

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	OCREVUS® (Ocrelizumab).
Forma farmacéutica:	Concentrado para solución para infusión IV.
Fortaleza:	300 mg/10 mL.
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 10 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD, Basilea, Suiza.
Fabricante(s) del producto, ciudad(es), país(es):	<ol style="list-style-type: none">1. GENENTECH INC., Vacaville, Estados Unidos de América Ingrediente farmacéutico activo+2. ROCHE DAGNOSTICS GMBH, Mannheim, Alemania. Formulación, llenado y etiquetado3. F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD, Kaiseraugst, Suiza Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	B-17-182-L04
Fecha de Inscripción:	27 de diciembre de 2017.
Composición:	
	Cada bulbo de 10 mL contiene:
	Ocrelizumab 300 mg
	Acetato de sodio trihidrato
	α, α – Trehalosa dihidrato
	Polisorbato 20
	Agua para inyección
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz. No agitar.

Indicaciones terapéuticas:

- OCREVUS® está indicado para el tratamiento de pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple (EMR), para suprimir las recaídas y la progresión de la enfermedad (actividad de la enfermedad clínica y subclínica).
- OCREVUS® está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP), para retrasar la progresión de la enfermedad y reducir el deterioro de la velocidad de marcha.

Contraindicaciones:

OCREVUS® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ocrelizumab o a cualquiera de los excipientes.

Infección activa presente.

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Neoplasias malignas activas conocidas.

Precauciones:

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

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

OCREVUS® se asocia a RRI, que pueden estar relacionadas con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos.

Los síntomas de una RRI pueden presentarse en cualquier infusión, pero se han registrado más frecuentemente durante la primera. Las RRI pueden producirse en un plazo de 24 horas desde la infusión. Estas reacciones pueden manifestarse por prurito, exantema, urticaria, eritema, irritación de garganta, dolor bucofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, sofocos, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareos, náuseas, taquicardia y anafilaxia.

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.
- Premedicación: Los pacientes deben recibir premedicación para reducir la frecuencia y la gravedad de las RRI.

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 (ver 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 la sección Posología y forma 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.

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 (p.ej. con linfopenia, neutropenia, hipogamaglobulinemia) no deben ser tratados.

El porcentaje total de pacientes que experimentaron una infección grave fue similar al grupo comparador. 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 brazo de OCREVUS® en comparación con el brazo 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 (LEMP)

No se han identificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) en ensayos clínicos con OCREVUS®. Se han observado casos de infección por el virus de John Cunningham (virus JC), que dio lugar a una LEMP en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 y otras terapias de la esclerosis múltiple y se asoció a factores de riesgo (por ejemplo: población de pacientes con linfopenia, edad avanzada, terapia múltiple con inmunosupresores). Sin embargo, no puede descartarse el riesgo de LEMP. Los médicos deben vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas iniciales de LEMP - que pueden incluir cualquier signo o síntoma neurológico de nueva aparición, o el empeoramiento de los ya existentes -, dado que pueden ser similares a los de una recaída de la esclerosis múltiple.

Si se sospecha una LEMP, se debe suspender la administración de OCREVUS®. Se considerará la evaluación de la LEMP, que incluye la resonancia magnética nuclear (RMN), preferiblemente con contraste (en comparación con la RMN previa al tratamiento), la realización de análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para confirmar la presencia de ADN del virus JC y evaluaciones neurológicas repetidas.

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

Reactivación de la hepatitis B

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

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

Neutropenia tardía

Se han notificado casos de neutropenia tardía. Aunque algunos casos fueron de Grado 3 ó 4, la mayoría de los casos fueron de Grado 1 ó 2. Los casos de neutropenia tardía se han notificado al menos cuatro semanas después de la última perfusión de OCREVUS®. Se recomienda medir los neutrófilos en sangre en pacientes que presenten signos y síntomas de infección

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®. Los pacientes deben seguir un cribado de cáncer de mama estándar según las guías locales.

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

Los pacientes en un estado inmunocomprometido grave no deben ser tratados hasta que se resuelva esta condición.

En otros trastornos autoinmunes, el uso concomitante de OCREVUS® con medicamentos inmunosupresores (p. ej., corticosteroides crónicos, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad [FAME] biológicos y no biológicos, micofenolato mofetilo, 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.

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

Vacunaciones

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos o atenuados después del tratamiento con OCREVUS®; no se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos o atenuados durante el tratamiento ni hasta constatar la repleción de los linfocitos B.

