

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):	1. LONZA MANUFACTURING, LLC., Estados Unidos de América Ingrediente farmacéutico activo 2. ROCHE DIAGNOSTICS 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: Ocrelizumab 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. No agitar.

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 (ver sección *Propiedades farmacodinámicas*).

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

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.
- Infección activa presente (ver sección *advertencias especiales y precauciones de uso*).
- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave (ver sección *advertencias especiales y precauciones de uso*).
- Neoplasias malignas activas conocidas (ver sección *advertencias especiales y precauciones de uso*).

Precauciones:

Ver advertencias especiales y precauciones de uso.

Advertencias especiales y precauciones de uso:*Trazabilidad*

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

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

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

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

*Antes de la infusión**Manejo de reacciones graves*

Se debe disponer de los recursos necesarios para el manejo de reacciones graves como las RRI graves, reacciones de hipersensibilidad y/o reacciones anafilácticas.

Hipotensión

Durante las infusiones de Ocrevus, se puede presentar hipotensión, como síntoma de RRI. Por lo tanto, se debe considerar la suspensión de los tratamientos antihipertensivos en las 12 horas previas, y durante cada infusión de Ocrevus. No se ha estudiado en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (clases III y IV de la New York Heart Association).

Premedicación

Los pacientes deben recibir premedicación para reducir la frecuencia y la gravedad de las RRI (ver sección *Posología y modo de administración*).

Durante la infusión

Se deben tomar las siguientes medidas en aquellos pacientes que experimenten síntomas respiratorios graves, tales como broncoespasmo o exacerbación del asma:

- se debe interrumpir la infusión de forma inmediata y permanente;
- se debe administrar tratamiento sintomático;
- se debe monitorizar al paciente hasta que los síntomas respiratorios se hayan resuelto, ya que la mejora inicial de los síntomas clínicos podría estar seguida de un deterioro.

La hipersensibilidad puede ser clínicamente indistinguible de una RRI de acuerdo a los síntomas. Si se sospecha que durante la infusión se produce una reacción de hipersensibilidad, la infusión debe interrumpirse de forma inmediata y permanente (ver a continuación "Reacciones de hipersensibilidad").

Después de la infusión

- Se debe vigilar a los pacientes 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 ajustes de la infusión en casos de RRI consulte la sección *Posología y forma de administración*.

Reacciones de hipersensibilidad

También se puede producir una reacción de hipersensibilidad (reacción alérgica aguda al medicamento). 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 administración, aunque es habitual que no ocurra durante la primera administración. Si en administraciones posteriores se presentan síntomas graves nuevos, o más graves que los experimentados

previamente, se debe considerar que se trate de una posible reacción de hipersensibilidad. No se debe tratar a los pacientes con hipersensibilidad conocida a ocrelizumab mediada por IgE o a cualquier otro excipiente (ver sección *Contraindicaciones*).

Infecciones

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

Se recomienda verificar el estado inmunitario del paciente antes de la administración de la dosis, ya que los pacientes en un estado inmunocomprometido grave (p.ej. con linfopenia, neutropenia, hipogamaglobulinemia) no deben ser tratados (ver las secciones *Contraindicaciones* y *Efectos indeseables*).

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

En EMPP, los pacientes con problemas de deglución tienen un mayor riesgo de neumonía por aspiración. El tratamiento con ocrelizumab 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)

La infección por el virus John Cunningham (VJC) como causa de LMP en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 incluyendo ocrelizumab se ha observado muy raramente, y en la mayoría asociada a factores de riesgo (población de pacientes con, por ejemplo, linfopenia, edad avanzada, terapia múltiple con inmunosupresores).

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 ocrelizumab. Se debe considerar realizar una evaluación que incluya un control por resonancia magnética (RM), preferiblemente con contraste (comparada con la RM previa al tratamiento), pruebas confirmatorias de presencia de ácido desoxirribonucleico (ADN) del VJC 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, 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 ocrelizumab (ver sección *Contraindicaciones*). 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, al menos 4 semanas después de la última infusión de ocrelizumab (ver sección *Efectos indeseables*). Aunque algunos casos fueron de Grado 3 o 4, la mayoría de los casos fueron de Grado 1 o 2. Se recomienda medir los neutrófilos en sangre en pacientes que presenten signos y síntomas de infección.

