ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ocrevus 300 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 300 mg de ocrelizumab en 10 ml, a una concentración de 30 mg/ml. La concentración final del medicamento, después de la dilución, es de aproximadamente 1,2 mg/ml.

Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido en células de ovario de hámster chino por tecnología recombinante del ADN.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución entre transparente y ligeramente opalescente, y entre incolora y marrón claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 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 5.1).

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 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarlo y supervisarlo un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas y con acceso a un apoyo médico adecuado para el manejo de reacciones graves, como las reacciones graves relacionadas con la perfusión (RRP).

<u>Premedicación para reacciones relacionadas con la perfusión RRP</u>

Se deben administrar las siguientes dos premedicaciones antes de cada perfusión de ocrelizumab para reducir la frecuencia y la gravedad de las RRP (para consultar la información acerca de los pasos adicionales para reducir las RRP ver “Reacciones relacionadas con la perfusión” en la sección 4.4):

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

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

Posología

Dosis Inicial

La dosis inicial de 600 mg se administra en dos perfusiones intravenosas separadas; primero una perfusión de 300 mg seguida de una segunda perfusión de 300 mg dos semanas más tarde. (ver tabla 1).

Dosis posteriores

A partir de entonces, las siguientes dosis de ocrelizumab se administran en dosis únicas de 600 mg en perfusión intravenosa, cada 6 meses (ver Tabla 1). La dosis subsiguiente de 600 mg debe administrarse 6 meses después de la primera perfusión de la dosis inicial.

Se debe mantener un intervalo mínimo de 5 meses entre cada dosis de ocrelizumab.

Ajustes de la perfusión en caso de RRP

RRP potencialmente mortales

Si durante la perfusión hay signos de una RRP potencialmente mortal o incapacitante, como por ejemplo hipersensibilidad aguda o síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, se debe finalizar la perfusión inmediatamente y administrar al paciente el tratamiento adecuado. La perfusión se debe suspender permanentemente en esos pacientes (ver sección 4.3).

RRP graves

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

RRP de leves a moderadas

Si un paciente experimenta una RRP de leve a moderada (p. ej. dolor de cabeza), la velocidad de la perfusión 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 perfusión se puede aumentar conforme a la velocidad inicial de perfusión del paciente. No es necesario realizar un ajuste de la perfusión en las perfusiones posteriores, a menos que el paciente experimente una RRP.

Modificaciones de la dosis durante el tratamiento

Los ejemplos anteriores de interrupción y ralentización de la dosis (para las RRP leves/moderadas y graves) ocasionarán un cambio en la velocidad de perfusión 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 perfusión, 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 (ver Tabla 1).

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 5.1 y 5.2). Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos en marcha siguen en tratamiento con dosis de 600 mg de ocrelizumab cada seis meses después de cumplir los 55 años de edad.

Insuficiencia renal

La seguridad y la eficacia de 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 5.2).

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 5.2).

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 perfusión no está prevista para la administración subcutánea y se debe administrar únicamente mediante perfusión 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 perfusión intravenosa a través de una línea exclusiva, después de su dilución. Las perfusiones no se deben administrar en inyección intravenosa rápida o bolo.

Si los pacientes no experimentan reacciones graves relacionadas con la perfusión (RRP), con ninguna perfusión previa de ocrelizumab, se puede administrar una perfusión más corta (2 horas) en dosis posteriores (Tabla 1, Opción 2).

Tabla 1: Dosis y calendario

<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>Cantidad de ocrelizumab para ser administrada</th><th>Instrucciones para la perfusión</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Dosis inicial
(600 mg)
dividida en dos perfusiones</td><td>Perfusión 1</td><td>300 mg en 250 ml</td><td rowspan="2">• Iniciar la perfusión 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 perfusión debe administrarse en 2,5 horas aproximadamente.</td></tr>
<tr><td>Perfusión 2
(2 semanas más tarde)</td><td>300 mg en 250 ml</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Dosis posteriores
(600 mg)
perfusión única una vez cada 6 meses</td><td>Opción 1
Perfusión de aproximadamente 3,5 horas de duración</td><td>600 mg en 500 ml</td><td>• Iniciar la perfusión 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 perfusión debe administrarse en 3,5 horas aproximadamente.</td></tr>
<tr><td colspan="2">O</td></tr>
<tr><td>Opción 2
Perfusión de aproximadamente 2 horas de duración</td><td>600 mg en 500 ml</td><td>• Iniciar la perfusión a una velocidad de 100 ml/hora durante los primeros 15 minutos.
• Aumentar la velocidad de la pefusión a 200 ml/hora durante los siguientes 15 minutos
• Aumentar la velocidad de la pefusión a 250 ml/hora durante los siguientes 30 minutos
• Aumentar la velocidad de la pefusión a 300 ml/hora durante los 60 minutos restantes
• Cada perfusión debe administrarse en 2 horas aproximadamente.</td></tr>
</table>

Las soluciones para perfusión intravenosa se preparan mediante dilución del concentrado en una bolsa de perfusión que contiene 9 mg/ml de solución para perfusión 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 6.6.

