puntuación de la EDSS basal era 5,5 o menos, o 0,5 puntos o más cuando la puntuación de la EDSS basal era superior a 5,5.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

2


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.335.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: B.139.067
APODERADA

Se consideró que la progresión de la discapacidad estaba confirmada cuando el aumento en la EDSS fue demostrado durante una visita programada regularmente 12 semanas después de la documentación inicial del empeoramiento neurológico. La población primaria para el análisis de la progresión de la discapacidad confirmada fue el conjunto de la población estudiada de los Estudios 1 y 2.

En el Estudio 1, 410 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente y expuestos a Ocrevus y 411 a Rebif®; 11% de los pacientes tratados con Ocrevus y 17% de los tratados con Rebif® no completaron el período de tratamiento doble-ciego de 96 semanas. Las características demográficas basales y de la enfermedad, estuvieron bien equilibradas en los dos grupos de tratamiento. La edad media basal de los pacientes fue de 37 años; el 66% eran mujeres. El tiempo promedio desde el diagnóstico de EM hasta la aleatorización fue de 3,8 años, la cantidad promedio de recaídas en el año anterior fue de 1,3 y la puntuación promedio de la EDSS fue de 2,8; el 74% de los pacientes no habían recibido tratamiento no esteroide para la EM en los 2 años anteriores al estudio. Al comienzo del estudio, 40% de los pacientes tenía una o más lesiones realizadas con gadolinio en T1 (promedio 1,8).

En el Estudio 2, 417 pacientes fueron distribuidos al azar y expuestos a Ocrevus y 418 a Rebif®; 14% de los pacientes tratados con Ocrevus y 23% de los tratados con Rebif® no completaron el período de tratamiento doble-ciego de 96 semanas. Las características demográficas basales y de la enfermedad, estuvieron bien equilibradas en los dos grupos de tratamiento. La edad promedio basal de los pacientes fue de 37 años; el 66% eran mujeres. El tiempo promedio desde el diagnóstico de EM hasta la aleatorización fue de 4,1 años, la cantidad promedio de recaídas en el año anterior fue de 1,3 y la puntuación promedio de la EDSS fue de 2,8; el 74% de los pacientes no habían recibido tratamiento no esteroide para la EM en los 2 años anteriores al estudio. El 40% de los pacientes tratados con Ocrevus tenía una o más lesiones realizadas con gadolinio en T1 (promedio 1,9) al inicio del estudio.

En los Estudios 1 y 2, Ocrevus redujo significativamente la tasa anual de recaídas y la proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada 12 semanas después del inicio de la enfermedad en comparación con Rebif®. Los resultados correspondientes a los Estudios 1 y 2 se presentan en la Tabla 1 y la Figura 1.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA

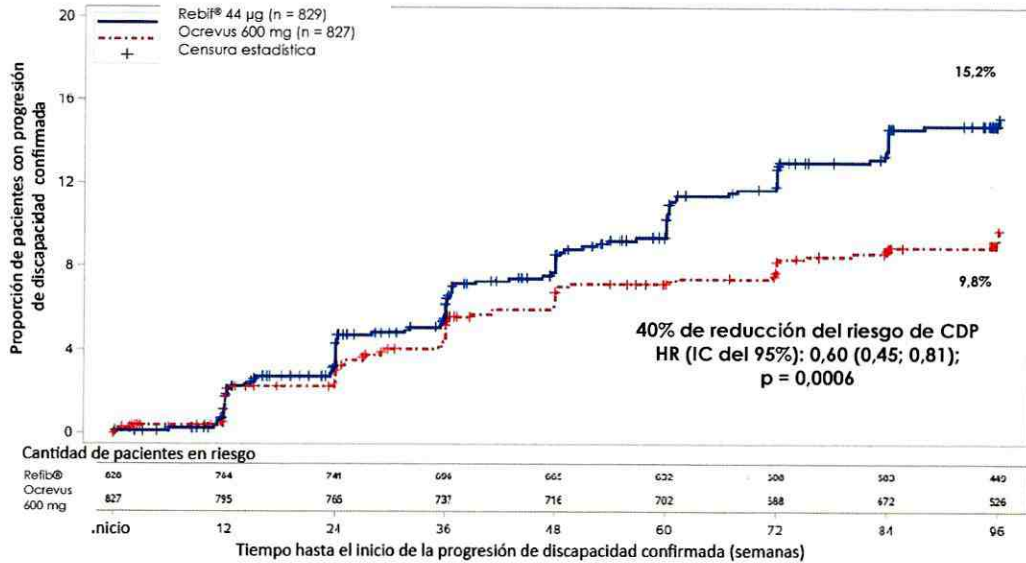
Tabla 1. Principales criterios clínicos de valoración y de RMN de los Estudios 1 y 2 en pacientes con EM recidivante

Criterios de valoración	Estudio 1		Estudio 2	
	Ocrevus 600 mg cada 24 semanas (n=410)	Rebif® 44 µg tres veces por semana (n=411)	Ocrevus 600 mg cada 24 semanas (n=417)	Rebif® 44 µg tres veces por semana (n=418)
Criterios clínicos de valoración				
Tasa anual de recaídas (criterio de valoración primario)	0,156	0,292	0,155	0,290
Reducción relativa	46% (p < 0,0001)		47% (p < 0,0001)	
Proporción de pacientes sin recaídas	83%	71%	82%	72%
Proporción de pacientes con progresión de discapacidad confirmada de 12 semanas ¹	9,8% Ocrevus <i>versus</i> 15,2% Rebif®			
Disminución de riesgo (análisis agrupado ²)	40% (p = 0,0006)			
Criterios de valoración de RMN				
Cantidad promedio de lesiones en T1 realizadas con Gd en T1 por cada RMN	0,016	0,286	0,021	0,416
Reducción relativa	94% (p < 0,0001)		95% (p < 0,0001)	
Cantidad promedio de lesiones hiperintensas nuevas o aumentadas de tamaño en T2 por cada RMN	0,323	1,413	0,325	1,904
Reducción relativa	77% (p < 0,0001)		83% (p < 0,0001)	

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

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

Figura 1. Gráfico de tiempo Kaplan-Meier* hasta el inicio de la progresión de la discapacidad confirmada, mantenida por al menos 12 semanas, con evento inicial de empeoramiento neurológico que ocurrió durante la fase doble-ciego del tratamiento en los Estudios 1 y 2 agrupados en pacientes con EM recurrente (población agrupada con intención de tratar)*



*Análisis agrupado pre-especificado de los Estudios 1 y 2.

