

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 un 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. Producto terminado3. F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD, Kaiseraugst, Suiza Acondicionador secundario
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.

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.

Se debe observar a los pacientes tratados con OCREVUS® durante al menos 1 hora después de finalizar la infusión, para detectar cualquier signo o síntoma de una RRI. Los médicos deben advertir a los pacientes de que las RRI pueden producirse en un plazo de 24 horas desde la infusión.

También pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (reacciones alérgicas agudas al fármaco). Las RRI pueden ser clínicamente indistinguibles de las reacciones de hipersensibilidad agudas (mediadas por IgE) de tipo 1.

Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión. Ajustes de la infusión durante el tratamiento:

Si el paciente sufre síntomas pulmonares graves (por ejemplo: broncoespasmo, crisis asmática), se interrumpirá la infusión inmediata y permanentemente. Después de administrar tratamiento sintomático, se debe vigilar al paciente hasta que se hayan resuelto los síntomas pulmonares, ya que se puede producir un empeoramiento después de la mejoría inicial de los síntomas clínicos.

Durante las infusiones de OCREVUS® puede producirse hipotensión arterial como síntoma de una reacción relacionada con la infusión. En consecuencia, se planteará la suspensión de la medicación antihipertensiva en las 12 horas anteriores a la infusión y durante cada infusión de OCREVUS®. No se ha estudiado a pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (clases III y IV de la escala de la New York Heart Association).

Reacciones de hipersensibilidad

No se han notificado reacciones de hipersensibilidad con OCREVUS® en los ensayos clínicos comparativos.

Desde el punto de vista de los síntomas, puede ser difícil distinguir las reacciones de hipersensibilidad de las RRI. Durante cualquier infusión puede producirse una reacción de

hipersensibilidad, aunque generalmente no se presentan en la primera. En infusiones posteriores, si aparecen síntomas más graves que los anteriores o surgen nuevos síntomas graves, se debe considerar cuanto antes una posible reacción de hipersensibilidad. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad durante una infusión, se detendrá la infusión inmediata y permanentemente.

Los pacientes con hipersensibilidad conocida al ocrelizumab mediada por IgE no deben ser tratados.

Infecciones

En pacientes con una infección activa, se debe retrasar la administración de OCREVUS® hasta que se haya resuelto la infección.

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, politerapia 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.

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

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.

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. Resumen de las reacciones adversas asociadas a OCREVUS® (en pacientes con EMR o EMPP) con una incidencia $\geq 2\%$ y superior que la registrada con el fármaco de comparación¹

Reacción adversa (MedDRA)	EMR WA21092 y WA21093 combinados		EMPP WA25046 ²		Categoría de frecuencia (OCREVUS®)
	OCREVUS® n = 825	Interferón β -1a n = 826	OCREVUS® n = 486	Placebo n = 239	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					
Reacciones relacionadas con la infusión ³	283 (34,3 %)	82 (9,9 %)	195 (40,1 %)	61 (25,5 %)	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones					
Infección respiratoria de vías altas	125 (15,2 %)	88 (10,7 %)	59 (12,1 %)	14 (5,9 %)	Muy frecuente
Rinofaringitis	123 (14,9 %)	84 (10,2 %)	117 (24,1 %)	67 (28,0 %)	Muy frecuente
Sinusitis	46 (5,6 %)	45 (5,4 %)	19 (3,9 %)	7 (2,9 %)	Frecuente
Bronquitis	42 (5,1 %)	29 (3,5 %)	31 (6,4 %)	15 (6,3 %)	Frecuente
Gripe	38 (4,6 %)	39 (4,7 %)	57 (11,7 %)	20 (8,4 %)	Muy frecuente
Gastroenteritis	25 (3,0 %)	19 (2,3 %)	22 (4,5 %)	12 (5,0 %)	Frecuente
Herpes bucal	25 (3,0 %)	18 (2,2 %)	13 (2,7 %)	2 (0,8 %)	Frecuente
Infección respiratoria	19 (2,3 %)	17 (2,1 %)	13 (2,7 %)	2 (0,8 %)	Frecuente
Infección vírica	18 (2,2 %)	23 (2,8 %)	15 (3,1 %)	4 (1,7 %)	Frecuente
Herpes zóster	17 (2,1 %)	8 (1,0 %)	8 (1,6 %)	4 (1,7 %)	Frecuente
Conjuntivitis	9 (1,1 %)	5 (0,6 %)	10 (2,1 %)	1 (0,4 %)	Frecuente
Celulitis	7 (0,8 %)	5 (0,6 %)	11 (2,3 %)	1 (0,4 %)	Frecuente