Se debe vigilar a los pacientes durante la perfusión y durante al menos una hora tras finalizar la misma (ver sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Infección activa presente (ver sección 4.4).
- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave (ver sección 4.4).
- Neoplasias malignas activas conocidas (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 perfusión (RRP)

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

Los síntomas de RRP pueden ocurrir durante cualquier perfusión de ocrelizumab, pero se han notificado con mayor frecuencia durante la primera perfusión. Las RRP pueden ocurrir dentro de las 24 horas posteriores a la perfusión (ver sección 4.8). 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 perfusión

Manejo de reacciones graves

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

Hipotensión

Durante las perfusiones de Ocrevus, se puede presentar hipotensión, como síntoma de RRP. Por lo tanto, se debe considerar la suspensión de los tratamientos antihipertensivos en las 12 horas previas, y durante cada perfusión con 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 RRP (ver sección 4.2).

Durante la perfusión
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 perfusión 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 RRP de acuerdo a los síntomas. Si se sospecha que durante la perfusión se produce una reacción de hipersensibilidad, la perfusión debe interrumpirse de forma inmediata y permanente (ver a continuación "Reacciones de hipersensibilidad").

Después de la perfusión
Se debe vigilar a los pacientes durante al menos una hora tras finalizar la perfusión, por si apareciera cualquier síntoma de RRP.

Los médicos deben alertar a los pacientes de que las RRP pueden ocurrir dentro de las 24 horas posteriores a la perfusión.

Para más información sobre ajustes de la perfusión en casos de RRP consulte la sección 4.2.

Reacciones de Hipersensibilidad

También se puede producir una reacción de hipersensibilidad (reacción alérgica aguda al medicamento) RRP. Las reacciones de hipersensibilidad aguda tipo 1 (mediadas por IgE) pueden no diferenciarse clínicamente de los síntomas de las RRP.

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 4.3).

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 4.3 y 4.8).

El porcentaje total de pacientes que experimentaron una infección grave fue similar al grupo comparador (ver sección 4.8). 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).
Por este motivo no se puede descartar el riesgo de LMP.

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

Si existe la sospecha de LMP, se debe suspender la dosificación de 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 4.3.). 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 perfusión de ocrelizumab (ver sección 4.8). 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.

<u>Neoplasias malignas</u>

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. Los pacientes con una neoplasia maligna activa conocida no deben recibir tratamiento con ocrelizumab (ver sección 4.3). 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.

En la fase controlada de los ensayos clínicos, la incidencia de cánceres de piel no melanómicos fue baja y no hubo desequilibrio entre los grupos de tratamiento. Entre los años 3 y 4 de tratamiento se observó un aumento de la incidencia debido a la presencia de carcinoma basocelular, que no se

observó en los años siguientes. La incidencia se encontraba dentro de la tasa esperada para la población con EM.

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 4.3).

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 pivotales 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 5.1). 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 y no se recomienda la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas durante el tratamiento y hasta que se produzca la repleción de linfocitos B (en ensayos clínicos, la mediana del tiempo de la repleción de linfocitos B fue de 72 semanas) (ver sección 5.1).

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 4.5 y 5.1).

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 lacatantes 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 antenuadas 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 4.6).

Sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos 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 víricas 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 las secciones 4.4 y 5.1).

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 otras terapias inmunosupresores con ocrelizumab excepto corticosteroides para el tratamiento sintomático de las recaídas (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos mientras reciben ocrelizumab y durante 12 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 4.4).

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 teratógenos. Se observó toxicidad para la reproducción en estudios de desarrollo pre y posnatal (ver sección 5.3).

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

Lactancia

Se desconoce si ocrelizumab o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de ocrelizumab en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en los neonato y lactantes. Se debe indicar a las mujeres que interrumpan la lactancia durante el tratamiento.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RAMs) más importantes y notificadas con mayor frecuencia fueron reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) (34,3%, 40,1 % en EMR y EMPP, respectivamente) e infecciones (58,5%, 72,2% en EMR y EMPP, respectivamente). Para más información (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas.

En la Tabla 2 se presentan las reacciones advsersas a medicamentos, observadas en ensayos clínicos y las notificaciones espontáneas. Las RAM se enumeran a continuación de acuerdo con la clasificación por órgano y sistemas (SOC) de MedDRA y por categoría de frecuencia.
Las frecuencias se definen como muy frecuente (≥ 1/10), frecuente (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100), raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raro (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse 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 2 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 tardía[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 perfusión[1]		

[1]Ver descripción de las reacciones adversas selecionadas.
[2]Observados en el periodo poscomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la perfusión

En los ensayos de EMR y EMPP, los síntomas asociados con las RRP 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 RRP mortales. Además, los síntomas de RRP en el entorno poscomercialización incluyeron anafilaxia.

En los ensayos clínicos con control activo (EMR), la RRP 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 (perfusión de placebo). La incidencia de RRP fue más elevada durante la perfusión 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 RRP en ambos grupos de tratamiento fueron de leves a moderadas. El 21,7% y el 10,1% de los pacientes tratados con ocrelizumab experimentaron RRP leves y moderadas, respectivamente, el 2,4% experimentó RRP graves y el 0,1% experimentó RRP potencialmente mortales.