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

En un estudio aleatorizado, sin enmascaramiento, los pacientes con EMR tratados con OCREVUS® mostraron una capacidad de producir respuestas humorales, aunque reducidas, frente a las vacunas de toxoide tetánico, polisacárido neumocócico 23-valente, neoantígeno de hemocianina de lapa

californiana (*Megathura crenulata*) y gripe estacional. Se mantiene la recomendación de vacunar a los pacientes en tratamiento con OCREVUS® con las vacunas de la gripe estacional que son inactivadas.

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

Exposición intrauterina al ocrelizumab y vacunación de neonatos y lactantes con el empleo de vacunas vivas o vivas-atenuadas

Dada la posible depleción de linfocitos B en los neonatos y los lactantes de madres que han estado expuestas a OCREVUS® durante el embarazo, se recomienda retrasar la administración de las vacunas vivas o vivas-atenuadas hasta que se hayan recuperado las cifras de linfocitos B; en consecuencia, se recomienda determinar el recuento de linfocitos B positivos para CD19 en los neonatos y los lactantes antes de la vacunación.

Se recomienda seguir el programa de vacunación local para todas las vacunas distintas de las vivas o vivas-atenuadas y considerar la posible conveniencia de determinar los títulos de la respuesta inducida por la vacuna con objeto de verificar si el paciente es capaz de producir una respuesta inmunitaria protectora, ya que es posible que la eficacia de la vacunación disminuya.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver *Precauciones*.

Efectos indeseables:

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

La tabla 1 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de OCREVUS® en ensayos clínicos. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron las RRI y las infecciones respiratorias. La seguridad y la fecha de vacunación deben acordarse con el médico del niño.

Formas recidivantes de la esclerosis múltiple

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

Esclerosis múltiple primaria progresiva

Las reacciones adversas descritas en este apartado se identificaron basándose en datos de un estudio comparativo con placebo (WA25046), que se realizó para evaluar la eficacia y la seguridad de OCREVUS® en adultos con EMPP. Se administró a los pacientes OCREVUS® en dosis de 600 mg

(n = 486) o placebo (n = 239) cada 6 meses (la dosis se administró en 2 infusiones de 300 mg, con 2 semanas de diferencia, durante todo el estudio).

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

Tabla 1. RAMs notificados con OCREVUS® (en EMR o EMPP)

Sistema de Clasificación de Órganos del sistema MedDRA	Muy frecuente	Frecuente	Desconocidas
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 tardía
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacciones relacionadas con la infusión		

¹Los 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”.

²Observados en el periodo 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 en pacientes con EMR y EMPP, los síntomas asociados a las RRI fueron, entre otros, los siguientes: prurito, exantema, urticaria, eritema, sofocos, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareos, irritación de garganta, dolor bucofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, náuseas y taquicardia. En los ensayos clínicos comparativos no se produjeron RRI mortales. Además, los síntomas de RRP en el entorno poscomercialización incluyeron anafilaxia

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

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

Infusión alternativa más breve de las dosis posteriores

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

Infeción

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.

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

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

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

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

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

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

Alteraciones analíticas

Inmunoglobulinas

El tratamiento con OCREVUS® redujo las inmunoglobulinas totales durante el periodo comparativo de los estudios; dicha disminución se debió principalmente a la reducción de las IgM, sin que hubiera una asociación aparente con las infecciones graves.

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

tratamiento, la proporción de pacientes tratados con OCREVUS® con valores de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en la semana 96 fue del 1,5 %, 2,4 % y 16,5 %, respectivamente.

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

Los datos agrupados de los estudios clínicos fundamentales de OCREVUS® (EMR y EMPP) y sus prolongaciones sin enmascaramiento (hasta aproximadamente 7 años de exposición) han mostrado una asociación aparente entre la disminución de las concentraciones de inmunoglobulinas y las infecciones graves, que fue más clara en el caso de la IgG (0,5% de los pacientes tuvieron una infección grave durante un período en que las concentraciones de IgG estaban por debajo del LIN). El tipo, la gravedad, la latencia, la duración y el desenlace de las infecciones graves observadas durante los episodios en que la concentración de inmunoglobulinas estaba por debajo del LIN estaba en consonancia con las infecciones graves globales observadas en pacientes tratados con OCREVUS®.

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 periodo 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 1500 células/mm³) y de grado 2 (entre 1.000 y 1.500 células/mm³).