Neoplasias malignas

En la fase controlada de los ensayos clínicos pivotaes se ha observado un incremento en el número de casos de neoplasias malignas (incluyendo cánceres de mama) en ensayos clínicos en pacientes tratados con ocrelizumab, comparado con los grupos control. La incidencia se encontraba dentro del índice de referencia previsible para una población con EM. Tras aproximadamente 10 años de tratamiento continuo con ocrelizumab durante la fase controlada y la fase de extensión abierta (OLE, por sus siglas en inglés) de los ensayos clínicos pivotaes, la incidencia de neoplasias malignas se mantuvo dentro de la tasa esperada para la población con EM. Los pacientes con una neoplasia maligna activa conocida no deben recibir tratamiento con ocrelizumab (ver sección *Contraindicaciones*). 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 deben seguir un cribado de cáncer de mama estándar según las guías locales.

Tratamiento de pacientes en un estado inmunocomprometido grave

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

En otros trastornos autoinmunes, el uso concomitante de ocrelizumab con medicamentos inmunosupresores (p. ej., corticosteroides crónicos, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad [FAME] biológicos y no biológicos, micofenolato mofetilo, ciclofosfamida, azatioprina) produjo un aumento de las infecciones graves, incluidas las infecciones oportunistas. Las infecciones incluyeron, entre otras, neumonía atípica y neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía por varicela, tuberculosis, histoplasmosis. En casos raros, algunas de estas infecciones fueron mortales. Un análisis exploratorio

identificó los siguientes factores asociados con el riesgo de padecer infecciones graves: dosis de ocrelizumab 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 ocrelizumab, excepto los corticosteroides para el tratamiento sintomático de las recaídas. El conocimiento es limitado en cuanto a si el uso concomitante de esteroides para el tratamiento sintomático de recaídas se asocia con un mayor riesgo de infecciones en la práctica clínica. En los estudios pivotaes de ocrelizumab en EM, la administración de corticosteroides para el tratamiento de la recaída no se asoció con un mayor riesgo de infección grave.

Al iniciar ocrelizumab después de un tratamiento inmunosupresor o al iniciar un tratamiento inmunosupresor después de ocrelizumab, se debe tener en cuenta la posibilidad de que se produzcan efectos farmacodinámicos solapados (ver sección *Propiedades farmacodinámicas*). Se debe tener precaución al prescribir ocrelizumab 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 ocrelizumab 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 (ver las secciones *Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción* y *Propiedades farmacodinámicas*).

Se recomienda vacunar a los pacientes en tratamiento con ocrelizumab 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 ocrelizumab. Los pacientes que requieran vacunación deben completar su inmunización al menos 6 semanas antes de iniciar el tratamiento.

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

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

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

La seguridad y la fecha de vacunación debe acordarse con el médico del niño (ver sección *Uso en embarazo y lactancia*).

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente 'exento de sodio'.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

En la fase controlada de los ensayos clínicos pivotaes, 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) Para más información ver la sección *Advertencias especiales y precauciones de uso*.

Tabla de reacciones adversas.

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas a medicamentos, observadas en la fase controlada de los 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 ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raro ($< 1/10\ 000$) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de la Clasificación por Órganos y Sistemas, 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	
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.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la infusión

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

En los ensayos clínicos con control activo (EMR), la RRI fue el acontecimiento adverso más frecuente en el grupo de pacientes tratados con ocrelizumab, 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 ocrelizumab 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 el grupo de pacientes tratados con ocrelizumab, 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 ocrelizumab experimentaron RRI leves y moderadas, respectivamente, y el 1,4 % experimentó RRI graves. No hubo RRI potencialmente mortales (ver sección *Precauciones*).

Durante la fase controlada y la fase OLE de los ensayos clínicos en EMR y EMPP, los pacientes recibieron aproximadamente 20 dosis de ocrelizumab. La incidencia de RRI disminuyó a <4 % en la Dosis 4 de la fase OLE en los pacientes con EMR y a <5 % en la Dosis 5 de la fase OLE en los pacientes con EMPP. Con las dosis posteriores administradas durante la fase OLE, la incidencia de RRI se mantuvo baja. La mayoría de las RRI fueron leves durante la fase OLE.

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 ocrelizumab 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 que fueron necesarias fue bajo en ambos grupos de infusión, sin embargo, se necesitaron más intervenciones (reducción de la velocidad de infusión o interrupciones temporales) para manejar las RRI en el grupo de infusión más corta (2 horas) en comparación con el grupo de infusión en 3,5 horas (8,7 % versus 4,8 %, respectivamente).