En el ensayo clínico controlado con placebo (EMPP), la RRP 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 RRP fue más elevada durante la primera perfusión 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 RRP con la

primera perfusión de cada dosis en comparación con la segunda perfusión de la misma dosis. La mayoría de las RRP fueron de leves a moderadas. El 26,7% y el 11,9% de los pacientes tratados con ocrelizumab experimentaron RRP leves y moderadas, respectivamente, y el 1,4% experimentó RRP graves. No hubo RRP potencialmente mortales. Ver sección 4.4.

Alternativa de perfusión de menor duración en dosis posteriores

En un estudio (MA30143 Subestudio de Perfusión más corta) diseñado para caracterizar el perfil de seguridad de las perfusiones de ocrelizumab más corta (2 horas) en pacientes con Esclerosis Multiple Remitente Recurrente, la incidencia, la intensidad y los tipos de síntomas de RRP fueron equivalentes a los que se observan con perfusiones administradas en 3,5 horas (ver sección 5.1). El número total de intervenciones que fueron necesarias fue bajo en ambos grupos de perfusión, sin embargo, se necesitaron más intervenciones (reducción de la velocidad de perfusión o interrupciones temporales) para manejar las RRP en el grupo de perfusión más corta (2 horas) en comparación con el grupo de perfusión 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 abierta. Entre los años 2 y 3 de tratamiento se observó un aumento en la tasa de infecciones graves en los pacientes con EMR que no se observó en los años siguientes. No se observó un aumento en EMPP.

Infección de las vías respiratorias

La proporción de infecciones de las vías respiratorias fue mayor en los pacientes tratados con 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 estudios, motivada principalmente por la reducción de IgM. Los datos obtenidos de los ensayos clínicos han mostrado una asociación entre una disminución de los niveles de IgG (e igualmente de IgM o IgA, aunque inferior) y las infecciones graves.

Linfocitos

En EMR, se observó una disminución en el valor de los linfocitos <LIN en el 20,7% de los pacientes 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/mm^3) y de grado 2 (entre 500 y 800 células/mm^3). Aproximadamente el 1% de los pacientes del grupo de ocrelizumab tenían linfopenia de grado 3 (entre 200 y 500 células/mm^3). En ninguno de los pacientes se notificó linfopenia de Grado 4 (<200 células/mm^3).

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 pesentaron 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 < LIN y 1.500 células/mm^3) y de grado 2 (entre 1.000 y 1.500 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 1.000 células/mm^3) y un paciente con neutropenia de Grado 4 (<500 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 4.4).

Otras

Un paciente, que recibió 2.000 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 perfusión; una reacción anafiláctica al agente de contraste con gadolinio (Gd) para RM podría haber contribuido al SRIS.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 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 2.000 mg, administrada como dos perfusiones intravenosas de 1.000 mg separadas por un intervalo de 2 semanas (estudio en fase II de búsqueda de dosis en la EMRR) y 1.200 mg, 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 pivotales.

No existe un antídoto específico en caso de sobredosis; interrumpa la perfusión inmediatamente y observe al paciente para detectar RRP (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, anticuerpos monoclonales, código ATC: L04AG08.

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 repleción 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 perfusión (estudio en fase II WA21493, N=51) indica que la mediana del tiempo hasta la repleción 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 repleción de linfocitos B hasta el LIN o hasta el valor inicial al cabo de aproximadamente dos años y medio después de la última perfusión.

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 perfusiones intravenosas de 300 mg, administradas con un intervalo de separación de 2 semanas, y las dosis posteriores se administraron como una única perfusión 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 naive a tratamientos modificadores de la enfermedad anteriores (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Número medio de recaídas en el último año	1,31	1,33	1,32	1,34
Proporción de pacientes con lesiones en T1 captantes de Gd	42,5	38,1	39,0	41,4
EDSS* media	2,82	2,71	2,73	2,79

* Escala ampliada del estado de discapacidad
** 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.