En los análisis exploratorios de subgrupos de los Estudios 1 y 2, el efecto de Ocrevus sobre la tasa anual de recaídas y la progresión de la discapacidad era similar en hombres y mujeres.

EM primaria progresiva

El Estudio 3 fue un estudio clínico aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, realizado en pacientes con EM primaria progresiva. Los pacientes fueron asignados al azar según una proporción 2:1 para el tratamiento con Ocrevus 600 mg en dos infusiones intravenosas de 300 mg, administradas con un intervalo de 2 semanas entre sí, cada 24 semanas durante al menos 120 semanas, o con placebo.

Los criterios de selección requerían EDSS basal de 3 a 6,5 y una puntuación de 2 o más para el sistema funcional piramidal de EDSS debido a hallazgos en las extremidades inferiores. Se realizaron evaluaciones neurológicas cada 12 semanas. Se realizó una RMN al inicio del estudio y en las semanas 24, 48 y 120.

[Signature]
 LUIS ALBERTO CRESTA
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.789
 APODERADO

[Signature]
 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

En el Estudio 3, el criterio principal de valoración fue el tiempo hasta el inicio de la progresión de la discapacidad atribuible a la confirmación de la existencia de una EM en la siguiente evaluación neurológica realizada al menos 12 semanas más tarde. Se produjo progresión de la discapacidad cuando la puntuación de la EDSS aumentó 1 punto o más desde la EDSS basal si la EDSS basal era de 5,5 puntos o menos, o 0,5 puntos o más si la EDSS basal era de más de 5,5 puntos. En este estudio, también se consideró que se había producido progresión de la discapacidad si los pacientes que mostraban inicio de progresión de la discapacidad discontinuaron su participación en el estudio antes de la siguiente evaluación. Los criterios de valoración adicionales incluían una caminata cronometrada de 25 pies (aprox. 8 m) y el cambio porcentual en el volumen de las lesiones hiperintensas en T2.

En el Estudio 3 se aleatorizaron 488 pacientes para ser tratados con Ocrevus y 244 para recibir placebo; el 21% de los pacientes tratados con Ocrevus y el 34% de los tratados con placebo no completaron el estudio. Las características demográficas y de la enfermedad estaban bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. Al comienzo del estudio, la mediana de edad de los pacientes era de 45 años; el 49% mujeres. La media de duración desde el inicio de los síntomas de EM fue de 6,7 años, la puntuación media de la EDSS fue de 4,7, y el 26% de los pacientes tenía una o más lesiones basales realzadas con gadolinio en T1; el 88% de los pacientes no había recibido tratamiento no esteroide para la EM. El tiempo hasta el comienzo de la progresión de la enfermedad confirmada, 12 semanas después del inicio de la progresión, fue significativamente más prolongado para los pacientes tratados con Ocrevus que para los tratados con placebo (véase Figura 2). Los resultados del Estudio 3 se presentan en la Tabla 2 y la Figura 2.

Tabla 2. Principales criterios clínicos de valoración y de RMN del Estudio 3 en pacientes con EM primaria progresiva

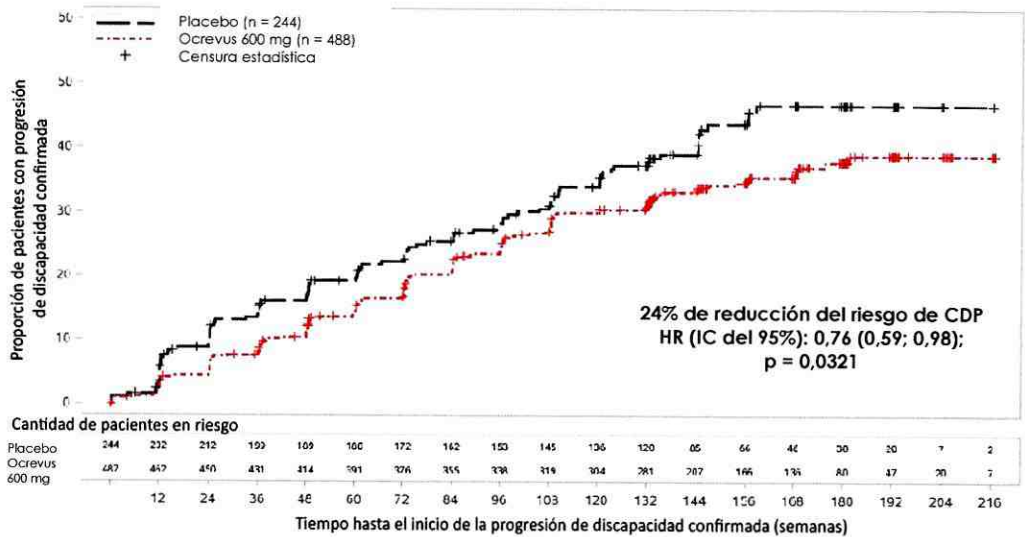
Criterios de valoración	Estudio 3	
	Ocrevus 600 mg (dos infusiones de 300 mg con intervalo de dos semanas cada 24 semanas) (n=488)	Placebo (n=244)
Criterio clínico de valoración primario		
Proporción de pacientes con 12 semanas de progresión de discapacidad confirmada ¹	32,9%	39,3%
Reducción de riesgo	24% (p=0,0321)	
Criterio de valoración de la RMN		
Cambio porcentual en el volumen de lesiones hiperintensas en T2, desde el inicio hasta la semana 120 (cm ³)	-0,39	0,79
	(p< 0,0001)	

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


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

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



*Todos los pacientes en este análisis recibieron un mínimo de 120 semanas de seguimiento. El análisis primario está basado en todos los eventos de progresión de discapacidad acumulados, incluso 21 sin EDSS confirmatoria a las 12 semanas.

En la población general en el Estudio 3, la proporción de pacientes con un empeoramiento del 20 por ciento de la caminata cronometrada de 25 pies (aprox. 8 metros) a las 12 semanas fue del 49% en los pacientes tratados con Ocrevus en comparación con el 59% en los tratados con placebo (reducción del riesgo del 25%).