Infección

En los estudios con control activo en la EMR, se produjeron infecciones en el 58,5 % de los pacientes que recibían ocrelizumab frente al 52,5 % que recibían interferón beta 1a. Se produjeron infecciones graves en el 1,3 % de los pacientes que recibían ocrelizumab 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 ocrelizumab frente al 69,9 % de los pacientes que recibían placebo. Se produjeron infecciones graves en el 6,2 % de los pacientes que recibían ocrelizumab frente al 6,7 % de los pacientes que recibían placebo.

Todos los pacientes de los estudios de EMR y EMPP cambiaron a ocrelizumab durante la fase OLE. A lo largo de la fase OLE en los pacientes con EMR y EMPP, las tasas globales de riesgo de infecciones graves no aumentaron con respecto a las observadas durante la fase controlada. Como se observó durante la fase controlada, la tasa de infecciones graves en los pacientes con EMPP se mantuvo por encima de la observada en los pacientes con EMR.

De acuerdo al análisis previo de los factores de riesgo de infecciones graves en

enfermedades autoinmunitarias distintas en EM (ver sección *Advertencias especiales y precauciones de uso*), se llevó a cabo un análisis multivariante de los factores de riesgo de infecciones graves en los datos de exposición acumulada de aproximadamente 10 años de la fase controlada y la fase OLE de los ensayos clínicos pivotaes. Los factores de riesgo de infecciones graves en los pacientes con EMR incluyen la presencia de al menos 1 enfermedad concomitante, una recidiva clínica reciente y una escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) $\geq 6,0$. Los factores de riesgo de infecciones graves en los pacientes con EMPP con un índice de masa corporal superior a 25 kg/m², con al menos 2 enfermedades concomitantes, una EDSS $\geq 6,0$ e IgM < límite inferior de la normalidad (LIN). Entre las enfermedades concomitantes, se incluyen, entre otras, trastornos cardiovasculares, renales y del tracto urinario, infecciones previas y depresión.

Infección de las vías respiratorias

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

En los ensayos clínicos de EMR, el 39,9 % de los pacientes tratados con ocrelizumab 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 ocrelizumab 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 ocrelizumab 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 ocrelizumab 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 ocrelizumab 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 ocrelizumab 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 %). Todas las infecciones fueron de leves a moderadas en intensidad, excepto una Grado 3 y los pacientes se recuperaron con tratamientos estándar.

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

Anomalías analíticas

Inmunoglobulinas

El tratamiento con ocrelizumab produjo una disminución de las inmunoglobulinas totales durante el periodo controlado de los ensayos clínicos pivotaes, motivada principalmente por la reducción de IgM.

Los datos obtenidos de la fase controlada y de la fase OLE de los ensayos clínicos pivotaes han mostrado una asociación entre una disminución de los niveles de IgG (e igualmente de IgM o IgA, aunque inferior) y un aumento de la tasa de infecciones graves.

El 2,1 % de los pacientes con EMR presentaron una infección grave durante un periodo con $IgG < LIN$ y el 2,3 % de los pacientes con EMPP presentaron una infección grave durante un periodo con $IgG < LIN$. La diferencia en la tasa de infecciones graves entre los pacientes con $IgG < LIN$ en comparación con los pacientes con $IgG \geq LIN$ no aumentó con el tiempo. El tipo, la gravedad, la latencia, la duración y el resultado de las infecciones graves observadas durante los episodios de inmunoglobulinas por debajo del LIN fueron consistentes con las infecciones graves globales observadas en los pacientes tratados con ocrelizumab durante la fase controlada y la fase OLE. Durante los 10 años de tratamiento continuo con ocrelizumab, las concentraciones medias de IgG en los pacientes con EMR y EMPP se mantuvieron por encima del LIN.

Linfocitos

En EMR, se observó una disminución en el valor de los linfocitos $< LIN$ en el 20,7 % de los pacientes tratados con ocrelizumab 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 ocrelizumab frente al 11,7 % de los pacientes tratados con placebo.

En pacientes tratados con ocrelizumab 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 ocrelizumab tenían linfopenia de grado 3 (entre 200 y 500 células/mm³). En ninguno de los pacientes se notificó linfopenia de grado 4 (< 200 células/mm³).

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

Neutrófilos

En el periodo de tratamiento con control activo (EMR), se observó un descenso de los neutrófilos $< LIN$ en el 14,7 % de los pacientes tratados con ocrelizumab 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 ocrelizumab que presentaron un descenso de los neutrófilos fue superior (12,9 %) que los pacientes tratados con placebo (10,0 %); entre ellos, un porcentaje mayor de pacientes (4,3 %) en el grupo de ocrelizumab presentaron neutropenia de grado 2 o superior en comparación con el 1,3 % de los pacientes en el grupo de placebo; aproximadamente el 1 % de los pacientes en el grupo de ocrelizumab presentaron neutropenia de grado 4 en comparación con el 0 % de los

pacientes en el grupo de placebo.