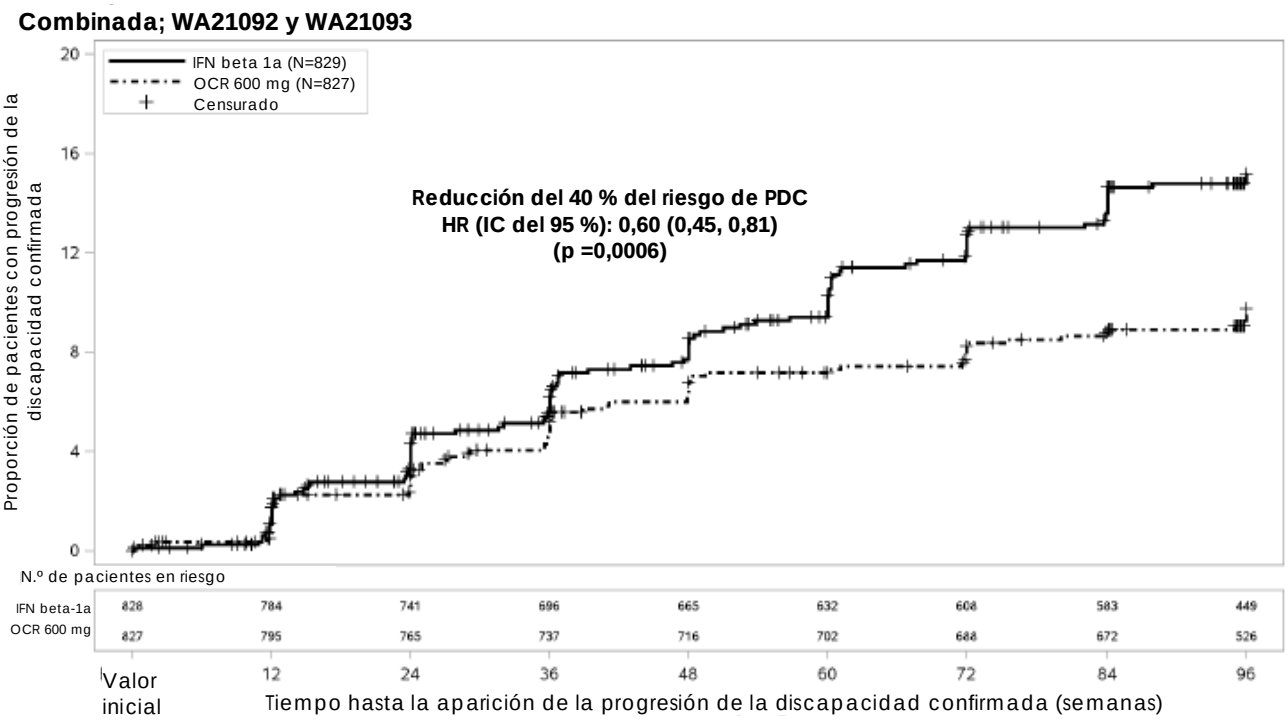
Los resultados de estos estudios revelan que ocrelizumab suprimió de forma significativa las recaídas, la actividad de la enfermedad subclínica medida por RM y la progresión de la enfermedad en comparación con la administración subcutánea de 44 mcg de interferón beta-1a.

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]	9,8% Ocrelizumab frente a 15,2% IFN 40% (p=0,0006)[7]			
Reducción del riesgo (análisis combinado[1]) Reducción del riesgo (estudios individuales[2])	43% (p=0,0139)[7]		37% (p=0,0169)[7]	
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas (PDC)[3]	7,6% Ocrelizumab frente a 12,0% IFN 40% (p=0,0025)[7]			
Reducción del riesgo (análisis combinado[1]) Reducción del riesgo (estudios individuales[2])	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]	20,7% Ocrelizumab frente a 15,6% IFN			
Aumento relativo (análisis combinado[1])	33% (p=0,0194)			
Aumento relativo (estudios individuales[2])	61% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
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]	48%	29%	48%	25%
Aumento relativo[2]	64% (p<0,0001)		89% (p<0,0001)	
Variables de RM				
Número medio de lesiones en T1 captantes de Gd por RM	0,016	0,286	0,021	0,416
Reducción relativa	94% (p<0,0001)		95% (p<0,0001)	
Número medio de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o aumentadas por RM	0,323	1,413	0,325	1,904
Reducción relativa	77% (p<0,0001)		83% (p<0,0001)	
Cambio porcentual en el volumen cerebral desde la semana 24 hasta la semana 96	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Reducción relativa en la pérdida de volumen cerebral	22,8% (p=0,0042)[6]		14,9% (p=0,0900)	

[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 ≥ 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 ≥ 0,5 cuando la puntuación inicial es > 5,5, estimaciones de Kaplan-Meier en la semana 96
[4] Definida como una reducción de ≥ 1,0 puntos con respecto a la puntuación inicial de EDSS para pacientes con una puntuación inicial de EDSS ≥ 2 y ≤ 5,5, o ≥ 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 ≤ 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 perfusiones de 300 mg, administradas con un intervalo de dos semanas entre sí, a lo largo del periodo de tratamiento. Las perfusiones de 600 mg en la EMR y las 2 perfusiones de 300 mg en la EMPP demostraron perfiles de FC/FD coincidentes. Los perfiles de RRP por perfusión fueron también similares, independientemente de si la dosis de 600 mg se administró como perfusión única de 600 mg o como dos perfusiones de 300 mg separadas por un intervalo de dos semanas (ver las secciones 4.8 y 5.2), pero debido a que se administraron más perfusiones con la pauta de 2 perfusiones de 300 mg, el número total de RRP fue superior. Por tanto, después de la Dosis 1 se recomienda administrar ocrelizumab como perfusión única de 600 mg (ver sección 4.2) para reducir el número total de perfusiones (con exposición simultánea a metilprednisolona profiláctica y un antihistamínico) y las reacciones relacionadas con la perfusión.

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

Nombre del estudio	**Estudio WA25046 ORATORIO (n=732)**	
Diseño del estudio		
Población del estudio	Pacientes con forma primaria progresiva de EM	
Duración del estudio	En función de los acontecimientos (*un mínimo de 120 semanas y 253 acontecimientos confirmados de progresión de la discapacidad)* *(Mediana del tiempo de seguimiento:* Ocrelizumab *3,0 años, Placebo 2,8 años)*	
Antecedentes de la enfermedad en la selección	Edad entre 18 y 55 años, EDSS de entre 3,0 y 6,5	
Grupos de tratamiento	Grupo A: 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.