Un paciente con neutropenia de grado 3 (entre 500 y 1000 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®.

Otras

Un paciente, que recibió 2000 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.

Posología y modo de administración:

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

Premedicación para las reacciones relacionadas con la infusión

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 ver “Reacciones relacionadas con la infusión”):

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

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

Administración de OCREVUS®

OCREVUS® se administra en infusión IV a través de una vía exclusiva, bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado con acceso al soporte médico apropiado para tratar reacciones graves, como las RRI graves. Las infusiones de OCREVUS® no deben administrarse en inyección IV bolo rápida. Se utilizará solución de cloruro de sodio al 0,9 % hasta alcanzar una concentración final de aproximadamente 1,2 mg/mL. Cuando una infusión IV no pueda completarse el mismo día, el líquido restante en la bolsa de infusión debe desecharse.

Se debe observar al paciente durante al menos 1 hora después de finalizar la infusión.

Dosis inicial

OCREVUS® se administra mediante infusión IV en dosis de 600 mg cada 6 meses.

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

Dosis posteriores

Las dosis posteriores de OCREVUS® se administran en una infusión IV única de 600 mg cada 6 meses (v. tabla 2).

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

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

Tabla 2. Dosis y pauta posológica de OCREVUS®

		Cantidad de OCREVUS® que debe administrarse*	Instrucciones para la infusión
Dosis inicial (600 mg) dividida en 2 infusiones	Infusión 1	300 mg en 250 mL	<ul style="list-style-type: none"> • Se inicia la infusión a una velocidad de 30 mL/h. • Luego puede aumentarse la velocidad a razón de 30 mL/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 180 mL/h. • Cada infusión debe tener una duración de aproximadamente 2,5 h.
	Infusión 2 (2 semanas después)	300 mg en 250 mL	
Dosis posteriores** (600 mg) <u>Infusión única</u> 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"> • Se inicia la infusión a una velocidad de 40 mL/h. • Luego puede aumentarse la velocidad a razón de 40 mL/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 200 mL/h. • Cada infusión debe tener una duración de aproximadamente 3,5 h.
	ó Opción 2 Infusión de aproximadamente 2 horas de duración	600 mg en 500 mL	

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

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

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una infusión prevista de OCREVUS®, se administrará cuanto antes, sin esperar hasta la siguiente dosis prevista. El intervalo de tratamiento de OCREVUS® debe mantenerse entre las dosis.

Ajustes de la infusión durante el tratamiento

No se recomienda reducir la dosis de OCREVUS®.

En caso de RRI durante cualquier infusión, véanse los ajustes siguientes.

Reacciones relacionadas con la infusión potencialmente mortales

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

Reacciones graves relacionadas con la infusión

Si el paciente sufre una reacción grave relacionada con la infusión o un complejo de sofocos, fiebre y dolor de garganta, se interrumpirá de inmediato la infusión y se administrará tratamiento sintomático. La infusión se reanudará únicamente cuando se hayan resuelto todos los síntomas. Al reanudar la infusión, la velocidad inicial debe ser la mitad de la velocidad de infusión que se estaba utilizando cuando comenzó la reacción. No es necesario realizar un ajuste de la infusión en las infusiones posteriores, a menos que el paciente experimente una RRI.

Reacciones relacionadas con la infusión de leves a moderadas

Si el paciente sufre una reacción relacionada con la infusión de leve a moderada (por ejemplo, cefalea), la velocidad de infusión debe reducirse a la mitad de la velocidad que se estaba utilizando al comenzar el evento. Esta velocidad reducida debe mantenerse durante 30 minutos como mínimo. Si se tolera, la velocidad de infusión puede aumentarse después conforme a la pauta de infusión inicial del paciente. No es necesario realizar un ajuste de la infusión en las infusiones posteriores, a menos que el paciente experimente una RRI.

Poblaciones especiales

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 (ver las secciones 5.1 y 5.2). 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.

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 (p.ej. rotura en péptidos y aminoácidos), por lo que no se prevé que sea necesario realizar un cambio de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

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.

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.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

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

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®.

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® ver "Tratamiento de pacientes en un estado inmunocomprometido grave".

Uso en 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® (ver a continuación y las secciones Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas).

Embarazo

OCREVUS® es un anticuerpo monoclonal humanizado, del subtipo de la inmunoglobulina G1, y es sabido que las inmunoglobulinas atraviesan 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 (ver sección Precauciones).

