

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 activo2. ROCHE DAGNOSTICS GMBH, Mannheim, Alemania. Formulación, llenado y etiquetado.3. 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:	
OCREVUS®	300 mg
Acetato de sodio trihidrato	
Ácido acético glacial	
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.

Indicaciones terapéuticas:

OCREVUS® está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen.
- Pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) temprana, en referencia a la duración de la enfermedad y al nivel de discapacidad, y que presenten actividad inflamatoria en las pruebas de imagen

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.

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, deben registrarse con claridad el nombre y el número de lote del producto administrado, en el expediente del paciente.

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

Se asocia OCREVUS® con RRI, las cuales pueden ser congruentes con la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos.

Los síntomas de RRI pueden ocurrir durante cualquier infusión, pero se han notificado con mayor frecuencia durante la primera infusión. Las RRI pueden ocurrir dentro de las 24 horas posteriores a la infusión. Estas reacciones pueden presentarse como prurito, erupción cutánea, urticaria, eritema, irritación de garganta, dolor orofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, enrojecimiento, hipotensión, pirexia, fatiga, cansancio, 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 episodios graves como las RRI graves, reacciones de hipersensibilidad y/o reacciones anafilácticas.
- Hipotensión: durante las infusiones de OCREVUS® se puede presentar hipotensión como síntoma de RRI. Por lo tanto, se debe considerar la suspensión de los tratamientos antihipertensivos en las 12 horas previas, y durante cada infusión con OCREVUS®. No se ha estudiado en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (clases II y IV de la New York Heart Association).
- 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:
 - interrumpir la infusión de forma inmediata y permanente.
 - administrar tratamiento sintomático.
 - 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 deben 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 el modo de administración”.

Reacciones de hipersensibilidad

También se puede producir una reacción de hipersensibilidad (reacción alérgica aguda al medicamento) como 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 OCREVUS® 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, hipogammaglobulinemia) 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 OCREVUS®.

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

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

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

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

Reactivación de Hepatitis B

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

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

Neutropenia tardía

Se han notificado casos de neutropenia tardía. Aunque algunos casos fueron de grado 3 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 OCREVUS®, 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 melanómico 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 e 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 OCREVUS® en EM, la administración de corticosteroides para el tratamiento de la recaída no se asoció con un mayor riesgo de infección grave.

Al iniciar OCREVUS® después de un tratamiento inmunosupresor o al iniciar un tratamiento inmunosupresor después de OCREVUS®, se debe tener en cuenta la posibilidad de que se produzcan efectos farmacodinámicos solapados. Se debe tener precaución al prescribir OCREVUS® y tener en cuenta la farmacodinámica de otros tratamientos para la EM modificadores de la enfermedad.

Vacunas.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas vivas o vivas atenuadas después del tratamiento con OCREVUS® y no se recomienda la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas durante el tratamiento y hasta que se produzca la reposición de linfocitos B (en ensayos clínicos, la mediana del tiempo de la reposición de linfocitos B fue de 72 semanas). Ver sección "Propiedades farmacodinámicas".

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

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

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

Exposición a OCREVUS® en el útero y vacunación de neonatos y lactantes con vacunas vivas o vivas atenuadas

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

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

La seguridad y la fecha de vacunación deben acordarse con el médico del niño.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Sodio

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

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RAMs) más importantes y notificadas con mayor frecuencia fueron reacciones relacionadas con la infusión (RRI) (34,3%, 40,1% en EMR y EMPP, respectivamente) e

infecciones (58,5%, 72,2% en EMR y EMPP, respectivamente)

La tabla 1 resume las reacciones adversas a medicamentos, observadas en ensayos clínicos y las notificaciones espontáneas. Las RAM se enumeran a continuación de acuerdo con la clasificación por órgano y sistemas (SOC) de MedDRA y por categoría de frecuencia.

Las frecuencias se definen como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raro ($< 1/10000$) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro del Sistema de Clasificación de Órganos, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Tabla 1. **Reacciones adversas**

Clasificación por Órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuente	Frecuente	Desconocida
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 de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia	Neutropenia de inicio tardío ²
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, catarro	
Exploraciones complementarias	Disminución de inmunoglobulina M en sangre	Disminución de inmunoglobulina G en sangre	

Clasificación por Órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuente	Frecuente	Desconocida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacciones relacionadas con la infusión ¹		

¹Ver descripción de las reacciones adversas seleccionadas.