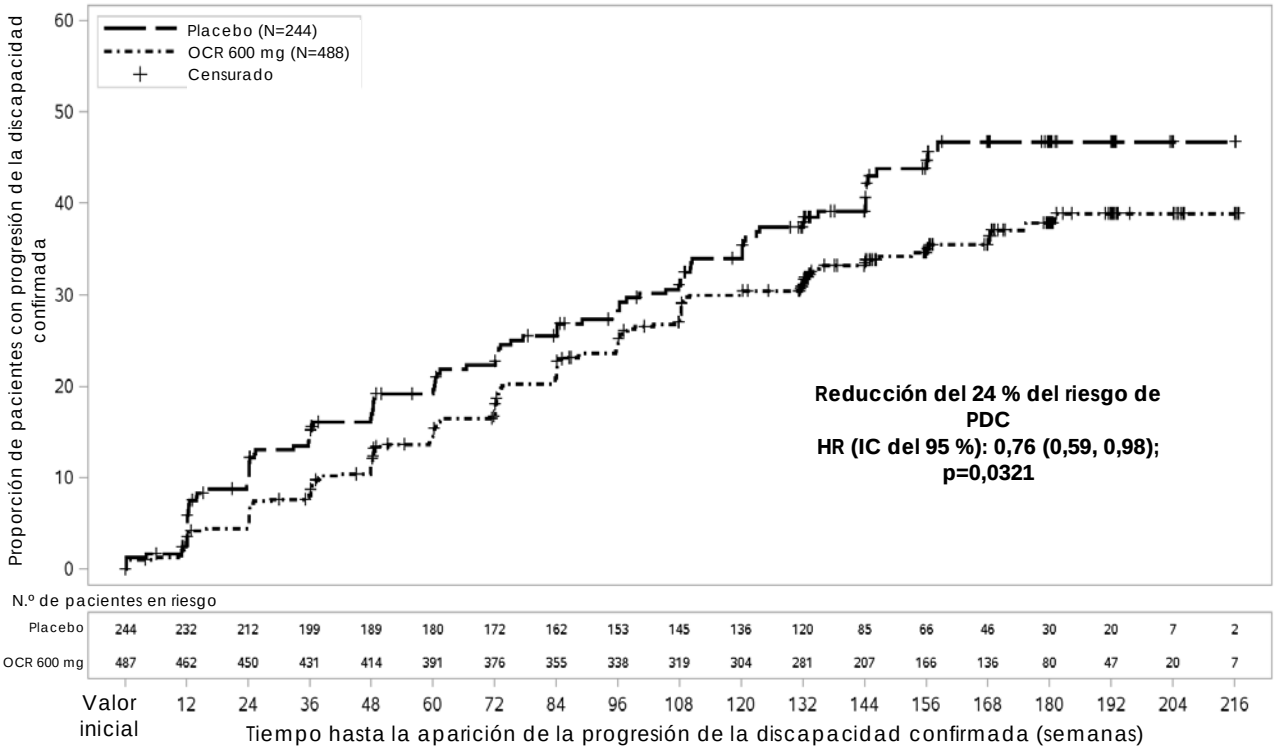
Los resultados de este estudio revelan que ocrelizumab retrasa de forma significativa la progresión de la enfermedad y reduce el deterioro en la velocidad de la marcha en comparación con placebo.

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

	Estudio 3	
Variables	**WA25046 (Oratorio)**	
	Ocrelizumab 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 ≥ 1,0 punto con respecto a la puntuación inicial de la EDSS para pacientes con una puntuación inicial de 5,5 o inferior, o ≥ 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 de edad: 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 de edad: 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 ≥7,0 (PDC 24 semanas con EDSS≥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 perfusion más corta

La seguridad de la perfusión 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 naive a otros

tratamientos modificadores de la enfermedad. La primera dosis de ocrelizumabse administró en dos perfusiones 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 perfusión convencional con Ocrevus, perfundida durante aproximadamente 3,5 horas cada 24 semanas, o bien al grupo que recibía la perfusión más corta con ocrelizumab, perfundida 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 RRP durante o dentro de las 24 horas siguientes a la primera perfusión aleatorizada. El análisis primario se realizó cuando se aleatorizaron a 580 pacientes. La proporción de pacientes con RRP que ocurrieron durante la perfusión o dentro de las 24 horas siguientes fue de 24,6% en el grupo de la perfusión más corta comparado con el 23,1% en el grupo de la perfusión convencional. La diferencia entre los grupos estratificados fue similar. En general, en todas las dosis aleatorizadas, la mayoría de las RRP fueron de leves a moderadas y solo dos RRP fueron de intensidad severa, una RRP en cada grupo. No hubo RRP 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 1.311 (~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 ocrelizumab.