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos	25 (3,0 %)	12 (1,5 %)	34 (7,0 %)	8 (3,3 %)	Frecuente
Catarro	0	0	10 (2,1 %)	2 (0,8 %)	Frecuente

¹ Interferón β -1a, 44 μ g s.c. o placebo.

² Los pacientes con EMPP fueron aleatorizados en una proporción 2:1 (OCREVUS®: placebo).

³ Los síntomas notificados como RRI en un plazo de 24 horas desde la infusión se describen como "reacciones relacionadas con la infusión".

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 bucofaringeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, náuseas y taquicardia. En los ensayos clínicos comparativos no se produjeron RRI mortales.

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.

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.

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).

Infeción

No se observó un aumento de las infecciones graves asociado al tratamiento con OCREVUS® (en los pacientes con EMR la tasa de infecciones graves fue inferior que con el interferón β -1a, y en los pacientes con EMPP la tasa fue similar a la del placebo).

En los ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR) y comparativos con placebo (EMPP), las infecciones respiratorias y las infecciones herpéticas (ambas predominantemente de leves a moderadas) se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de tratamiento con OCREVUS®.

Infecciones respiratorias

La proporción de infecciones respiratorias fue mayor en los pacientes tratados con OCREVUS® que en los que recibieron interferón y placebo. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones respiratorias de vías altas (incluida la rinofaringitis) y bronquitis.

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 comparativo con tratamiento activo (EMR), se observó una cifra baja de neutrófilos en el 14,7 % de los pacientes tratados con OCREVUS[®], en comparación con el 40,9 % de los pacientes tratados con interferón β-1a. En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), la proporción de pacientes que presentaban una cifra de neutrófilos baja fue ligeramente mayor con OCREVUS[®] (12,9 %) que con el placebo (10,0 %).

La mayoría de los casos de disminución de los neutrófilos fueron pasajeros (sólo se observó en una ocasión en un paciente dado, tratado con OCREVUS[®]) y, en cuanto a la intensidad, fueron de grado 1 ó 2.

En general, cerca del 1 % de los pacientes del grupo de OCREVUS[®] tenían una neutropenia de grado 3 ó 4, que no se asoció temporalmente con alguna infección.

Posología y modo de administración:

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

Premedicación para las 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 boloo rápida. Se utilizará solución de cloruro de sodio al 0,9 % como vehículo de la

infusión. 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) Infusión única una vez cada 6 meses	Opción 1 Infusión de aproximadamente 3,5 horas de duración	600 mg en 500 mL	<ul style="list-style-type: none"> 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.

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.

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.

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo

OCREVUS® es un anticuerpo monoclonal humanizado, del subtipo de la inmunoglobulina G1, y es sabido que las inmunoglobulinas atraviesan la barrera placentaria.

Se evitará usar OCREVUS® durante el embarazo, a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto.

Aunque no hay datos adecuados y bien controlados de estudios en embarazadas, se han notificado casos de depleción transitoria de los linfocitos B y linfocitopenia en lactantes cuyas madres estuvieron expuestas a otros anticuerpos anti-CD20 durante el embarazo.

Debe considerarse la posible conveniencia de posponer la vacunación con vacunas vivas o vivas-atenuadas en los neonatos y lactantes tras la exposición materna a OCREVUS® durante el embarazo. No se han estudiado en ensayos clínicos las cifras de linfocitos B en neonatos y lactantes tras la exposición materna a OCREVUS® durante el embarazo y no se conoce la posible duración de la depleción de los linfocitos B en los neonatos y lactantes (ver Advertencias especiales y precauciones de uso).

Parto: No se ha establecido que el uso de OCREVUS® durante el parto sea seguro.