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 de EMR y EMPP, los síntomas asociados con las RRI incluyeron, entre otras: prurito, erupción cutánea, urticaria, eritema, rubor, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareo, irritación de garganta, dolor orofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, náuseas y taquicardia. En los ensayos controlados no hubo RRI mortales. Además, los síntomas de RRI en el entorno postcomercialización incluyeron anafilaxia.

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

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

Alternativa de infusión de menor duración en dosis posteriores

En un estudio (MA30143, Subestudio de Infusión más corta) diseñado para caracterizar el perfil de seguridad de las infusiones de OCREVUS® más cortas (2 horas) en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente, la incidencia, la intensidad y los tipos de síntomas de RRI fueron equivalentes a los que se observan con infusiones administradas en 3,5 horas (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"). El número total de intervenciones necesarias fue bajo en ambos grupos de infusión, sin embargo, se necesitaron más intervenciones (reducción de la velocidad de infusión o interrupciones temporales) para manejar las RRI en el grupo de infusión más corta (2 horas) en comparación con el grupo de infusión en 3,5 horas (8,7 % versus 4,8 %, respectivamente).

Infección

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

Infección de las vías respiratorias

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

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

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

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

Herpes

En los ensayos clínicos con control activo (EMR), las infecciones por herpes se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con OCREVUS® que en los pacientes tratados con interferón beta-1a, incluyendo la infección por herpes zóster (2,1 % frente al 1,0 %), herpes simplex (0,7 % frente al

0,1 %), herpes oral (3,0 % frente al 2,2 %), herpes genital (0,1 % frente al 0 %) y herpes virus (0,1 % frente al 0 %). Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas en intensidad y los pacientes se recuperaron con tratamientos estándar. No se notificó algún caso de herpes diseminado.

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

Anomalías analíticas

Inmunoglobulinas

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

Linfocitos

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

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

Se observó un incremento en la tasa de infecciones graves durante episodios con un descenso confirmado en el recuento de linfocitos totales en pacientes tratados con OCREVUS®. 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 presentó 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® presentó 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® presentó 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 OCREVUS® 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

Premedicación para reacciones relacionadas con la infusión RRI.

Se deben administrar las siguientes dos pre-medicaciones 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”):

- 100 mg de metilprednisolona intravenosa (o equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de cada infusión de OCREVUS®.
- antihistamínico aproximadamente 30 - 60 minutos antes de cada infusión.

Adicionalmente, se puede considerar el uso de premedicación con un antipirético (p. ej. paracetamol) aproximadamente 30 - 60 minutos antes de cada infusión.

Dosis inicial

La dosis inicial de 600 mg se administra en dos infusiones intravenosas separadas; primero una infusión de 300 mg seguida de una segunda infusión de 300 mg dos semanas más tarde (tabla 2).

Dosis posteriores

A partir de entonces, las siguientes dosis de OCREVUS® se administran en dosis únicas de 600 mg en infusión intravenosa, cada 6 meses (tabla 2). La dosis subsiguiente de 600 mg debe administrarse 6 meses después de la primera infusión de la dosis inicial. Se debe mantener un intervalo mínimo de 5 meses entre cada dosis de OCREVUS®.

Ajustes de la infusión en caso de RRI

RRI potencialmente mortales

Si durante la infusión hay signos de una RRI potencialmente mortal o incapacitante, como por ejemplo hipersensibilidad aguda o síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, se debe finalizar la infusión

inmediatamente y administrar al paciente el tratamiento adecuado. Se debe suspender OCREVUS® permanentemente en esos pacientes.

RRI graves

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

RRI de leves a moderadas

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

Modificaciones de la dosis durante el tratamiento

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

Retraso u olvido de dosis

Si se olvida administrar una infusión de OCREVUS®, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se debe esperar a la siguiente dosis que esté planificada. Se debe mantener el intervalo de tratamiento de 6 meses (con un mínimo de 5 meses) entre cada dosis de OCREVUS® (ver tabla 2).