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.

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 ignora si el ocrelizumab se excreta en la leche materna humana, o si tiene algún efecto en el lactante o en la producción de leche. En estudios en animales se ha demostrado que el ocrelizumab se excreta en la leche materna. Dado que la IgG humana se excreta en la leche materna, y puesto que no se conoce el potencial de absorción del ocrelizumab que pueda provocar una depleción de los linfocitos B en el lactante, se aconsejará a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento con OCREVUS®.

Fertilidad

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

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

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

Sobredosis:

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 2000 mg, administrada como dos infusiones intravenosas de 1000 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.

No existen antídotos específicos en caso de sobredosis; se debe interrumpir de inmediato la infusión y observar al paciente para detectar posibles RRI.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L04AA36.

Grupo farmacoterapéutico: L - Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L04 - inmunosupresores, L04A - inmunosupresores, L04AA – inmunosupresores selectivos.

Mecanismo de acción

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

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

No se conocen completamente los mecanismos precisos mediante los cuales el ocrelizumab ejerce sus efectos terapéuticos clínicos en la esclerosis múltiple, pero se supone que implican la inmunomodulación a través de la reducción del número y de la función de los linfocitos B que expresan el CD20. Después de unirse a la superficie celular, el ocrelizumab provoca una depleción de

los linfocitos B que expresan el CD20 a través de la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, la citotoxicidad dependiente del complemento y la apoptosis. La capacidad de reconstitución de los linfocitos B y la inmunidad humoral preexistente se conservan. Además, la inmunidad innata y el número total de linfocitos T no se ven afectados.

Efectos farmacodinámicos

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

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

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

Ensayos clínicos / Eficacia

Formas recidivantes de la esclerosis múltiple

La eficacia y la seguridad de OCREVUS® se evaluaron en dos ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento (doble ciego) y doble simulación, comparativos con tratamiento activo (WA21092 y WA21093), con idéntico diseño, realizados en pacientes con formas recidivantes de la esclerosis múltiple (según los criterios de McDonald de 2010) y con evidencia de enfermedad activa (definida por características clínicas o de imagen) en los dos años anteriores. En la tabla 3 se presenta un resumen del diseño de los estudios y las características iniciales de las poblaciones respectivas.

Tabla . 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 mcg S.C. (IFN)			
Características basales	OCREVUS® 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	OCREVUS® 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (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 naive 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.

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

Los principales resultados clínicos y de las RMN relativos a la eficacia se presentan en la tabla 4 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 mcg de interferón beta-1a.

Tabla 4. 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 mcg (n=411)	OCREVUS® 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Variables clínicas				
Tasa anualizada de recaídas (ARR) (variable principal)	0,156	0,292	0,155	0,290
Reducción relativa	46% (p<0,0001)		47% (p<0,0001)	
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas ³	9,8% OCREVUS® frente a 15,2% IFN 40% (p=0,0006) ⁷			
Reducción del riesgo (análisis combinado ¹)	43% (p=0,0139) ⁷		37% (p=0,0169) ⁷	
Reducción del riesgo (estudios individuales ²)				
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas ³	7,6% OCREVUS® frente a 12,0% IFN 40% (p=0,0025) ⁷			
Reducción del riesgo (análisis combinado ¹)	43% (p=0,0278) ⁷		37% (p=0,0370) ⁷	
Reducción del riesgo (estudios individuales ²)				
Proporción de pacientes con mejora de la discapacidad confirmada a las 12 semanas como mínimo ⁴	20,7% OCREVUS® frente a 15,6% IFN			
Aumento relativo (análisis combinado ¹)	33% (p=0,0194)			

Aumento relativo (estudios individuales ²)	61% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
Proporción de pacientes sin recaídas a	(p<0,0001)		(p<0,0001)	
Proporción de pacientes sin evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA) ⁵	48%	29%	48%	25%
Aumento relativo ²	64% (p<0,0001)		89% (p<0,0001)	
Variables de RM				
Número medio de lesiones en T1 captantes de Gd por RM	0,016	0,286	0,021	0,416
Reducción relativa	94% (p<0,0001)		95% (p<0,0001)	
Número medio de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o aumentadas por RM	0,323	1,413	0,325	1,904
Reducción relativa	77% (p<0,0001)		83% (p<0,0001)	
Cambio porcentual en el volumen cerebral desde la semana 24 hasta la semana 96	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Reducción relativa en la pérdida de volumen cerebral	22,8% (p=0,0042) ⁶		14,9% (p=0,0900)	

Datos de los estudios 1 y 2 combinados prospectivamente.