En los análisis exploratorios de subgrupos de este estudio, la proporción de mujeres con progresión de la discapacidad confirmada 12 semanas después del inicio de la enfermedad fue similar en los pacientes tratados con Ocrevus y los tratados con placebo (aproximadamente 36% en cada grupo). En los hombres, la proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada 12 semanas después del inicio del estudio fue aproximadamente del 30% en aquellos tratados con Ocrevus y del 43% en los tratados con placebo. Los criterios de valoración clínicos y de RMN que generalmente favorecían numéricamente a Ocrevus en la población general, y que mostraban tendencias similares tanto en hombres como en mujeres, incluían la tasa anual de recaídas, cambio en el volumen de las lesiones en T2 y cantidad de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en T2.


 LUIS ALBERTO CRESTA
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 14.336.789
 APODERADO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: B.139.067
 APODERADA

Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de Ocrevus en los estudios clínicos de EM se describieron mediante un modelo bicompartimental con clearance que varía en función del tiempo.

La exposición global en estado constante (ABC durante los intervalos de dosificación de 24 semanas) de Ocrevus fue de 3.510 µg/ml por día. En los estudios clínicos en pacientes con EM, las dosis de mantenimiento con ocrelizumab fueron de 600 mg cada 6 meses (pacientes con EMR) o dos infusiones de 300 mg, con un intervalo de 14 días entre sí, cada 6 meses (pacientes con EMPP). La concentración media máxima fue de 212 µg/ml en pacientes con EMR (infusión de 600 mg) y 141 µg/ml en pacientes con EMPP (dos infusiones de 300 mg administradas con intervalo de dos semanas). La farmacocinética de ocrelizumab fue esencialmente lineal y proporcional a la dosis entre 400 mg y 2.000 mg

Distribución

La estimación farmacocinética de la población del volumen central de distribución fue de 2,78 litros. Se calcula que el volumen periférico y el clearance intercompartimental fueron de 2,68 y 0,29 litros/día, respectivamente.

Eliminación

El clearance constante se calculó en 0,17 litro/día y el clearance inicial dependiente del tiempo en 0,05 litro/día, el cual disminuyó con una vida media de 33 semanas. La vida media terminal de eliminación fue de 26 días.

Biotransformación

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos realizados con Ocrevus no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años de edad como para determinar si las personas de este grupo etario responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia renal


Se incluyeron pacientes con insuficiencia renal leve en los estudios clínicos. No se observaron cambios significativos en la farmacocinética de Ocrevus en esos pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se incluyeron pacientes con insuficiencia hepática leve en los estudios clínicos y no se observaron cambios en la farmacocinética de Ocrevus en estos pacientes.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

8


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

53

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

No se realizaron estudios de carcinogenicidad para evaluar el potencial carcinogénico de Ocrevus.

Mutagenicidad

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

Teratogenicidad

No se han observado efectos en los órganos reproductores en monos machos a los que se les administró ocrelizumab por inyección intravenosa (tres dosis de carga de 15 o 75 mg/kg, seguidas de dosis semanales de 20 o 100 mg/kg) durante 8 semanas. Tampoco se observaron efectos en el ciclo menstrual en monas a las que se les administró ocrelizumab durante tres ciclos menstruales utilizando el mismo régimen de dosis. Las dosis probadas en monos son 2 y 10 veces la dosis recomendada en humanos de 600 mg, sobre la base de mg/kg.

Posología y formas de administración

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

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

Evaluaciones antes de la primera dosis de Ocrevus

Detección del virus de la hepatitis B

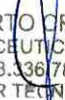
Antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus, se deben realizar pruebas para detectar el virus de la hepatitis B (VHB). Ocrevus está contraindicado en pacientes con VHB activo, es decir, una infección confirmada mediante resultados positivos de las pruebas HBsAg y anti HB. Aquéllos con serología positiva, es decir, HBsAg negativa y anticuerpo central positivo de la HB (HBcAb+); portadores de VHB (HBsAg+) deben consultar a expertos en hepatopatías antes de comenzar el tratamiento y mientras éste se desarrolle (*véase Precauciones y advertencias*).

Inmunización

Debido a que no se recomienda la inmunización con vacunas vivas atenuadas o vacunas vivas durante el tratamiento y después de su discontinuación hasta la repleción de las células B, se deben administrar todas las vacunas de acuerdo con las normas médicas locales de vacunación al menos 4 semanas antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus para vacunas vivas o vivas atenuadas y, siempre que sea posible, al menos 2 semanas antes del inicio de Ocrevus para vacunas no vivas (*véanse Precauciones y advertencias y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

9


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Preparación antes de cada infusión

Evaluación de la infección

Antes de cada infusión de Ocrevus, determinar si se presenta una infección activa. Retrasar la administración de Ocrevus en pacientes con infección activa hasta que la misma haya desaparecido (*véase Precauciones y advertencias*).

Premedicación recomendada

Premedicar con 100 mg de metilprednisolona intravenosa (i. v.) (o un corticosteroide equivalente) por aproximadamente 30 minutos antes de realizar cada infusión con Ocrevus (*véase Precauciones y advertencias*). Premedicar con un agente antihistamínico (por ejemplo, difenhidramina) por aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusión de Ocrevus para reducir aún más la frecuencia y la gravedad de las RRI.

También se puede tener en cuenta la incorporación de un antipirético (por ejemplo, paracetamol).

Posología


Dosis inicial

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

Dosis posteriores

Las dosis posteriores de Ocrevus se administran en una única infusión por vía intravenosa de 600 mg cada 6 meses

Observar al paciente durante al menos una hora después de completada la infusión (*véase Precauciones y advertencias*).


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO



ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Tabla 3. Dosis recomendada, velocidad de infusión y duración de la infusión para EMR y EMPP

		Cantidad y volumen ¹	Velocidad y duración de la infusión ³
Dosis inicial (600 mg) Dividida en 2 infusiones	Infusión 1	300 mg en 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar la infusión a una velocidad de 30 ml/h. • Luego, se puede aumentar la velocidad, en incrementos de 30 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 180 ml/h. • Cada infusión debe administrarse a lo largo de aproximadamente 2,5 horas o más.
	Infusión 2 (2 semanas después)	300 mg en 250 ml	
Dosis posteriores² (600 mg) Una sola infusión	Una vez cada 6 meses ²	600 mg en 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar la infusión a una velocidad de 40 ml/h. • Luego, se puede aumentar la velocidad, en incrementos de 40 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 200 ml/h. • Cada infusión debe administrarse a lo largo de aproximadamente 3,5 horas o más.