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®.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

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

Sobredosis:

La experiencia en ensayos clínicos con dosis superiores a la dosis i.v aprobada de OCREVUS® es limitada. La mayor dosis probada hasta la fecha en pacientes con esclerosis múltiple es de 2000 mg, administrada en 2 infusiones IV de 1000 mg con 2 semanas de diferencia (estudio de fase II de búsqueda de dosis en pacientes con esclerosis múltiple recidivante-remitente). Las reacciones adversas eran congruentes con el perfil de seguridad de OCREVUS® observado en los estudios clínicos fundamentales.

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: L04AA.

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, con idéntico diseño, realizados en pacientes con formas recidivantes de la esclerosis múltiple (según los criterios de McDonald de 2010). En la tabla 3 se presenta un resumen del diseño de los estudios y las características iniciales de las poblaciones respectivas.

Tabla 3 Diseño y características demográficas de las poblaciones de los estudios

	Estudio 1		Estudio 2	
Nombre del estudio	WA21092 (OPERA I) (n = 821)		WA21093 (OPERA II) (n = 835)	
Diseño de los estudios				
Población de los estudios	Pacientes con formas recidivantes de la esclerosis múltiple			
Antecedentes de la enfermedad en la preselección	Al menos dos recidivas en los dos años previos o una recidiva en el año anterior; puntuación en la escala del estado de discapacidad ampliada (EDSS) de 0-5,5, ambos inclusive.			
Duración del estudio	2 años (96 semanas)			
Grupos de tratamiento	Grupo A: Ocrevus, 600 mg Grupo B: interferón β-1a (Rebif®), 44 µg s.c. (IFN)			
Características al inicio del estudio	Ocrevus 600 mg (n = 410)	IFN 44 µg (n = 411)	Ocrevus 600 mg (n = 417)	IFN 44 µg (n = 418)
Media de la edad (años)	37,1	36,9	37,2	37,4

Distribución por sexo (% varones/% mujeres)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Duración (media/mediana) de la enfermedad desde el inicio de los síntomas de esclerosis múltiple (años)	6,74/4,88	6,25/4,62	6,72/5,16	6,68/5,07
Duración (media/mediana) de la enfermedad desde el diagnóstico (años)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Media del número de recidivas en el último año	1,31	1,33	1,32	1,34
Media del número de lesiones potenciadas en T1 con gadolinio	1,69	1,87	1,82	1,95
Media del número de lesiones en T2	51,04	51,06	49,26	51,01

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.

Tabla 4 Principales variables de valoración de la evolución clínica y los resultados de las RMN de los estudios WA21092 y WA21093

Variables de valoración	Estudio 1: WA21092 (OPERA I)		Estudio 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrevus 600 mg (n = 410)	IFN 44 μ g (n = 411)	Ocrevus 600 mg (n = 417)	IFN 44 μ g (n = 418)
Variables de valoración clínicas				
Tasa de recidiva anualizada (variable de valoración principal)	0,156	0,292	0,155	0,290
Reducción relativa	46 % (p<0,0001)		47 % (p<0,0001)	

Proporción de pacientes con PDC - 12 semanas ³ Reducción del riesgo (análisis combinado) ¹	9,8 % con Ocrevus y 15,2 % con IFN			
	40 % ($p = 0,0006$)			
Reducción del riesgo (estudios individuales) ²	43 % ($p = 0,0139$)		37 % ($p = 0,0169$)	
Proporción de pacientes con PDC - 24 semanas ³ Reducción del riesgo (análisis combinado) ¹	7,6 % con Ocrevus y 12,0 % con IFN			
	40 % ($p = 0,0025$)			
Reducción del riesgo (estudios individuales) ²	43 % ($p = 0,0278$)		37 % ($p = 0,0370$)	
Proporción de pacientes con mejoría de la discapacidad confirmada mantenida durante al menos 12 semanas ⁴ (datos combinados) Aumento relativo (análisis combinado) ¹ Aumento relativo (estudios individuales) ²	20,7 % con Ocrevus y 15,6 % con IFN			
	33 % ($p = 0,0194$)			
	61 % ($p = 0,0106$)		14 % ($p = 0,4019$)	
Media del cambio respecto a los valores iniciales en la puntuación en la escala funcional compuesta para la esclerosis Diferencia	0,213	0,174	0,276	0,169
	0,039 ($p = 0,3261$)		0,107 ($p = 0,0040$)	
Proporción de pacientes sin indicios de actividad de la enfermedad ⁵ Aumento relativo ²	48 %	29 %	48 %	25 %
	64 % ($p < 0,0001$)		89 % ($p < 0,0001$)	
Variables de valoración de los resultados de las RMN				
Media del número de lesiones potenciadas en T1 con gadolinio por RMN Reducción relativa	0,016	0,286	0,021	0,416
	94 % ($p < 0,0001$)		95 % ($p < 0,0001$)	
Media del número de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o de mayor tamaño por RMN Reducción relativa	0,323	1,413	0,325	1,904
	77 % ($p < 0,0001$)		83 % ($p < 0,0001$)	
Media del número de nuevas lesiones hipointensas en T1 (agujeros negros)	0,420	0,982	0,449	1,255