La mayoría de los descensos de los neutrófilos fue de carácter transitorio (solamente se observó una vez en un paciente tratado con ocrelizumab) y de gravedad de grado 1 (entre $< \text{LIN}$ y $1500 \text{ células/mm}^3$) y de grado 2 (entre 1000 y $1500 \text{ células/mm}^3$). En general, aproximadamente el 1 % de los pacientes del grupo de ocrelizumab tenían neutropenia de grado 3 o 4. Un paciente con neutropenia de grado 3 (entre 500 y $1000 \text{ células/mm}^3$) y un paciente con neutropenia de grado 4 ($< 500 \text{ células/mm}^3$) requirieron tratamiento específico con factor estimulador de colonias de granulocitos, y permanecieron en el grupo de ocrelizumab después del episodio. Se puede producir neutropenia varios meses después de la administración de ocrelizumab (ver sección *Advertencias especiales y precauciones de uso*).

Otras

Un paciente, que recibió 2000 mg de ocrelizumab, 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 debe iniciarlo y supervisarlos un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas y con acceso a un apoyo médico adecuado para el manejo de reacciones graves, como las reacciones graves relacionadas con la infusión (RRI).

Premedicación para reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

Se deben administrar las siguientes dos premedicaciones antes de cada infusión de ocrelizumab para reducir la frecuencia y la gravedad de las RRI (para consultar la información acerca de los pasos adicionales para reducir las RRI ver sección *Advertencias especiales y precauciones de uso*).

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

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

Posología

Dosis inicial

La dosis inicial de 600 mg se administra en dos infusiones intravenosas separadas; primero una infusión de 300 mg seguida de una segunda infusión de 300 mg dos semanas más

tarde. (ver Tabla 2).

Dosis posteriores

A partir de entonces, las siguientes dosis de ocrelizumab se administran en dosis únicas de 600 mg en infusión intravenosa, cada 6 meses (ver 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 ocrelizumab.

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. La infusión se debe suspender permanentemente en esos pacientes (ver sección *Contraindicaciones*).

RRI graves

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

RRI de leves a moderadas

Si un paciente experimenta una RRI de leve a moderada (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.

Retraso u olvido de dosis

Si se olvida administrar una infusión, 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 (ver Tabla 2).

Poblaciones especiales

Adultos mayores de 55 años de edad

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

Insuficiencia renal

La seguridad y la eficacia de ocrelizumab 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. Ocrelizumab 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 ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección *Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia hepática

La seguridad y la eficacia de ocrelizumab 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. Ocrelizumab 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 ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección *Propiedades farmacocinéticas*).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Ocrevus 300 mg concentrado para solución para infusión no está previsto para la administración subcutánea y se debe administrar únicamente mediante infusión intravenosa.

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se está administrando la formulación correcta (intravenosa o subcutánea) al paciente, según lo prescrito.

Los pacientes pueden iniciar el tratamiento con ocrelizumab intravenoso o subcutáneo.

El tratamiento se administra por infusión intravenosa a través de una línea exclusiva, después de su dilución. Las infusiones no se deben administrar en inyección intravenosa

rápida o bolo.

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

Tabla 2. Dosis y Calendario

		Cantidad de ocrelizumab para ser administrada	Instrucciones para la infusión
Dosis inicial (600 mg) dividida en dos infusiones	Infusión 1	300 mg en 250 mL	• Iniciar la infusión a una velocidad de 30 mL/hora durante 30 minutos. • Cada 30 minutos se puede aumentar la velocidad en 30 mL/hora, hasta un máximo de 180 mL/hora. • Cada infusión debe administrarse en 2,5 horas aproximadamente.
	Infusión 2 (2 semanas más tarde)	300 mg en 250 mL	
Dosis posteriores (600 mg) Infusión única una vez cada 6 meses	Opción 1 Infusión de aproximadamente 3,5 horas de duración	600 mg en 500 mL	• Iniciar la infusión a una velocidad de 40 mL/hora durante 30 minutos. • Cada 30 minutos se puede aumentar la velocidad en 40 mL/hora, hasta un máximo de 200 mL/hora. • Cada infusión debe administrarse en 3,5 horas aproximadamente.
	O		
	Opción 2 Infusión de aproximadamente 2 horas de duración	600 mg en 500 mL	• 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 para infusión intravenosa se preparan mediante dilución del concentrado en una bolsa de infusión que contiene 9 mg/mL de solución para infusión de cloruro sódico al (0,9 %), hasta alcanzar una concentración final de ocrelizumab de aproximadamente 1,2 mg/mL. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección *Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto*.