Inmunización

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

La respuesta positiva a ≥ 5 serotipos en 23-PPV a las 4 semanas de la vacunación fue del 71,6% en el grupo con ocrelizumab y del 100% en el grupo control. La administración de una vacuna de refuerzo (13-PCV) cuatro semanas después de la 23-PPV en pacientes tratados con ocrelizumab no mejoró de forma relevante la respuesta frente a 12 serotipos en común con 23-PPV. Antes de la vacunación, el porcentaje de pacientes con títulos seroprotectores frente a cinco cepas de gripe osciló entre el 20,0 – 60,0% y entre el 16,7 – 43,8%, y 4 semanas después de la vacunación osciló entre el 55,6 – 80,0% y entre el 75,0–97,0%, en pacientes tratados con ocrelizumab y en el grupo control, respectivamente. Ver las secciones 4.4 y 4.5.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Ocrevus en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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 perfusiones de 300 mg de los estudios de EMPP y en la pauta de 1 perfusión de 600 mg de los estudios de EMR, tal como se esperaba ya que se administró una dosis idéntica. El área bajo la curva (AUCτ) después de la 4ª dosis de 600 mg de ocrelizumab fue de 3.510 µg/ml•día, y la concentración máxima ($C_{máx}$) media fue de 212 µg/ml en la EMR (perfusión de 600 mg) y de 141 µg/ml en la EMPP (perfusiones de 300 mg).

Absorción

Ocrelizumab se administró como perfusión 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 2,68l 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 4.2).

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.

5.3 Datos preclínicos 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. Se detectaron niveles medibles de ocrelizumab en la leche materna (aproximadamente 0,2 % de los niveles séricos mínimos en situación de equilibrio) durante el periodo de lactancia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Acetato de sodio trihidrato (E 262)
Ácido acético glacial
Trehalosa dihidrato
Polisorbato 20 (E 432)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

2 años

Solución diluida para perfusión intravenosa

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

Desde el punto de vista microbiológico, la perfusión 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 2-8ºC 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 perfusión intravenosa no pueda completarse en el mismo día, la solución restante debe descartarse.

6.4 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 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

10 ml de concentrado en un vial (vidrio Tipo I transparente). Tamaño de envase de 1 ó 2 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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 perfusión 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 (ver sección 3).

El medicamento se debe diluir antes de su administración. Las soluciones para administración intravenosa se preparan por medio de dilución del concentrado en una bolsa de perfusión que contiene 9 mg/ml de solución para perfusión 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 perfusión diluida debe administrarse mediante un equipo de perfusión con un filtro en línea de 0,2 o 0,22 micras.

Antes de iniciar la perfusión intravenosa, el contenido de la bolsa de perfusión 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1231/001
EU/1/17/1231/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 8 de Enero de 2018
Fecha de la última renovación: 21 de Septiembre de 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

<{DD/mes/AAAA}>

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ocrevus 920 mg solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 920 mg de ocrelizumab en 23 ml (40 mg/ml).

Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido en células de ovario de hámster chino por tecnología recombinante del ADN.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

Solución entre transparente y ligeramente opalescente, y entre incolora y marrón claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 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 5.1).

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 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarlo y supervisarlo un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas. La primera administración se debe realizar bajo observación clínica con los instrumentos apropiados para el manejo de reacciones graves como reacciones graves a la inyección, reacciones de hipersensibilidad y/o reacciones anafilácticas (ver sección 4.4)

Premedicación para reacciones a la inyección

Se administrarán las siguientes dos premedicaciones poco antes de cada inyección de ocrelizumab para reducir el riesgo de las reacciones locales y sistémicas a la inyección (RIs):

- 20 mg de dexametasona oral (o equivalente)
- Antihistamínico oral (p. ej.desloratadina o equivalente)

Adicionalmente, se puede considerar utilizar premedicación con un antipirético (p. ej. paracetamol) poco antes de cada administración.

Posología

La dosis recomendada es de 920 mg administrada cada 6 meses.
No es necesario dividir la dosis inicial o las dosis posteriores en administraciones separadas.

Se debe mantener un intervalo mínimo de 5 meses entre cada dosis de ocrelizumab.

Inyección o suspensión del tratamiento en caso de RIs

RIs potencialmente mortales

Si hay signos de una RI potencialmente mortal, la inyección se debe detener inmediatamente y el paciente debe recibir el tratamiento adecuado. En estos pacientes el tratamiento se debe interrumpir permanentemente (ver sección 4.3).

RIs graves

Si un paciente presenta una RI grave, la inyección se debe interrumpir inmediatamente y el paciente debe recibir tratamiento sintomático. La inyección se completaría únicamente después de la resolución de todos los síntomas (ver sección 4.4).

Retraso u olvido de dosis

Si se olvida administrar unainyección, 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.

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 5.1 y 5.2) para ocrelizumab intravenoso. Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos en marcha siguen en tratamiento con dosis de 600 mg de ocrelizumab intravenoso cada seis meses después de cumplir los 55 años de edad. No se ha estudiado el uso de ocrelizumab subcutáneo en pacientes mayores de 65 años.
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 5.2).