² Valor *p* no confirmatorio; el análisis no formaba parte de la jerarquía de análisis pre-especificada.

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

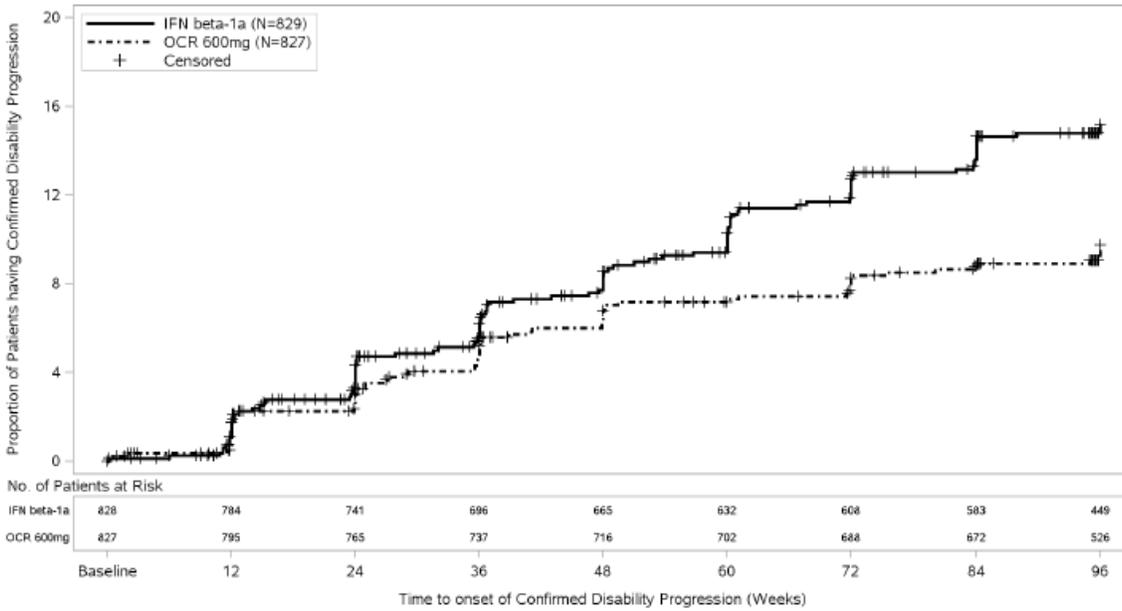
⁴ Se definió como una disminución $\geq 1,0$ punto respecto al inicio del estudio en la puntuación en la escala del estado de discapacidad ampliada (EDSS) en los pacientes con una puntuación inicial ≥ 2 y $\leq 5,5$, o $\geq 0,5$ cuando la puntuación inicial es $> 5,5$. No se incluyó en el análisis a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

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

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

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

Pooled: WA21092 and WA21093



Pooled: WA21092 and WA21093	Combinados: WA21092 y WA21093
Proportion of Patients having Confirmed Disability Progression	Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada
IFN beta-1a (N=829)	IFN β-1a (N = 829)
OCR 600 mg (N=827)	OCR 600 mg (N = 827)
+ Censored	+ Datos sometidos a censura estadística
No. of Patients at Risk	N.º de pacientes en riesgo
IFN beta-1a	IFN β-1a
OCR 600 mg	OCR 600 mg
Baseline	Inicio del estudio
Time to onset of Confirmed Disability Progression (Weeks)	Tiempo transcurrido hasta el inicio de la progresión de la discapacidad confirmada (semanas)

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.

Esclerosis múltiple 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, p.ej., 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, (p.ej. 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 5.

Las características demográficas y las características de la enfermedad al inicio del estudio estaban adecuadamente 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.