Se debe vigilar a los pacientes durante la infusión y durante al menos una hora tras finalizar la misma (ver sección *Advertencias especiales y precauciones de uso*).

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 ocrelizumab.

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 (ver secciones *Advertencias especiales y precauciones de uso* y *Propiedades farmacodinámicas*).

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 otra terapia inmunosupresora con ocrelizumab excepto corticosteroides para el tratamiento sintomático de las recaídas (ver sección *Advertencias especiales y precauciones de uso*).

Uso en embarazo y lactancia:

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos mientras reciben ocrelizumab y durante 4 meses tras finalizar la última dosis de ocrelizumab administrada.

Embarazo

Existen pocos datos sobre el uso de ocrelizumab en mujeres embarazadas. Ocrelizumab 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 ocrelizumab en el útero de su madre. No se han recogido datos de recuentos de células B en neonatos y lactantes expuestos a ocrelizumab y se desconoce la duración potencial de la depleción de células B en neonatos y lactantes (ver sección *Advertencias especiales y precauciones de uso*).

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. También se detectó depleción de linfocitos B en el útero en estudios con animales.

Los estudios en animales (toxicidad embriofetal) no indican efectos teratogénos. Se observó toxicidad para la reproducción en estudios de desarrollo pre y posnatal (ver sección *Datos no clínicos sobre seguridad*).

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

Lactancia

Se sabe que las IgGs humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días después del nacimiento (periodo del calostro), y que disminuyen hasta bajas concentraciones poco después.

En un estudio prospectivo, multicéntrico, abierto MN42989 (SOPRANINO), 13 mujeres en periodo de lactancia recibieron ocrelizumab en una mediana de 2,0 meses después del parto (intervalo 0,5-5,0 meses). Se detectaron bajas concentraciones de ocrelizumab en la leche materna durante 60 días después de la primera infusión posparto de la madre (mediana de la dosis relativa del lactante del 0,27 % [intervalo 0,0-1,8 %]), indicando una transferencia mínima de ocrelizumab a la leche materna. A los 30 días después de la primera infusión posparto de la madre, ocrelizumab fue indetectable en todas las muestras disponibles de suero de lactantes alimentados con leche materna (n = 9), y los niveles de linfocitos B del lactante estuvieron dentro del rango de normalidad en todas las muestras de sangre disponibles (n = 10). No se observaron efectos de ocrelizumab en la salud, el crecimiento y el desarrollo de los lactantes alimentados con leche materna durante un periodo de seguimiento de 44,6 semanas (intervalo 8,6-62,7 semanas).

Aunque no se dispone de datos clínicos sobre lactantes potencialmente expuestos a

ocrelizumab a través de la leche materna que reciben vacunas vivas o vivas atenuadas, no se prevén riesgos debido a los niveles normales de linfocitos B y a los niveles indetectables de ocrelizumab en suero observados en esos lactantes.

En un estudio clínico prospectivo independiente, se observaron bajas concentraciones de ocrelizumab en la leche materna (mediana de la dosis relativa del lactante del 0,1 % [intervalo 0,07-0,7 %]) durante los 90 días posteriores a la primera infusión posparto de la madre en 29 mujeres lactantes que recibieron ocrelizumab en una mediana de 4,3 meses después del parto (intervalo 0,1-36 meses). El seguimiento de 21 lactantes alimentados con leche materna durante al menos 2 semanas indicó crecimiento y desarrollo normales hasta 1 año.

Ocrelizumab puede ser usado durante la lactancia comenzando pocos días después del nacimiento.

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 aprobada de ocrelizumab. 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) y 1200mg, administrada en inyección subcutánea (estudio en fase Ib de búsqueda de dosis). Las reacciones adversas al medicamento fueron coherentes con el perfil de seguridad en los estudios clínicos pivotaes.

No existe un antídoto específico en caso de sobredosis; interrumpa la infusión inmediatamente y observe al paciente para detectar RRI (ver sección *Advertencias especiales y precauciones de uso*).

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L04AG08.

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

Mecanismo de acción

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

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

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

Efectos farmacodinámicos

El tratamiento con ocrelizumab 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 ocrelizumab interfiere con el reconocimiento de CD20 por parte del ensayo.