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. Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos en marcha siguen en tratamiento con dosis de 600 mg de OCREVUS® 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.

Forma de administración

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

Tabla 2. Dosis y pauta posológica. Calendario de OCREVUS®

		Cantidad de OCREVUS® para ser administrada	Instrucciones para la infusión
Dosis inicial (600 mg) dividida en dos infusiones	Infusión 1	300 mg en 250 mL	<ul style="list-style-type: none">• Iniciar la infusión a una velocidad de 30 mL/hora durante 30 minutos.• Cada 30 minutos se puede aumentar la velocidad en 30 mL/hora, hasta un máximo de 180 mL/hora.• Cada infusión debe administrarse en 2,5 horas aproximadamente.
	Infusión 2 (2 semanas más tarde)	300 mg en 250 mL	

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

Las soluciones de OCREVUS® para infusión intravenosa se preparan mediante dilución del medicamento en una bolsa de infusión que contiene cloruro sódico al 0,9 %, hasta alcanzar una concentración final de aproximadamente 1,2 mg/mL.

Se debe vigilar a los pacientes durante la infusión y durante al menos una hora tras finalizar la misma.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

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

Vacunas

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas 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 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.

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®.

Embarazo

Existen pocos datos sobre el uso de OCREVUS® en mujeres embarazadas. OCREVUS® es una inmunoglobulina G (IgG). Se sabe que las IgG atraviesan la barrera placentaria. 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 OCREVUS® y se desconoce la duración potencial de la depleción de células B en neonatos y lactantes.

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 embrionofetal) no indican efectos teratogénos. Sin embargo, 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 desconoce si OCREVUS® o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de OCREVUS® en la leche. No se puede excluir el riesgo en los neonatos y lactantes. Se debe indicar a las mujeres que interrumpan la lactancia 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 cynomolgus.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

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

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 existe un antídoto específico en caso de sobredosis; se debe interrumpir la infusión inmediatamente y observar al paciente para detectar RRI (ver sección "Precauciones").

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L04AG08.

Grupo farmacoterapéutico: L- agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L04- inmunosupresores, L04A- inmunosupresores, L04AG- anticuerpo monoclonal.

Mecanismo de acción

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

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

Los mecanismos exactos a través de los cuales OCREVUS® ejerce sus efectos clínicos terapéuticos en la EM no se han esclarecido completamente, pero se cree que está implicado en la inmunomodulación a través de la reducción del número y de la función de los linfocitos B que expresan CD20. Tras la unión a la superficie celular, OCREVUS® reduce de forma selectiva los linfocitos B que

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

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

Ensayos clínicos / Eficacia

Eficacia clínica y seguridad

Formas recurrentes de Esclerosis Múltiple (EMR)

La eficacia y la seguridad de OCREVUS® se evaluaron en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, con doble simulación y controlados con comparador activo (WA21092 y WA21093), con diseño idéntico, en pacientes con formas recurrentes de EM (de acuerdo con los criterios de McDonald de 2010) y con evidencia de enfermedad activa (definida por características clínicas o de imagen) en los dos años anteriores. El diseño del estudio y las características iniciales de la población del estudio se resumen en la tabla 3.

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

Tabla 3. 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 ningún tratamiento modificador de la enfermedad (TME) en los 2 años anteriores a la aleatorización.

Los resultados principales de eficacia clínicos y de RM 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			
Reducción del riesgo (análisis combinado ¹)	40 % (p = 0,0006) ⁷		37 % (p = 0,0169) ⁷	
Reducción del riesgo (estudios individuales ²)	43 % (p = 0,0139) ⁷		37 % (p = 0,0169) ⁷	

Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas ³ Reducción del riesgo (análisis combinado ¹) Reducción del riesgo (estudios individuales ²)	7,6 % OCREVUS® frente a 12,0 % IFN			
	40 % (p = 0,0025) ⁷		37 % (p = 0,0370) ⁷	
Proporción de pacientes con mejora de la discapacidad confirmada a las 12 semanas como mínimo ⁴ Aumento relativo (análisis combinado ¹) Aumento relativo (estudios individuales ²)	20,7 % OCREVUS® frente a 15,6 % IFN			
	33 % (p = 0,0194)		14 % (p = 0,4019)	
Proporción de pacientes sin recaídas a las 96 semanas ²	80,4 %	66,7 %	78,9 %	64,3 %
	(p < 0,0001)		(p < 0,0001)	
Proporción de pacientes sin evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA) ⁵ Aumento relativo ²	48 %	29 %	48 %	25 %
	64 % (p < 0,0001)		89 % (p < 0,0001)	
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)	

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

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

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

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

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

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

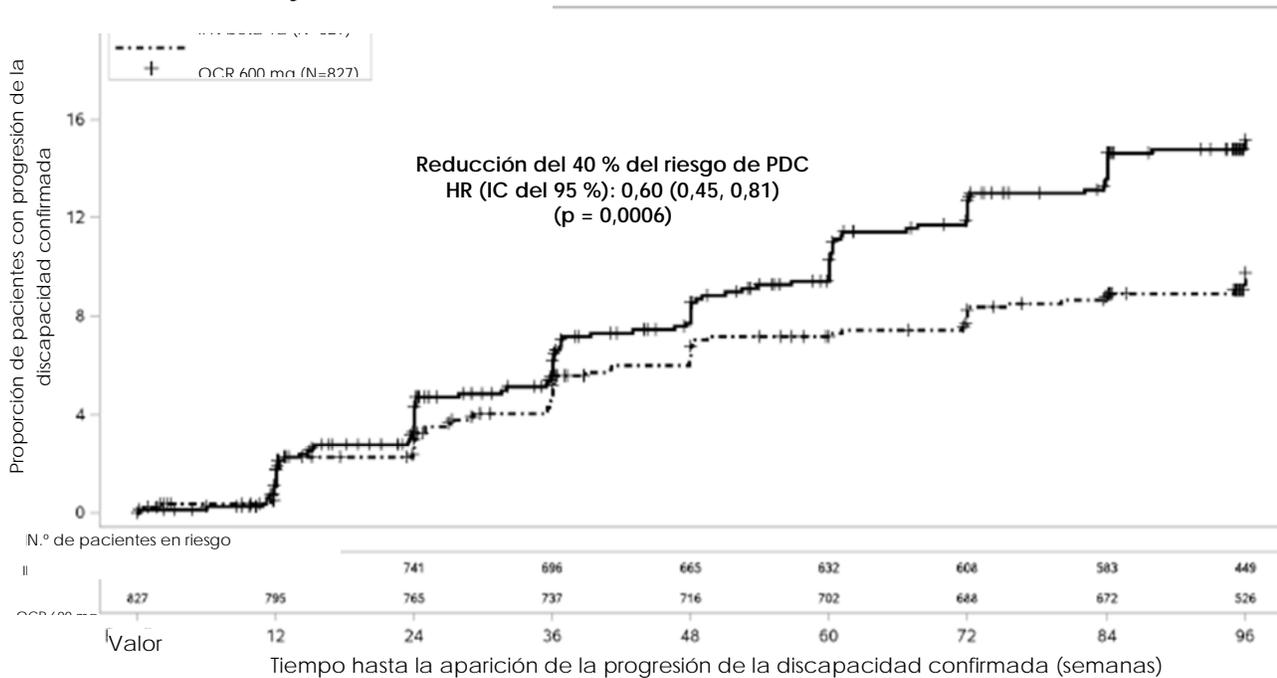
⁷ Prueba de rangos logarítmicos.

⁸Recaídas confirmadas (acompañadas de un cambio clínicamente significativo en EDSS).