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

² La primera infusión individual debe ser administrada 6 meses luego de la primera infusión o de la dosis inicial.

³ La infusión puede durar más tiempo si se interrumpe la infusión o su velocidad se reduce (véase *Modificaciones de la dosis debido a reacciones relacionadas con la infusión*).

Retraso u omisión de la dosis

Si se omite una infusión planificada de Ocrevus, tal infusión debe ser administrada lo antes posible y no se debe esperar hasta la próxima dosis planificada. Se debe reprogramar la dosis para administrar la siguiente dosis secuencial 6 meses después de que se haya administrado la dosis omitida. Las dosis de Ocrevus deben estar separadas entre sí por lo menos por 5 meses (véase *Posología*).

Modificaciones de la dosis debido a reacciones relacionadas con la infusión


Las modificaciones de las dosis en respuesta a RRI dependen de la severidad de éstas.

RRI potencialmente fatales

Interrumpir inmediatamente y suspender de manera permanente el tratamiento con Ocrevus si se observan signos de RRI potencialmente fatales o incapacitantes durante una infusión (véase *Precauciones y advertencias*). El paciente debe recibir un tratamiento de apoyo adecuado.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

11


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.39.067
 APODERADA

56

RRI severas

Interrumpir inmediatamente la infusión y proporcionar el tratamiento de apoyo adecuado, según sea necesario (*véase Precauciones y advertencias*). Reanudar la infusión únicamente después de que se hayan resuelto todos los síntomas. Cuando se reanude la infusión, se lo debe hacer a la mitad de la velocidad que se aplicaba en el momento en que se produjo el inicio de la RRI (*véase Preparación antes de cada infusión*). Si esta velocidad se tolera, aumentar la misma como se describe en la Tabla 3. Este cambio en la velocidad aumentará la duración total de la infusión, pero no la dosis total.

RRI leves a moderadas

Reducir la velocidad de infusión a la mitad de la velocidad que se estaba utilizando cuando se produjo la reacción adversa. Esta velocidad reducida debe mantenerse por al menos 30 minutos (*véase Precauciones y advertencias*). Si ésta es bien tolerada, entonces se la puede aumentar como se describe en la Tabla 3. Este cambio en la velocidad aumentará la duración total de la infusión pero no la dosis total.

Formas de administración

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

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

Contraindicaciones

Ocrevus está contraindicado en pacientes con:


- Infección activa por VHB (*véanse Posología y formas de administración y Precauciones y advertencias*).
- Antecedentes de RRI potencialmente fatal con Ocrevus (*véase Precauciones y advertencias*).


Precauciones y advertencias

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

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

12


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

57

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

Ocrevus puede causar RRI, que pueden incluir prurito, erupción, urticaria, eritema, broncoespasmo, irritación de garganta, dolor orofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, rubefacción, hipotensión, fiebre, fatiga, cefalea, mareos, náuseas y taquicardia. En los estudios clínicos de esclerosis múltiple (EM), la incidencia de RRI en pacientes tratados con Ocrevus (a los que se les administró metilprednisolona, o un esteroide equivalente, y posiblemente otra premedicación para reducir el riesgo de RRI antes de cada infusión) fue del 34 al 40%, y la mayor incidencia se observó con la primera infusión. No se produjeron RRI fatales, pero el 0,3% de los pacientes con EM tratados con Ocrevus experimentaron RRI severas, algunas de las cuales requirieron hospitalización.

Es necesario observar si los pacientes tratados con Ocrevus tienen RRI durante la infusión y al menos durante una hora después de completada la misma. Se debe informar a los pacientes que las RRI se pueden presentar hasta 24 horas después de la infusión.

Disminución del riesgo y tratamiento de las reacciones relacionadas con la infusión

Se debe administrar premedicación (por ejemplo, metilprednisolona, o un corticosteroide equivalente, y un antihistamínico) para reducir la frecuencia y severidad de las RRI. También se puede considerar agregar un antipirético (por ejemplo, paracetamol) (*véase Posología y formas de administración*).


Las recomendaciones en cuanto al manejo de las RRI dependen del tipo y de la severidad de la reacción (*véase Posología y formas de administración*). En el caso de reacciones potencialmente fatales, interrumpir inmediatamente y suspender de manera permanente el tratamiento con Ocrevus y proporcionar tratamiento de apoyo adecuado. Para RRI menos severas, se puede considerar la interrupción temporal de la infusión, la disminución de la velocidad de infusión o la administración de tratamiento sintomático.


Infecciones

Una mayor proporción de pacientes que recibieron Ocrevus experimentaron infecciones en comparación con los tratados con Rebif® o placebo. En los estudios de EMR, el 58% de aquéllos tratados con Ocrevus experimentaron una o más infecciones comparado con el 52% de los pacientes a los que se les administró Rebif®. En los estudios de EMPP, el 70% de los tratados con Ocrevus experimentaron una o más infecciones en relación con el 68% de los pacientes que recibieron placebo. Ocrevus aumentó el riesgo de infecciones del tracto respiratorio superior, del tracto respiratorio inferior, cutáneas y relacionadas con el herpes (*véase Reacciones adversas*). Ocrevus no estuvo asociado con un aumento del riesgo de infecciones graves en pacientes con EM. Retrasar la administración de Ocrevus en pacientes con infección activa hasta que tal infección haya desaparecido.

Infecciones del tracto respiratorio

Una proporción mayor de pacientes tratados con Ocrevus experimentaron infecciones del tracto respiratorio en comparación con los que recibieron Rebif® o placebo. En los estudios de EMR, el 40% de los pacientes a los que se les administró Ocrevus manifestaron infecciones del tracto respiratorio superior en comparación con el 33% de aquéllos tratados con Rebif®, y el 8% de los tratados con Ocrevus presentaron infecciones del tracto respiratorio inferior comparado con el 5% de los que recibieron Rebif®.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

En el estudio de EMPP, el 49% de los pacientes a los que se les administró Ocrevus experimentaron infecciones del tracto respiratorio superior en comparación con el 43% de aquéllos tratados con placebo, y el 10% de los tratados con Ocrevus manifestaron infecciones del tracto respiratorio inferior comparado con el 9% de los pacientes que recibieron placebo. Las infecciones fueron predominantemente de grado leve a moderado y consistieron mayormente en infecciones del tracto respiratorio superior y bronquitis.