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

El tiempo de seguimiento más prolongado después de la última infusión de ocrelizumab (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 ocrelizumab 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 ocrelizumab (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: ocrelizumab 600 mg Grupo B: interferón beta-1a 44 mcg S.C. (IFN)			
Características basales	Ocrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrelizumab 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 naïve 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 ocrelizumab 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)	
	Ocrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Variables clínicas				
Tasa anualizada de recaídas (ARR) (variable primaria)	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 Reducción del riesgo (análisis combinado ¹) Reducción del riesgo (estudios individuales ²)	9,8 % Ocrelizumab frente a 15,2 % IFN 40 % (p=0,0006) ⁷			
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas (PDC) ³ Reducción del riesgo (análisis combinado ¹) Reducción del riesgo (estudios individuales ²)	43 % (p=0,0139) ⁷		37 % (p=0,0169) ⁷	
	7,6 % Ocrelizumab frente a 12,0 % IFN 40 % (p=0,0025) ⁷			
	43 % (p=0,0278) 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 % Ocrelizumab frente a 15,6 % IFN			
	33 % (p=0,0194)			
	61 % (p=0,0106)		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 preespecificada.

³ PDC 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.

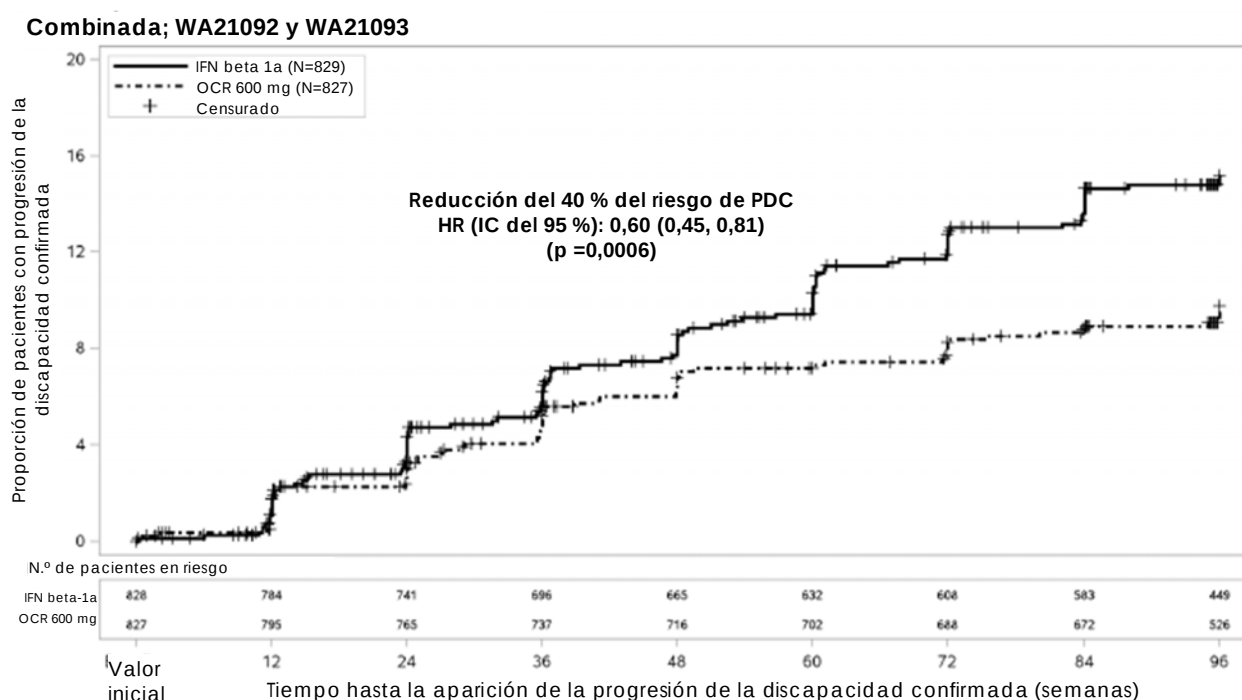
⁵ NEDA se define como la ausencia de recaídas definidas según el protocolo, progresión de la discapacidad confirmada (PDC) a las 12 semanas, y cualquier actividad en la RM (lesiones en T1 captantes de Gd, o lesiones en T2 nuevas o aumentadas) durante la totalidad del periodo de tratamiento de 96 semanas.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

⁸ Recaídas 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)*



*Análisis combinado preespecificado de WA21092 y WA21093

Los resultados de los análisis combinados preespecificados del tiempo hasta la PDC mantenida durante al menos 12 semanas (reducción del 40 % del riesgo para ocrelizumab 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 ocrelizumab 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 ocrelizumab 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 ocrelizumab 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 de edad, incluidos; EDSS en el cribado de 3,0 a 6,5 puntos; duración de la enfermedad menor de 10 años de edad 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 de edad 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 ocrelizumab 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 (ver las secciones *Efectos indeseables* y *Propiedades farmacocinéticas*), pero debido a que se administraron más infusiones con la pauta de 2 infusiones de 300 mg, el número total de RRI fue superior. Por tanto, después de la Dosis 1 se recomienda administrar ocrelizumab como infusión única de 600 mg (ver sección *Posología y modo de administración*) para reducir el número total de infusiones (con exposición simultánea a metilprednisolona profiláctica y un antihistamínico) y las reacciones relacionadas con la infusión.