Reducción relativa	57 % ($p < 0,0001$)		64 % ($p < 0,0001$)	
Cambio porcentual del volumen encefálico de la semana 24 a la 96	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Reducción relativa de la pérdida de volumen encefálico	22,8 % ($p = 0,0042$) ⁶		14,9 % ($p = 0,0900$)	
Calidad de vida				
Media del cambio respecto a los valores iniciales en el componente de la salud física del cuestionario SF-36	0,036	-0,657	0,326	-0,833
Diferencia	0,693 ($p = 0,2193$)		1,159 ($p = 0,0404$) ⁶	

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.

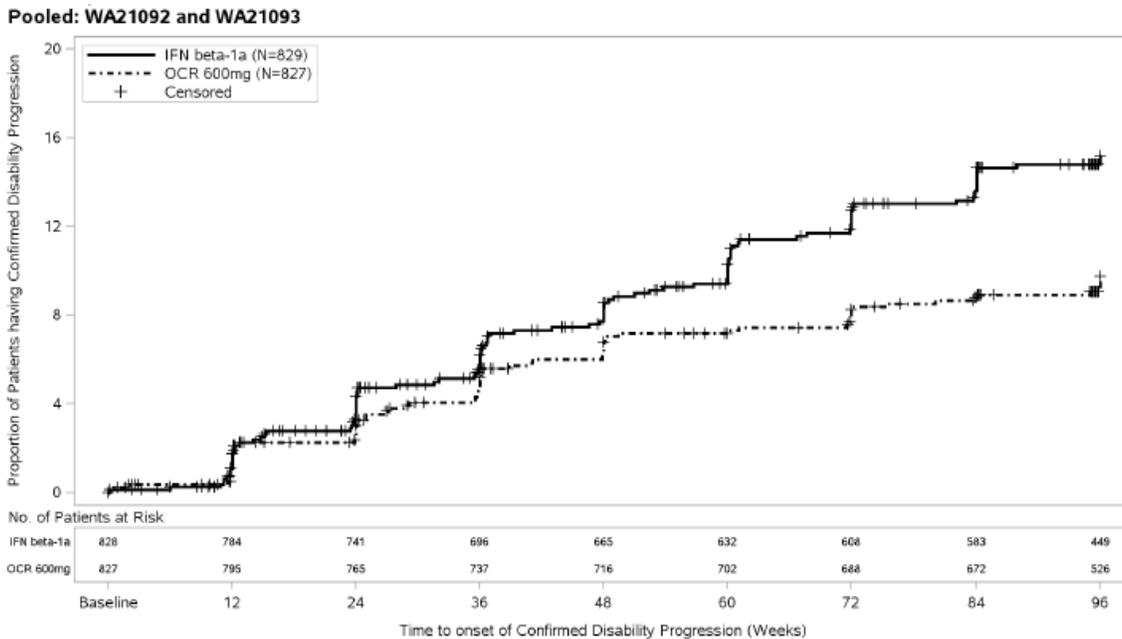
³ Se definió como un aumento $\geq 1,0$ punto respecto al inicio del estudio en la puntuación en la escala del estado de discapacidad ampliada (EDSS) en los pacientes con una puntuación inicial $\leq 5,5$, o $\geq 0,5$ cuando la puntuación inicial es $> 5,5$; estimaciones de Kaplan-Meier en la semana 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 recidivas 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	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 pre-especificados del tiempo transcurrido hasta la PDC sostenida durante al menos 12 semanas (reducción del riesgo del 40 % con Ocrevus en comparación con el interferón β -1a, $p = 0,0006$) fue muy congruente con los resultados mantenidos durante al menos 24 semanas (reducción del riesgo del 40 % con Ocrevus en comparación con el interferón β -1a, $p = 0,0025$).