Los pacientes tratados con OCREVUS® (grupo A) recibieron una dosis de 600 mg cada 6 meses (en 2 infusiones IV de 300 mg, administradas con 2 semanas de diferencia). Los pacientes del grupo B recibieron el placebo. Durante el estudio de fase III en pacientes con EMPP, los pacientes recibieron la dosis de 600 mg en 2 infusiones de 300 mg, administradas con 2 semanas de diferencia durante todo el periodo de tratamiento. Las infusiones de 600 mg en los pacientes con EMR y las 2 infusiones de 300 mg en los pacientes con EMPP mostraron perfiles farmacocinéticos-farmacodinámicos (FC-FD) congruentes. Los perfiles de RRI por infusión también fueron similares, independientemente de si la dosis de 600 mg se administró en una sola infusión de 600 mg o en 2 infusiones de 300 mg con 2 semanas de diferencia (v. 2.6 y 3.2), pero debido a que el número global de infusiones fue mayor con la pauta de 2 infusiones de 300 mg, el número total de RRI es mayor. En consecuencia, después de la dosis 1, se recomienda administrar OCREVUS® en una infusión única de 600 mg (v. tabla 1) para reducir el número total de infusiones (con exposición concomitante a metilprednisolona administrada como profilaxis) y de RRI.

Tabla 5. Diseño del estudio y características 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 principales resultados clínicos y de las RMN se presentan en la tabla 6 y la figura 2.

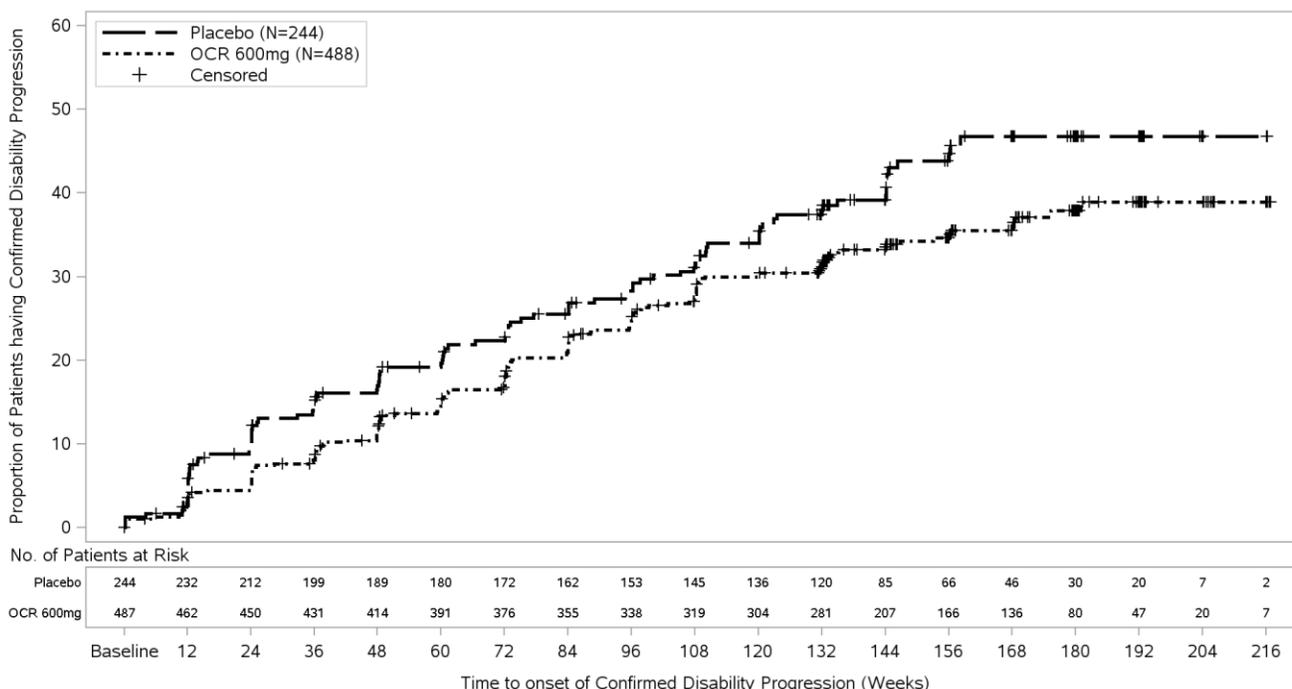
Tabla 6. Variables principales clínicas y de RM del estudio WA25046 (EMPP)

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

Variables de RM		
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	-0,902	-1,093
Reducción relativa en la tasa de pérdida de volumen cerebral	17,5 % (p=0,0206)	

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

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 periodo de tratamiento doble ciego (WA25046 población ITT)*



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

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

Un análisis de subgrupos pre-especificado 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 brazos 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