Tabla 5. Diseño del estudio y características demográficas e iniciales del Estudio WA25046.

Nombre del estudio	Estudio WA25046 ORATORIO (n=732)	
Diseño del estudio		
Población del estudio	Pacientes con forma primaria progresiva de EM	
Duración del estudio	En función de los acontecimientos (<i>un mínimo de 120 semanas y 253 acontecimientos confirmados de progresión de la discapacidad</i>) (<i>Mediana del tiempo de seguimiento: Ocrelizumab 3,0 años, Placebo 2,8 años</i>)	
Antecedentes de la enfermedad en la selección	Edad entre 18 y 55 años, EDSS de entre 3,0 y 6,5	
Grupos de tratamiento	Grupo A: Ocrelizumab 600 mg Grupo B: Placebo, con aleatorización 2:1	
Características basales	Ocrelizumab 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 ocrelizumab retrasa de forma significativa la progresión de la enfermedad y reduce el deterioro en la velocidad de la marcha en comparación con placebo.

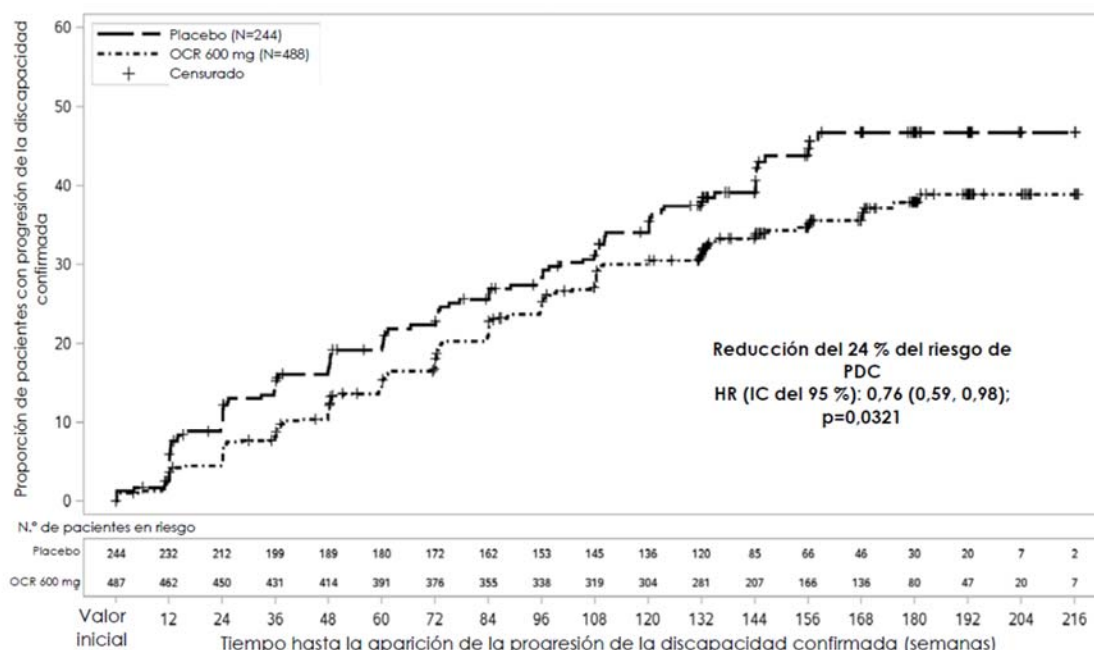
Tabla 6. Variables principales clínicas y de RM del estudio WA25046 (EMPP)

Variables	Estudio 3	
	WA25046 (Oratorio)	
	Ocrevus 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Variables clínicas		
Variable primaria de eficacia		
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas ¹ (variable primaria)	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 variable primaria, 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 de edad: 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 de edad: HR 0,53 [0,31-0,89]).