Herpes

En estudios clínicos controlados con tratamiento activo (EMR), las infecciones por herpes se informaron más frecuentemente en pacientes tratados con Ocrevus que en los tratados con Rebit[®], entre ellas herpes zóster (2,1% versus 1,0%), herpes simple (0,7% versus 0,1%), herpes oral (3,0% versus 2,2%), herpes genital (0,1% versus 0%) e infección por virus del herpes (0,1% versus 0%). Las infecciones fueron predominantemente de grado leve a moderado. No hubo informes de herpes diseminado.

En el estudio clínico controlado con placebo (EMPP), el herpes oral se informó con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Ocrevus que en aquéllos que recibieron placebo (2,7% versus 0,8%).

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus de *John Cunningham* (VJC), que típicamente solo ocurre en pacientes inmunosuprimidos, y usualmente conduce a la muerte o discapacidad grave. Aunque no se identificaron casos de LMP en estudios clínicos de Ocrevus, la infección por el VJC se ha observado en pacientes tratados con otros anticuerpos anti-CD20 y otras terapias para la EM, y que están asociados con algunos factores de riesgo (por ejemplo, pacientes inmunosuprimidos, politerapia con agentes inmunosupresores). Ante el primer signo o síntoma que sugiere LMP, suspender el tratamiento con Ocrevus y llevar a cabo una evaluación de diagnóstico adecuada. Los resultados de la RMN pueden ser evidentes antes de los signos o síntomas clínicos. Los síntomas típicos asociados con LMP son diversos, progresan durante un período de días a semanas, e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, trastornos de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que generan confusión y cambios en la personalidad.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

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

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


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

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

Cuando se comienza a utilizar Ocrevus luego de realizar un tratamiento con inmunosupresores o cuando se inicia una terapia con inmunosupresores luego de utilizar Ocrevus, se deben tener en cuenta los efectos farmacodinámicos de superposición (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas e Interacciones*). Ocrevus no se ha estudiado en combinación con otras terapias para la EM.

Inmunización

Los que requieren vacunación deben completar su inmunización al menos 4 semanas antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus para vacunas de virus vivos o de virus vivos atenuados y, siempre que sea posible, al menos 2 semanas antes del inicio de Ocrevus para vacunas de virus no vivos.

Ocrevus puede interferir con la efectividad de las vacunas de virus no vivos (*véase Interacciones*).

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

Inmunización de los niños nacidos de madres tratadas con Ocrevus durante el embarazo

En los recién nacidos de madres expuestas a Ocrevus durante el embarazo, no administrar vacunas de virus vivos o de virus vivos atenuados antes de confirmar la recuperación de los recuentos de células B, medido por las células B CD19⁺. La depleción de las células B de estos niños puede aumentar los riesgos de las vacunas de virus vivos o de virus vivos atenuados.

Es posible administrar vacunas de virus no vivos, como se indica, antes de la recuperación de la depleción de las células B, pero se debe tener en cuenta la evaluación de la respuesta inmune de la vacuna, incluyendo la consulta con un médico especialista, para evaluar si se previó una respuesta inmune protectora (*véase Embarazo*).

Tumores malignos


Puede existir un aumento del riesgo de tumores malignos con Ocrevus. En estudios controlados, los tumores malignos, entre ellos cáncer de mama, se produjeron más frecuentemente en los pacientes tratados con Ocrevus. Seis de 781 mujeres tratadas con Ocrevus desarrollaron cáncer de mama y ninguna de las 668 mujeres que recibieron Rebif[®] o placebo presentó cáncer de mama. Los pacientes deben seguir los lineamientos locales estándar para la detección del cáncer de mama.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

15


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.335.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

60

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres y hombres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Ocrevus y hasta 12 meses luego de la última infusión de Ocrevus (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Embarazo

Resumen de riesgos

Ocrevus es un anticuerpo monoclonal humanizado de un subtipo G1 de la inmunoglobulina y es sabido que las inmunoglobulinas traspasan la barrera placentaria. No se dispone de datos adecuados sobre el riesgo de desarrollo asociado con el uso de Ocrevus en mujeres embarazadas. Sin embargo, se han informado casos de depleción transitoria de linfocitos B en la sangre periférica y de linfocitopenia en bebés de mujeres que se vieron expuestas a otros anticuerpos anti-CD20 durante el embarazo. Los niveles de células B en bebés después de la exposición materna a Ocrevus no se han estudiado en ensayos clínicos. Se desconoce la duración potencial de la depleción de las células B en estos bebés y el impacto de la depleción de las células B en la seguridad y efectividad de la vacuna (*véase Infecciones*).

Luego de la administración de ocrelizumab a monas preñadas en dosis similares o mayores a las dosis que se utilizan clínicamente, se observó mortalidad perinatal, depleción de poblaciones de linfocitos B, toxicidad renal, medular y testicular en la progenie en ausencia de toxicidad materna (*véase Datos*).

En la población general de EE.UU., el riesgo estimado de antecedentes de anomalías congénitas importantes y abortos espontáneos en embarazos reconocidos clínicamente es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente. Se desconoce el riesgo de antecedentes de anomalías congénitas importantes y abortos espontáneos para la población indicada.

Datos en animales


Después de la administración intravenosa de Ocrevus a monos durante la organogénesis (dosis de carga de 15 o 75 mg/kg en los días de gestación 20, 21 y 22, seguidas de dosis semanales de 20 o 100 mg/kg), se observó depleción de linfocitos B en el tejido linfático (bazo y ganglios linfáticos) en fetos en ambas dosis.