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

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

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 (13-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. Ver las secciones 4.4 y 4.5.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La farmacocinética de OCREVUS® en los estudios en pacientes con esclerosis múltiple se describió adecuadamente mediante un modelo bicompartimental con aclaramiento dependiente del tiempo, y con parámetros F_c típicos de un anticuerpo monoclonal del tipo de la IgG1. La exposición global (área bajo la curva de las concentraciones respecto al tiempo [ABC] durante los intervalos de administración de 24 semanas) fue idéntica en los estudios de pacientes con EMPP que recibieron 2 infusiones de 300 mg y de pacientes con EMR tratados con 1 infusión de 600 mg, tal como se esperaba al ser idéntica la dosis administrada. El ABC_t después de la cuarta dosis de 600 mg de OCREVUS® fue de 3510 $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{día}$, y la media de la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) fue de 212 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en los pacientes con EMR (infusión de 600 mg) y de 141 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en los pacientes con EMPP (infusiones de 300 mg). La semivida terminal fue de 26 días.

Absorción

OCREVUS® se administra mediante infusión IV. No se han realizado estudios con otras vías de administración.

Distribución

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

Metabolismo

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

Eliminación

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Población geriátrica

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética del ocrelizumab en pacientes ≥ 55 años.

Insuficiencia renal

No se ha realizado algún estudio farmacocinético formal. En los ensayos clínicos se incluyó a pacientes con insuficiencia renal leve, sin que se observaran cambios en la farmacocinética del ocrelizumab en dichos pacientes. No se dispone de información de la FC en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

Insuficiencia hepática

No se ha realizado algún estudio farmacocinético formal. En los ensayos clínicos se incluyó a pacientes con insuficiencia hepática leve, sin que se observaran cambios en la farmacocinética del ocrelizumab en dichos pacientes. . No se dispone de información de la FC en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Datos No clínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

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

Genotoxicidad

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

Trastornos de la fertilidad

Los datos no clínicos no evidencian ningún peligro especial para el ser humano de acuerdo con los resultados de los estudios de la fertilidad masculina y femenina realizados en el macaco.

Toxicidad en la función reproductora

Se desconoce si OCREVUS® puede provocar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar a la fertilidad. En un estudio del desarrollo embrionario fetal realizado en el macaco, no se hallaron indicios de toxicidad materna, teratogenicidad o embriotoxicidad después de administrar OCREVUS® en dosis de 75/100 mg/kg (dosis de carga/dosis del estudio). Dado que las IgG atraviesan la barrera placentaria, el ocrelizumab causa depleción de los linfocitos B en fetos de macacos cangrejeros tratados.

En un estudio del desarrollo prenatal y posnatal en el macaco cangrejero, la administración de OCREVUS® (dosis de carga/dosis del estudio de 15/20 mg/kg y 75/100 mg/kg, que corresponden a dosis humanas equivalentes aproximadamente a 3000 mg [unas 5 veces superiores a la dosis clínica] y de 15 000 mg [aproximadamente 25 veces la dosis clínica], respectivamente) se asoció a glomerulopatía (7/24 animales), formación de folículos linfáticos en la médula ósea (9/24 animales) e inflamación linfoplasmocítica en el riñón (2/24 animales). El peso testicular de los neonatos disminuyó significativamente en el grupo de la dosis de 75/100 mg/kg en comparación con los animales de referencia. Se registraron dos casos de animales moribundos en el estudio (2/24), uno atribuido a debilidad a causa del nacimiento prematuro, asociada a una infección oportunista, y el otro a una meningoencefalitis infecciosa que afectaba al cerebelo de la cría de una hembra con infección activa (mastitis). Es posible que la depleción de los linfocitos B influyera en el curso de ambas infecciones neonatales. Se observó que las crías recién nacidas de hembras expuestas a OCREVUS® presentaban una depleción de las poblaciones de linfocitos B en el periodo posnatal. Se detectaron concentraciones mensurables de ocrelizumab (aproximadamente un 0,2 % de las concentraciones séricas mínimas en el estado de equilibrio) durante el periodo de lactancia (v. 2.5.3 *Lactancia*).

Otros

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

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

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

No agitar el bulbo. El producto no contiene conservantes y es para un solo uso exclusivamente.

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

Se debe utilizar una aguja y una jeringa estériles para preparar la solución para infusión diluida.

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

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

Antes de iniciar la infusión IV, se debe dejar el contenido de la bolsa de infusión a temperatura ambiente, para evitar una reacción a la infusión debido a la administración de la solución a una temperatura baja.

Incompatibilidades

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

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

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

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

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

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

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

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2022-05-07.