Figura 1. Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta la progresión de la discapacidad confirmada mantenida durante al menos 12 semanas, en la que el acontecimiento inicial de empeoramiento

neurológico se produce durante el periodo de tratamiento doble ciego (población ITT combinada en los estudios WA21092 y WA21093)*

Combinada; WA21092 y WA21093



*Análisis combinado pre-especificado de WA21092 y WA21093

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

Los resultados de los análisis combinados pre-especificados 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 (EMPP)

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

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

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 (un mínimo de 120 semanas y 253 acontecimientos confirmados de progresión de la discapacidad) (Mediana del tiempo de seguimiento: OCREVUS® 3,0 años, Placebo 2,8 años)

Antecedentes de la enfermedad en la selección	Edad entre 18 y 55 años, EDSS de entre 3,0 y 6,5	
Grupos de tratamiento	Grupo A: OCREVUS® 600 mg Grupo B: Placebo, con aleatorización 2:1	
Características basales	OCREVUS® 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
Edad media (años)	44,7	44,4
Rango de edad (años) en la inclusión	20 - 56	18 - 56
Distribución de sexo (% hombres/% mujeres)	51,4/48,6	49,2/50,8
Media/Mediana de la duración de la enfermedad desde el diagnóstico de EMPP (años)	2,9/1,6	2,8/1,3
EDSS media	4,7	4,7

Los resultados principales de eficacia clínicos y de RM se presentan en la tabla 6 y la figura 2.

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

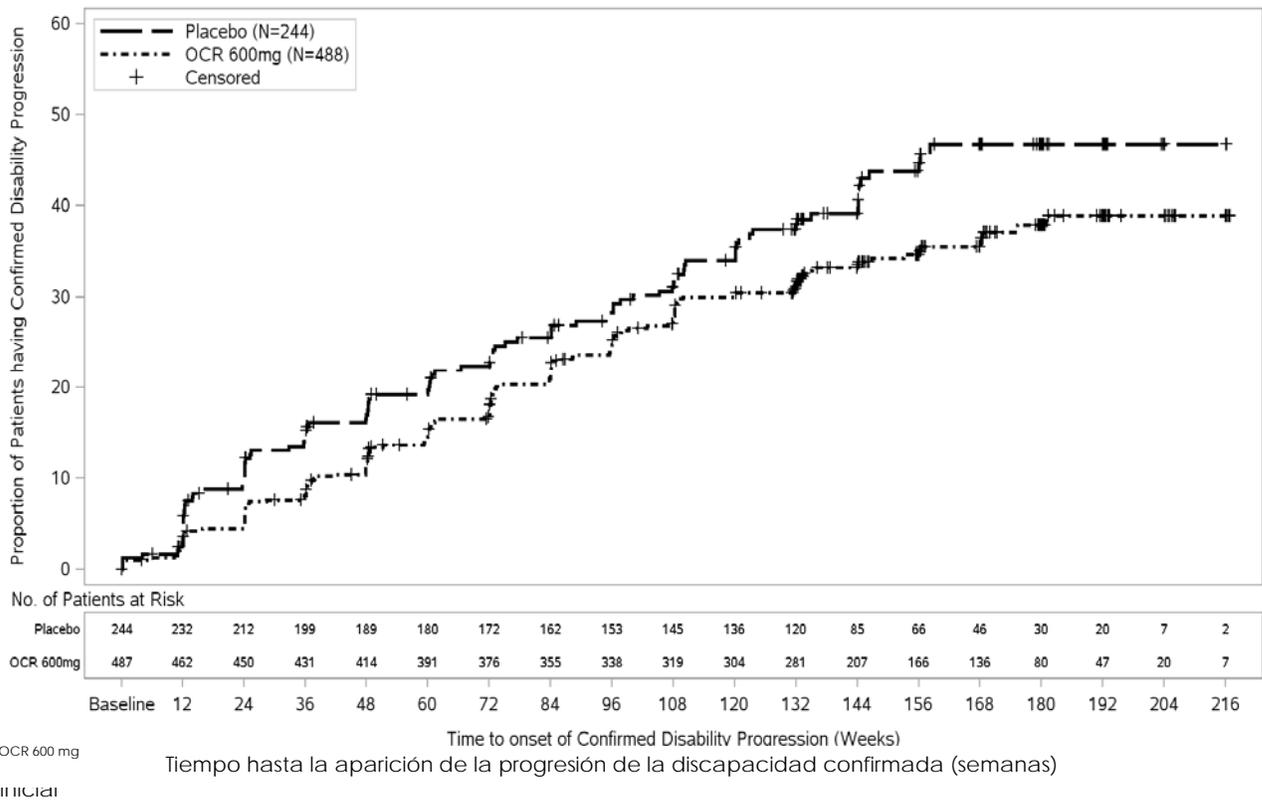
Tabla 6. Variables principales clínicas y de RM del estudio WA25046 (EMPP)