La administración intravenosa de Ocrevus (tres dosis de carga diarias de 15 o 75 mg/kg, seguidas de dosis semanales de 20 o 100 mg/kg) a monas preñadas durante todo el período de organogénesis y continuando durante todo el período neonatal dio como resultado muertes perinatales (algunas asociadas con infecciones bacterianas), toxicidad renal (glomerulopatía e inflamación), formación de folículos linfoides en la médula ósea y disminuciones marcadas de los linfocitos B circulantes en neonatos. La causa de las muertes neonatales es incierta; sin embargo, se descubrió que ambos neonatos afectados tenían infecciones bacterianas. Se observó una reducción en el peso testicular en los neonatos con la dosis alta.

No se identificó una dosis que no provocara efectos de desarrollo adversos; las dosis que se probaron en monos son 2 a 10 veces la dosis recomendada en seres humanos de 600 mg, sobre la base de mg/kg.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

16


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

61

Lactancia

Resumen de riesgos

No se dispone de datos sobre si Ocrevus se excreta en la leche materna humana o tiene algún efecto en el lactante y en la producción de leche materna humana. Estudios realizados en animales han demostrado que ocrelizumab se excreta en la leche materna. La IgG humana se excreta en la leche materna humana y se desconoce si existe una posibilidad de que la absorción de ocrelizumab produzca una disminución de los linfocitos B, en el lactante. Se deben tener en cuenta los beneficios de la lactancia sobre el desarrollo y la salud, y también, la necesidad clínica de Ocrevus para la madre y cualquier posible efecto adverso de Ocrevus o de la condición materna subyacente sobre el lactante.

Interacciones

Terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Se prevé que el uso concomitante de Ocrevus y otras terapias inmunomoduladoras o inmunosupresoras, incluso dosis inmunosupresoras de corticosteroides, puede aumentar el riesgo de inmunosupresión. Se debe tener en cuenta el riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunológico cuando se coadministran terapias inmunosupresoras con Ocrevus. Cuando se dejan de utilizar medicamentos con efectos inmunológicos prolongados, como daclizumab, fingolimod, natalizumab, teriflunomida o mitoxantrona, se deben tener en cuenta la duración y el modo de acción de estos fármacos debido a los efectos inmunosupresores aditivos cuando se inicia el tratamiento con Ocrevus (véase *Precauciones y advertencias*).

Inmunización

Un estudio de fase 3b, aleatorizado, abierto, examinó el uso concomitante de Ocrevus y varias vacunas de virus no vivos en adultos de 18 a 55 años de edad con formas recidivantes de EM (68 sujetos en tratamiento con Ocrevus en el momento de la inmunización y 34 sujetos no sometidos a tratamiento con Ocrevus en el momento de la inmunización). La exposición concomitante a Ocrevus atenúa las respuestas de anticuerpos a la vacuna del toxoide tetánico que contiene, polisacárido de neumococo, las vacunas neumocócicas conjugadas, y vacunas estacionales inactivadas contra la gripe. Se desconoce el impacto de la atenuación observada en la efectividad de la vacuna en esta población de pacientes. No se han evaluado la seguridad y la eficacia de las vacunas de virus vivos o de virus vivos atenuados administradas concomitantemente con Ocrevus (véase *Precauciones y advertencias*).

Reacciones adversas


Resumen del perfil de seguridad


Las siguientes reacciones adversas graves se analizan en forma más detallada más adelante:

- Reacciones relacionadas con la infusión (véase *Precauciones y advertencias*).
- Infecciones (véase *Precauciones y advertencias*).
- Tumores malignos (véase *Precauciones y advertencias, Infecciones*).

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

17


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: B.139.067
APODERADA

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones sumamente diversas, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los de otros fármacos, y podrían no representar los índices observados en la práctica clínica.

La seguridad de Ocrevus se ha evaluado en 1.311 pacientes entre todos los estudios clínicos de EM, que incluyeron 825 pacientes de estudios clínicos controlados con tratamiento activo en pacientes con formas recurrentes de EM (EMR) y 486 pacientes de un estudio controlado con placebo en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP).

Reacciones adversas en pacientes con formas recurrentes de EM

En ensayos clínicos controlados con tratamiento activo (Estudios 1 y 2), 825 pacientes con EMR recibieron 600 mg de Ocrevus por vía intravenosa cada 24 semanas (el tratamiento inicial se administró como dos infusiones separadas de 300 mg en las semanas 0 y 2) (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*). La exposición general en los períodos de tratamiento controlado de 96 semanas fue de 1.448 pacientes-años.

Las reacciones adversas más comunes en los ensayos de EMR (incidencia $\geq 10\%$) fueron infecciones del tracto respiratorio superior y reacciones relacionadas con la infusión. En la Tabla 4 se resumen las reacciones adversas que se produjeron en los ensayos de EMR (Estudios 1 y 2).

Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes adultos con EMR con una incidencia de al menos 5% para Ocrevus y mayor que Rebif®

Reacciones adversas	Estudios 1 y 2	
	Ocrevus 600 mg intravenoso cada 24 semanas ¹ (n = 825) %	Rebif® 44 µg subcutáneo 3 veces por semana (n = 826) %
Infecciones del tracto respiratorio superior	40	33
Reacciones relacionadas con la infusión	34	10
Depresión	8	7
Infecciones del tracto respiratorio inferior	8	5
Dolor de espalda	6	5
Infecciones asociadas con el virus del herpes	6	4
Dolor en las extremidades	5	4

¹ La primera dosis se administró como dos infusiones separadas de 300 mg en las semanas 0 y 2.

Reacciones adversas en pacientes con EM primaria progresiva

En un ensayo clínico controlado con placebo (Estudio 3), un total de 486 pacientes con EMPP recibieron un ciclo de 600 mg de Ocrevus, administrados como dos infusiones de 300 mg con dos semanas de diferencia por vía intravenosa, cada 24 semanas y 239 recibieron placebo por vía intravenosa (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*). La exposición general en el período de tratamiento controlado fue de 1.416 pacientes-años, con una duración media del tratamiento de 3 años.

Las reacciones adversas más comunes en el ensayo de EMPP (incidencia $\geq 10\%$) fueron infecciones del tracto respiratorio superior, reacciones relacionadas con la infusión, infecciones cutáneas e infecciones del tracto respiratorio inferior. En la Tabla 5 se resumen las reacciones adversas que se produjeron en el ensayo de EMPP (Estudio 3).