Los análisis post-hoc se realizaron en el Período Controlado Extendido (PCE), que incluye tratamiento doble ciego y aproximadamente 9 meses adicionales de seguimiento controlado antes de continuar con la fase de extensión abierta (OLE) o hasta la retirada del tratamiento del estudio. En la semana 144, la proporción de pacientes con Progresión de la Discapacidad Confirmada a las 24 semanas con EDSS $\geq 7,0$ (PDC 24 semanas con EDSS $\geq 7,0$, tiempo hasta la necesidad de utilizar silla de ruedas) fue del 9,1 % en el grupo placebo en comparación con el 4,8 % en el grupo ocrelizumab, 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 ocrelizumab (2 horas) se evaluó en un subestudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado, de grupos paralelos, dentro del Estudio MA30143 (Ensemble) en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente que eran naïve a otros tratamientos modificadores de la enfermedad. La primera dosis de ocrelizumab se administró en dos infusiones de 300 mg (600 mg en total) separadas por 14 días. Los pacientes fueron aleatorizados a partir de la segunda dosis y en adelante (a partir de la 2ª hasta la 6ª dosis) en una ratio 1:1 bien al grupo que recibía la infusión convencional con Ocrevus, infundida durante aproximadamente 3,5 horas cada 24 semanas, o bien al grupo que recibía la infusión más corta con ocrelizumab, 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 aleatorizada. El análisis primario se realizó cuando se aleatorizaron a 580 pacientes. La proporción de pacientes con RRI que ocurrieron durante la infusión o dentro de las 24 horas siguientes fue de 24,6 % en el grupo de la infusión más corta comparado con el 23,1 % en el grupo de la infusión convencional. La diferencia entre los grupos estratificados fue similar. En general, en todas las dosis aleatorizadas, la mayoría de las RRI fueron de leves a moderadas y solo dos RRI fueron de intensidad severa, una RRI en cada grupo. No hubo RRI con riesgo para la vida, mortales o graves.

Inmunogenicidad

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

Inmunización

En un estudio aleatorizado, abierto, en pacientes con EMR (N=102), el porcentaje de pacientes con una respuesta positiva a la vacuna del tétanos transcurridas 8 semanas desde la vacunación fue del 23,9 % en el grupo con ocrelizumab en comparación con el 54,5 % en el grupo control (tratamiento no modificador de la enfermedad excepto interferón beta). La media geométrica de los títulos de anticuerpos específicos frente al toxoide tetánico tras 8 semanas fue 3,74 y 9,81 UI/mL, respectivamente.

La respuesta positiva a ≥ 5 serotipos en 23-PPV a las 4 semanas de la vacunación fue del 71,6 % en el grupo con ocrelizumab y del 100 % en el grupo control. La administración de una vacuna de refuerzo (13-PCV) cuatro semanas después de la 23-PPV en pacientes tratados con ocrelizumab no mejoró de forma relevante la respuesta frente a 12 serotipos en común con 23-PPV. Antes de la vacunación, el porcentaje de pacientes con títulos seroprotectores frente a cinco cepas de gripe osciló entre el 20,0 – 60,0 % y entre el 16,7 – 43,8 %, y 4 semanas después de la vacunación osciló entre el 55,6 – 80,0 % y entre el 75,0–97,0 %, en pacientes tratados con ocrelizumab y en el grupo control, respectivamente. Ver las secciones *Advertencias especiales y precauciones de uso e Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción*.

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

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

La exposición total (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 ocrelizumab fue de 3510 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

Ocrelizumab se administró como infusión intravenosa.

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 ocrelizumab, 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 ocrelizumab fue de 26 días.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Edad avanzada

No se han realizado estudios de FC de ocrelizumab en pacientes ≥ 55 años debido a la limitada experiencia clínica (ver sección *Posología y modo de administración*).

Insuficiencia renal

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

Datos 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 ocrelizumab.

En dos estudios de desarrollo pre y posnatal en monos cynomolgus, la administración de ocrelizumab desde el día gestacional 20 hasta al menos la fase de inducción al parto se asoció con glomerulopatía, formación de folículos linfoides en la médula ósea, inflamación renal 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 ocrelizumab presentaban poblaciones reducidas de linfocitos B durante la fase posnatal.

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

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la composición.

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, ver sección “Periodo de validez”.

Instrucciones de dilución

El producto debe ser preparado por un profesional sanitario mediante técnicas asépticas. No agitar el vial.

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

El medicamento está destinado únicamente para un solo uso.

No utilizar el concentrado si presenta cambio de coloración o si contiene alguna partícula extraña.

El medicamento debe diluirse antes de su administración. Las soluciones 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.

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

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.

Eliminación

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: 2026/08/10