Subestudio de una infusión más breve

Se evaluó la seguridad de la infusión más breve (2 horas) de OCREVUS en un subestudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, con enmascaramiento doble, comparativo, con grupos paralelos, del estudio MA30143 («Ensemble») en pacientes con EMRR que no habían recibido anteriormente ningún otro tratamiento modificador de la esclerosis múltiple. La primera dosis de OCREVUS se administró en dos infusiones de 300 mg (600 mg en total) con 14 días de intervalo entre ambas. Desde la segunda dosis o dosis posteriores (dosis 2-6), se asignó aleatoriamente a los pacientes, en una proporción 1:1, al grupo de la infusión convencional, en el que se infundió OCREVUS durante aproximadamente 3,5 horas cada 24 semanas, o al grupo de la infusión más breve, en el que se infundió OCREVUS durante cerca de 2 horas cada 24 semanas. La aleatorización se estratificó en función de la región y de la dosis a la que fueron asignados aleatoriamente los pacientes por primera vez.

El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes con RRI que tuvieron lugar durante la primera infusión de OCREVUS asignada aleatoriamente o en un plazo máximo de 24 horas desde dicha infusión. El análisis principal se llevó a cabo cuando se aleatorizó a 580 pacientes. La proporción de pacientes con RRI que tuvieron lugar durante la primera infusión asignada aleatoriamente o en un plazo máximo de 24 horas desde dicha infusión fue del 24,6 % en el grupo de la infusión más breve, en comparación con el 23,1 % en el grupo de la infusión convencional. La diferencia entre grupos estratificada fue similar. En general, con todas las dosis asignadas aleatoriamente, la mayoría de las RRI fueron leves o moderadas; solo dos RRI fueron graves en cuanto a la intensidad (una en cada grupo). No se registró ninguna RRI potencialmente mortal, mortal o grave.

Esclerosis múltiple primaria progresiva

La eficacia y la seguridad de Ocrevus se evaluaron también en un ensayo clínico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo que se realizó en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva (estudio WA25046). En la tabla 5 se presenta un resumen del diseño del estudio y las características iniciales de la población.

Las características demográficas y las características de la enfermedad al inicio del estudio 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 (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 iniciales en el estudio WA25046

Nombre del estudio	Estudio WA25046 ORATORIO (n = 732)	
Diseño del estudio		
Población del estudio	Pacientes con la forma primaria progresiva de la esclerosis múltiple	
Duración del estudio	Condicionada por los eventos (<i>mínimo 120 semanas y 253 eventos de PDC</i>) <i>Mediana del periodo de seguimiento: Ocrevus, 3,0 años; placebo, 2,8 años</i>	
Edad y antecedentes de la enfermedad en la preselección	Edad: 18-55 años, EDSS: 3,0-6,5	
Grupos de tratamiento	Grupo A: Ocrevus, 600 mg Grupo B: Placebo, con aleatorización en una proporción 2:1	
Características al inicio del estudio	Ocrevus 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
Media de la edad (años)	44,7	44,4
Distribución por sexo (% varones/% mujeres)	51,4/48,6	49,2/50,8
Duración (media/mediana) de la enfermedad desde el inicio de los síntomas de esclerosis múltiple (años)	6,7/6,0	6,1/5,5
Duración (media/mediana) de la enfermedad desde el diagnóstico de EMPP (años)	2,9/1,6	2,8/1,3
Media de la puntuación en la escala del estado de discapacidad ampliada (EDSS)	4,7	4,7