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 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ocrelizumab en niños y adolescentes de 0 a18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Ocrevus 920 mg solución inyectable no está previsto para administración por vía intravenosa, siempre se debe administrar mediante inyección subcutánea, por un profesional sanitario.

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 , y los pacientes que actualmente reciben ocrelizumab intravenoso pueden continuar el tratamiento con ocrelizumab intravenoso o cambiar a Ocrevus 920 mg solución inyectable.

La dosis de 920 mg se debe administrar mediante inyección subcutánea en el abdomen en aproximadamente 10 minutos. Se recomienda usar un equipo de perfusión subcutánea (por ejemplo, con alas/de mariposa). El volumen residual de retención que quede en el equipo de perfusión subcutánea no se debe administrar al paciente.

La zona de inyección debe ser el abdomen, excepto 5 cm alrededor del ombligo. Las inyecciones nunca se deben administrar en zonas donde la piel esté enrojecida, contusionada, sensible o dura, ni en zonas donde haya lunares o cicatrices.

Ocrevus solución inyectable siempre se debe administrar por un profesional sanitatio. Para la dosis inicial, se recomienda un seguimiento posterior a la inyección con acceso a atención médica adecuada para manejar reacciones graves como las RIs, durante al menos una hora después de la inyección. En

el caso de las dosis posteriores, la necesidad de vigilancia posterior a la inyección queda a criterio del médico responsable del tratamiento (ver sección 4.4).

Para consultar las instrucciones de uso y manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Infección activa presente (ver sección 4.4).
- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave (ver sección 4.4).
- Neoplasias malignas activas conocidas (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 a la inyección (RIs)

El tratamiento con ocrelizumab subcutáneo se asocia a RIs, que pueden estar relacionadas con la liberación de citocinas y/u otros mediadores químicos. Los médicos deben advertir a los pacientes que se pueden producir RI durante o en las 24 horas siguientes a la adiministración.. Se han notificado síntomas de una RI con mayor frecuencia con la primera inyección. Las RI pueden ser RI locales o RI sistémicas. Los síntomas frecuentes de una RI local en el lugar de inyección son eritema, dolor, hinchazón y prurito. Los síntomas frecuentes de las RIs sistémicas incluyen cefalea y náuseas (ver sección 4.8).

Poco antes de la inyección, los pacientes deben recibir premedicación para reducir el riesgo de RIs (ver sección 4.2). Se debe observar a los pacientes durante al menos una hora después de la administración de la dosis inicial del medicamento para detectar cualquier síntoma de RI grave. Se debe disponer de los recursos adecuados para el manejo de las RI graves, reacciones de hipersensibilidad y/o reacciones anafilácticas para la dosis inicial del medicamento. En las dosis posteriores, la vigilancia posterior a la inyección queda a criterio del médico responsable del tratamiento. En caso de que se produzcan, para las RI se puede administrar tratamiento sintomático.

Si hay signos de una RI potencialmente mortal, la inyección se debe detener inmediatamente y el paciente debe recibir el tratamiento adecuado. En estos pacientes el tratamiento con ocrelizumab se debe interrumpir permanentemente.

Si un paciente presenta una RI grave, la inyección se deberá interrumpir inmediatamente y el paciente deberá recibir tratamiento sintomático. La inyección sólo se completaría una vez que se hayan resuelto todos los síntomas.

Se asocia ocrelizumab IV con reacciones relacionadas con la perfusión (RRPs), las cuales tambiénpueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos.. Las

RRP se pueden presentar 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.
Se han notificado RRPs graves, algunas de ellas con necesidad de hospitalización, con el uso de ocrelizumab intravenoso.

La hipersensibilidad puede ser clínicamente indistinguible de una RI o una RRP en cuanto a los síntomas. Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad, se debe detener la inyección de forma inmediata y permanente (ver "Reacciones de hipersensibilidad" más adelante).

Reacciones de Hipersensibilidad

También se puede producir una reacción de hipersensibilidad (reacción alérgica aguda al medicamento) RRP. Las reacciones de hipersensibilidad aguda tipo 1 (mediadas por IgE) pueden no diferenciarse clínicamente de los síntomas de las RI.

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 o a cualquier otro excipiente mediada por IgE (ver sección 4.3).

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 4.3 y 4.8).

En estudios con ocrelizumab intravenoso el porcentaje total de pacientes que experimentaron una infección grave fue similar al grupo comparador (ver sección 4.8). 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 intravenoso 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).
Por este motivo no se puede descartar el riesgo de LMP.

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

Si existe la sospecha de LMP, se debe suspender la dosificación de 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 4.3.). 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 perfusión de ocrelizumab intravenoso (ver sección 4.8). 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.

<u>Neoplasias malignas</u>

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 intravenoso, comparado con los grupos control. La incidencia se encontraba dentro del índice de referencia previsible para una población con EM. Los pacientes con una neoplasia maligna activa conocida no deben recibir tratamiento con ocrelizumab (ver sección 4.3). 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.

En la fase controlada de los ensayos clínicos con ocrelizumab intravenoso, la incidencia de cánceres de piel no melanómicos fue baja y no hubo desequilibrio entre los grupos de tratamiento. Entre los años 3 y 4 de tratamiento se observó un aumento de la incidencia debido a la presencia de carcinoma basocelular, que no se observó en los años siguientes. La incidencia se encontraba dentro de la tasa esperada para la población con EM.