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

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)*



*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 dilatación 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 razón 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 580 pacientes. La proporción de pacientes con RRI que ocurrieron durante la infusión o dentro de las 24 horas siguientes fue de 24,6 % en el grupo de la infusión más corta comparado con el 23,1 % en el grupo de la infusión convencional. La diferencia entre los grupos estratificados fue similar. En general, en todas las dosis aleatorizadas, la mayoría de las RRI fueron de leves a moderadas y solo dos RRI fueron de intensidad severa, una RRI en cada grupo. No hubo RRI con riesgo para la vida, mortales o graves.

Inmunogenicidad

Los pacientes de los ensayos de EM (WA21092, WA21093 y WA25046) fueron analizados en múltiples puntos temporales (al inicio y cada 6 meses después del tratamiento durante todo el ensayo) para detectar la presencia de anticuerpos antifármaco (AAF). De los 1311 pacientes tratados con OCREVUS®, 12 (~ 1 %) dieron positivo para AAF producidos durante el tratamiento, de los cuales 2 pacientes dieron positivo para anticuerpos neutralizantes. El impacto de los AAF surgidos durante el tratamiento sobre la seguridad y la eficacia no puede evaluarse debido a la baja incidencia de AAF asociados con OCREVUS®.

Inmunización

En un estudio aleatorizado, abierto, en pacientes con EMR (N = 102), el porcentaje de pacientes con una respuesta positiva a la vacuna del tétanos transcurridas 8 semanas desde la vacunación fue del 23,9 % en el grupo con OCREVUS® 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 OCREVUS® 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 OCREVUS® 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 OCREVUS® y en el grupo control, respectivamente.

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

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

La exposición total (AUC a lo largo del intervalo de administración de 24 semanas) fue idéntica en la pauta de 2 infusiones de 300 mg de los estudios de EMPP y en la pauta de 1 infusión de 600 mg de los estudios de EMR, tal como se esperaba ya que se administró una dosis idéntica. El área bajo la curva (AUC_T) después de la 4ª dosis de 600 mg de OCREVUS® fue de 3.510 µg/mL·día, y la concentración máxima (C_{máx}) media fue de 212 µg/mL en la EMR (infusión de 600 mg) y de 141 µg/mL en la EMPP (infusiones de 300 mg).

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Edad avanzada

No se han realizado estudios de FC de OCREVUS® en pacientes ≥ 55 años debido a la limitada experiencia clínica.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Datos no clínicos sobre seguridad

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

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

Hubo cinco casos de neonatos moribundos, uno atribuido a debilidad debida a nacimiento prematuro acompañado de infección oportunista bacteriana, otro debido a una meningoencefalitis infecciosa que afectaba al cerebelo del neonato cuya madre presentaba una infección bacteriana activa (mastitis) y tres con evidencia de ictericia y daño hepático, con sospecha de etiología viral, posiblemente un poliomavirus. La evolución de estas cinco infecciones confirmadas o sospechosas podría haberse visto afectada por la depleción de linfocitos B. Se observó que las crías de madres expuestas a OCREVUS® presentaban poblaciones reducidas de linfocitos B durante la fase postnatal. Se detectaron niveles medibles de OCREVUS® en la leche materna (aproximadamente 0,2 % de los niveles séricos mínimos en situación de equilibrio) durante el periodo de lactancia.

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

Instrucciones de dilución

OCREVUS® debe ser preparado por un profesional sanitario mediante técnicas asépticas. No agitar el bulbo.

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

El medicamento está destinado únicamente para un solo uso.

No utilizar la solución si presenta cambio de coloración o si contiene alguna partícula extraña.

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

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

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

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.

Periodo de validez

Solución diluida para infusión intravenosa

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

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

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

Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2°C – 8°C).

No congelar.

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz. Para las condiciones

de conservación tras la dilución del medicamento.

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

Eliminación de medicamentos no utilizados/caducados

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.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2024-07-29