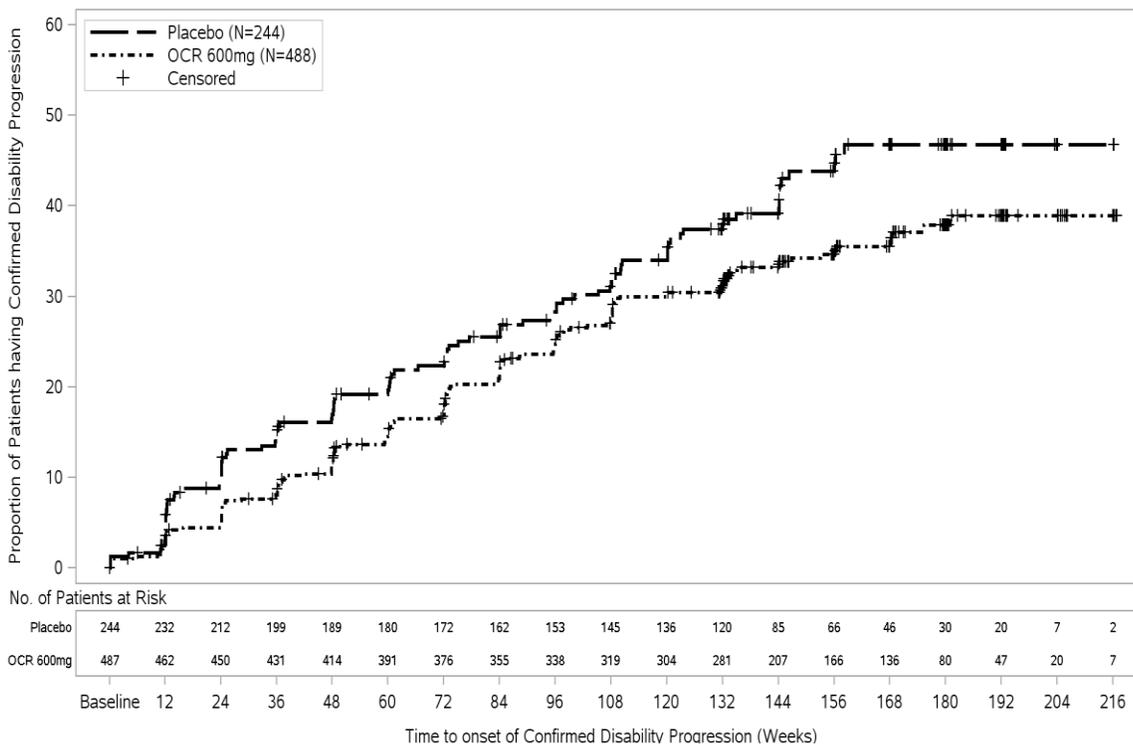
Los principales resultados clínicos y de las RMN se presentan en la tabla 6 y la figura 2.

Tabla 6 Principales variables de valoración de la evolución clínica y los resultados de las RMN del estudio WA25046 (EMPP)

	Estudio 3	
	WA25046 (Oratorio)	
Variables de valoración	Ocrevus 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
Variables de valoración clínicas		
Variable principal de valoración de la eficacia	30,2 %	34,0 %
Proporción de pacientes con PDC - 12 semanas ¹ (variable de valoración principal) Reducción del riesgo	24 % (p = 0,0321)	
Proporción de pacientes con PDC - 24 semanas ¹	28,3 %	32,7 %
Reducción del riesgo	25 % (p = 0,0365)	
Cambio porcentual en la prueba de marcha de los 25 pies (test de marcha de los 25 pies (7,625 m; <i>Timed 25-footWalk Test</i> [T25FW]) desde el inicio del estudio hasta la semana 120	38,9	55,1
Reducción relativa de la tasa de progresión en el tiempo de marcha	29,4 % (p = 0,0404)	
Variables de valoración de las RMN		
Cambio porcentual en el volumen de las lesiones hiperintensas en T2 desde el inicio del estudio hasta la semana 120	-3,4	7,4
	(p < 0,0001)	
Cambio porcentual del volumen encefálico de la semana 24 a la 120	-0,902	-1,093
Reducción relativa de la tasa de pérdida de volumen encefálico	17,5 % (p = 0,0206)	
Calidad de vida		
Media del cambio respecto a los valores iniciales en el componente de la salud física del cuestionario SF-36	-0,731	-1,108
Diferencia	0,377 (p = 0,6034)	

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 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)*



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)

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.

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 ($C_{\text{máx}}$) 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 ≥ 65 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.

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.

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 embriofetal 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. 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.

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: 2020-08-21.