Tabla 5. Reacciones adversas en pacientes adultos con EMPP con una incidencia de al menos 5% para Ocrevus y mayor que placebo

Reacciones adversas	Estudio 3	
	Ocrevus 600 mg intravenoso cada 24 semanas ¹ (n = 486) %	Placebo (n = 239) %
Infecciones del tracto respiratorio superior	49	43
Reacciones relacionadas con la infusión	40	26
Infecciones cutáneas	14	11
Infecciones del tracto respiratorio inferior	10	9
Tos	7	3
Diarrea	6	5
Edema periférico	6	5
Infecciones asociadas con el virus del herpes	5	4

¹ Una dosis de Ocrevus se administró como dos infusiones separadas de 300 mg en las semanas 0 y 2.


Anomalías de laboratorio

Disminución de las inmunoglobulinas

Ocrevus disminuyó las inmunoglobulinas totales, y la mayor depreciación se observó en los niveles de IgM. En los estudios clínicos de EM, no hubo una asociación aparente entre la disminución de las inmunoglobulinas y el riesgo de infecciones graves.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

19


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 14.139.067
APODERADA

64

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

Al inicio del estudio controlado con placebo (EMPP) (Estudio 3), la proporción de pacientes que informó niveles de IgG, IgA e IgM menores al LIN en el grupo que recibió tratamiento con Ocrevus fue de 0,0%, 0,2% y 0,2%, respectivamente. Luego del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con Ocrevus que informó niveles de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN a las 120 semanas fue de 1,1%, 0,5% y 15,5%, respectivamente.

Disminución en los niveles de neutrófilos

En el estudio clínico de EMPP (Estudio 3), la disminución en los recuentos de neutrófilos se produjo en el 13% de los pacientes tratados con Ocrevus en comparación con el 10% en los tratados con placebo. La mayoría de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos se observaron solo una vez para un paciente determinado tratado con Ocrevus y era de entre LIN – $1,5 \times 10^9/l$ y $1,0 \times 10^9/l$. En general, 1% de los pacientes del grupo de Ocrevus tuvo recuentos de neutrófilos menores a $1,0 \times 10^9/l$ y éstos no estuvieron asociados con una infección.

Inmunogenicidad

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

A los pacientes en los estudios de EM (Estudios 1, 2 y 3) se les realizó pruebas en múltiples puntos en el tiempo (al inicio de los estudios y cada 6 meses luego de finalizado el tratamiento, durante todo el estudio) para detectar la presencia de anticuerpos antifármacos (AAF). De 1.311 pacientes tratados con Ocrevus, 12 (~1%) presentaron resultados positivos para anticuerpos antifármacos, de los cuales 2 pacientes resultaron positivos para anticuerpos neutralizantes. Estos datos no son adecuados para evaluar el impacto de los anticuerpos antifármacos sobre la seguridad y eficacia de Ocrevus.

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.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.886.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

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

Sobredosificación

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 registraron incompatibilidades entre Ocrevus y las bolsas de cloruro de polivinilo (PVC) o de poliolefina (PO) y los sets de administración intravenosa.

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

Período de vida útil

Vida útil de la solución diluida para infusión intravenosa

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

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


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


Precauciones especiales de conservación

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

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

21


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.335.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

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

Naturaleza y contenido del envase

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

Envase con 1 vial.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la dilución

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

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

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

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

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

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

Eliminación

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


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


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

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

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

22


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

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: junio 2019.
RI+FDA (4076448+4348329)+CDS: 4.0C.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

23


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

68



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto OCREVUS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.17 14:57:46 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.17 14:57:47 -0300'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Ocrevus® 300 mg Concentrado para solución para infusión
Ocrelizumab

(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

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

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

Contenido de la *Información para el paciente*

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

1. QUÉ ES OCREVUS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Ocrevus es un medicamento de venta bajo receta que se utiliza para tratar a adultos con formas recurrentes o primaria progresiva de esclerosis múltiple. Se desconoce si Ocrevus es seguro o eficaz en niños.


2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR OCREVUS

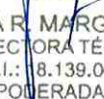
No debe recibir Ocrevus

- Si tiene una infección causada por el virus de la hepatitis B (VHB) activa.
- Si ha tenido una reacción alérgica potencialmente fatal a Ocrevus. Informe a su médico si ha tenido una reacción alérgica a Ocrevus o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento en el pasado (*véase en la Sección 6. Contenido del envase e información adicional*).

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

1


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEÚTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA

Consulte con su médico si tiene dudas.

Precauciones y advertencias

Antes de recibir Ocrevus, informe a su médico acerca de otras patologías que pudiera tener, incluso si:

- Tiene o considera que tiene una infección (*véase Ocrevus puede provocar reacciones adversas serias, Infecciones*). Su médico esperará hasta que la infección se resuelva antes de administrarle Ocrevus.
- Recibe actualmente, ha recibido recientemente o podría recibir medicamentos que afecten su sistema inmunológico, u otros tratamientos para la esclerosis múltiple. Estos fármacos podrían aumentar el riesgo de experimentar una infección.
- Alguna vez tuvo un tipo de enfermedad hepática llamada hepatitis B o es un portador del virus de la hepatitis B.
- Se ha aplicado una vacuna recientemente o tiene programado recibir alguna vacuna.
 - o **Debe recibir todas las vacunas de virus vivos o de virus atenuados necesarias al menos 4 semanas antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus.** Usted no debe recibir vacunas de virus vivos o de virus atenuados mientras se lo está tratando con Ocrevus y hasta que su médico le indique que su sistema inmunológico ya no está debilitado.
 - o Cuando sea posible, debe recibir cualquier vacuna de virus no vivos al menos 2 semanas antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus. Si desea recibir alguna vacuna de virus no vivos (inactivada), incluida la vacuna estacional contra la gripe, mientras recibe tratamiento con Ocrevus, consulte con su médico.
 - o Si está embarazada o planea quedar embarazada, consulte con su médico acerca de las vacunas para su bebé, es posible que tenga que tomar algunas precauciones.
- Si está embarazada, cree que puede estarlo o planea quedar embarazada. Se desconoce si Ocrevus causa daños al feto. Debe usar métodos anticonceptivos (anticoncepción) durante el tratamiento con Ocrevus y durante 12 meses después de la última infusión de Ocrevus.
- Si está amamantando o planea hacerlo. Se desconoce si Ocrevus pasa a la leche materna. Consulte con su médico acerca de la mejor manera de alimentar a su bebé si toma Ocrevus.

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

Ocrevus puede provocar reacciones adversas serias, entre ellas:

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

Ocrevus puede provocar RRI que pueden ser serias y requerir que se lo hospitalice. Se lo controlará durante la infusión y durante al menos 1 hora después de cada infusión de Ocrevus para detectar signos y síntomas de una RRI. Informe a su médico si tiene cualquiera de estos síntomas:

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

2


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

- Picazón en la piel.
- Exantema.
- Urticaria.
- Cansancio.
- Tos o sibilancia.
- Dificultad para respirar.
- Irritación o dolor de garganta.
- Sensación de debilidad.
- Fiebre.
- Enrojecimiento de la cara (rubefacción).
- Náuseas.
- Dolor de cabeza (cefalea).
- Inflamación de la garganta.
- Mareos.
- Falta de aliento.
- Fatiga.
- Ritmo cardíaco acelerado.

Estas RRI se pueden producir hasta 24 horas después de la infusión. Es importante que se comunique con su médico de inmediato si tiene cualquiera de los signos o síntomas que se enumeran anteriormente después de cada infusión. Si tiene RRI, es posible que deba suspender o disminuir la velocidad de infusión.

Infecciones

- Ocrevus aumenta el riesgo de que padezca infecciones del tracto respiratorio superior, del tracto respiratorio inferior, cutáneas y por el virus del herpes. Informe a su médico si tiene una infección o si tiene alguno de los siguientes signos de infección, entre ellos fiebre, escalofríos, tos que no desaparece o signos de herpes (úlceras bucales, "culebrilla" o aftas del herpes genital). Estos signos pueden ocurrir durante el tratamiento o después de que haya recibido la última dosis de Ocrevus. Si usted tiene una infección activa, su médico debe posponer el tratamiento con Ocrevus hasta que la infección desaparezca.
- *Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)*: Aunque no se han observado casos con el tratamiento con Ocrevus, puede ocurrir LMP con Ocrevus. La LMP es una infección cerebral rara, que por lo general, conduce a la muerte o discapacidad severa. Informe de inmediato a su médico si tiene algún signo o síntoma neurológico nuevo o empeoramiento de éstos. Dichos signos o síntomas pueden incluir problemas para pensar, el equilibrio, la visión, debilidad en un lado del cuerpo, la fuerza o el uso de los brazos o las piernas.
- *Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)*: Antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus, su médico le realizará análisis de sangre para detectar la presencia de infección por virus de la hepatitis B. Si alguna vez ha tenido esta infección, el virus puede volver a activarse durante o después del tratamiento con Ocrevus. La activación del virus latente de la hepatitis B (denominada "reactivación") puede causar problemas hepáticos serios, incluso insuficiencia hepática o muerte. Su médico controlará si usted está en riesgo de que se produzca una reactivación del virus de la hepatitis B durante el tratamiento y después de que deje de recibir Ocrevus.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

3


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

- *Sistema inmunológico debilitado:* Ocrevus, administrado antes o después de otros medicamentos que debilitan el sistema inmunológico, podría aumentar el riesgo de que padezca infecciones.

Uso de Ocrevus con otros medicamentos

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los de venta bajo receta y venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

Embarazo, lactancia y métodos anticonceptivos

Embarazo

- Antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus, informe a su médico si está embarazada, cree que puede estarlo o planea quedar embarazada. afectarse desconoce si Ocrevus causa daños al feto.
- No utilice Ocrevus si está embarazada, a menos que haya consultado el tema con su médico, ya que éste tendrá en cuenta el beneficio de utilizar Ocrevus contra el riesgo que puede causarle al feto.

Lactancia

Informe a su médico si está amamantando o planea hacerlo. Se desconoce si Ocrevus pasa a la leche materna. Consulte con su médico acerca de la mejor manera de alimentar a su bebé si recibe Ocrevus.

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos:


- Durante el tratamiento con Ocrevus, y
- durante 12 meses luego de la última infusión de Ocrevus.

Conducción y uso de máquinas

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

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

4


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

85

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON OCREVUS

Cómo se administra Ocrevus

Ocrevus se administra directo en una vena de su brazo a través de una línea intravenosa (denominada “infusión intravenosa”).

Antes del tratamiento con Ocrevus, su médico le suministrará un fármaco corticosteroide y un antihistamínico para ayudar a reducir las reacciones relacionadas con la infusión, haciendo que éstas sean menos frecuentes y severas. También es posible que reciba otros fármacos para ayudarlo (*véase “Qué información necesita saber antes de recibir Ocrevus”*).

La primera dosis completa de ocrevus le será administrada como dos infusiones separadas, con 2 semanas de diferencia. Cada infusión se le administrará durante aproximadamente 2 horas y 30 minutos.

Las siguientes dosis de Ocrevus serán administradas como una infusión cada 6 meses. Usted recibirá estas infusiones durante aproximadamente 3 horas y 30 minutos.

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

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

- Consulte la *Sección 2. Qué información necesita saber antes de recibir Ocrevus*.
- **Riesgo de tumores malignos, entre ellos cáncer de mama.** Siga las instrucciones de su médico acerca de los seguimientos de diagnóstico estándar del cáncer de mama.
- Las reacciones adversas más comunes incluyen reacciones relacionadas con la infusión e infecciones (*véase la Sección 2. Qué información necesita saber antes de recibir Ocrevus*).

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:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”*


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.366.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Información general sobre el uso seguro y eficaz de Ocrevus

Los medicamentos muchas veces son indicados para otros fines distintos de los enumerados en esta Información para el paciente. Si desea recibir más datos sobre Ocrevus, hable con su médico. Puede pedirle que le facilite la información sobre Ocrevus dirigida a profesionales de la salud.

5. CONSERVACIÓN DE OCREVUS

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

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

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Ocrevus


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


Aspecto del producto y contenido del envase

- La solución de Ocrevus es normalmente transparente a amarronada.
- Es un concentrado para solución para infusión.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

6


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

- El envase contiene 1 vial.

Fecha de última revisión: junio 2019.
RI+FDA (4076448+4346448)+CDS: 4.0C.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

7


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.39.067
APODERADA



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Info paciente OCREVUS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.17 14:57:24 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.17 14:57:25 -03'00'