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 4.3).

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 pivotales de ocrelizumab intravenoso 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 5.1). 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 y no se recomienda la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas durante el tratamiento y hasta que se produzca la repleción de linfocitos B (en ensayos clínicos, la mediana del tiempo de la repleción de linfocitos B fue de 72 semanas) (ver sección 5.1).

En un estudio aleatorizado abierto, los pacientes con EMR tratados con ocrelizumab intravenoso 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 4.5 y 5.1).

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 con ocrelizumab.

Exposición a Ocrelizumab en el útero y vacunación de neonatos y lacatantes 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 antenuadas 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 4.6).

Sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos 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 víricas 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 ocrelizumab intravenoso (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Después del tratamiento con ocrelizumab intravenoso 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 otras terapias inmunosupresores con ocrelizumab excepto corticosteroides para el tratamiento sintomático de las recaídas (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos mientras reciben Ocrevus y durante 12 meses tras finalizar la última 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 4.4).

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. En estudios con animales también se detectó depleción de linfocitos B *en el útero*.

Los estudios en animales (toxicidad embriofetal) no indican efectos teratógenos. Se observó toxicidad para la reproducción en estudios de desarrollo pre y posnatal (ver sección 5.3).

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

Lactancia

Se desconoce si ocrelizumab o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de ocrelizumab en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en los neonato y lactantes. Se debe indicar a las mujeres que interrumpan la lactancia durante el tratamiento.

Fertilidad

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales en humanos de acuerdo a los estudios de fertilidad masculina y femenina en monos cynomolgus que han sido expuestos a ocrelizumab.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RAMs) más importantes y notificadas con mayor frecuencia fueron reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) (34,3%, 40,1 % en EMR y EMPP, respectivamente) e infecciones (58,5%, 72,2% en EMR y EMPP, respectivamente). Para más información (ver sección 4.4).

El perfil de seguridad de Ocrevus solución inyectable fue consistente con el perfil de seguridad conocido de ocrelizumab intravenoso que se muestra en la Tabla 1, excepto por la reacción adversa muy frecuente de las RIs.

Tabla de reacciones adversas.

En la Tabla 2 se presentan las reacciones advsersas a ocrelizumab intravenoso, observadas en ensayos clínicos y las notificaciones espontáneas. Las RAM se enumeran a continuación de acuerdo con la clasificación por órgano y sistemas (SOC) de MedDRA y por categoría de frecuencia.
Las frecuencias se definen como muy frecuente (≥ 1/10), frecuente (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100), raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raro (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse 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 tardía[3]
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 perfusión[1] reacciones a la inyección[2,3]		

[1]Observado únicamente en el conjunto de datos agrupados de ocrelizumab intravenoso
[2]Observado en un estudio fuera del conjunto de datos agrupados de ocrelizumab intravenoso (asociado a la administración subcutánea).[3]Observados en el periodo poscomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones a la inyección

En función de los síntomas observados, las RIs se clasifican en RIs sistémicas y RIs locales.

En el estudio OCARINA II, 118 pacientes (sin tratamiento previo con ocrelizumab) recibieron la primera inyección. Los síntomas más frecuentes notificados con las RIs sistémicas y las RIs locales fueron: cefalea (2,5 %), náuseas (1,7 %), eritema en el lugar de la inyección (29,7 %), dolor en el lugar de la inyección (14,4 %), hinchazón en el lugar de la inyección (8,5 %) y prurito en el lugar de la inyección (6,8 %). Se produjeron RI en el 48,3 % de estos pacientes después de la primera inyección. De los 118 pacientes, el 11,0 % y el 45,8 % presentaron al menos un caso de RI sistémica y de RI local, respectivamente. Entre los pacientes con RI, la mayoría (82,5 %) presentaron RIs en las 24 horas posteriores al final de la inyección, en lugar de durante la inyección. Todas las RIs fueron no graves y de intensidad leve (71,9 %) o moderada (28,1 %). La mediana de la duración de la RI fue de 3 días en el caso de las RIs sistémicas y de 4 días en el caso de las locales. Todos los pacientes se recuperaron de las RIs, de las que el 26,3 % precisaron tratamiento sintomático.
En el estudio OCARINA I, 125 pacientes recibieron una o más inyecciones subcutáneas de ocrelizumab 1.200 mg. De los 125 pacientes que recibieron la primera inyección, el 16,0 % de los pacientes presentaron al menos un caso de RI sistémica y el 64,0 % de los pacientes presentaron al menos un caso de RI local. En los 104 pacientes que recibieron la segunda inyección, la incidencia de RI sistémicas y de RI locales disminuyó al 7,7 % y al 37,5 %, respectivamente. Todas las RIs fueron no graves y todas, excepto una, tuvieron una intensidad leve o moderada en la primera inyección.

Todas las RIs fueron no graves y de intensidad leve o moderada en la segunda inyección. El 21,2 % y el 17,9 % de los pacientes que presentaron una RI precisaron tratamiento sintomático después de la primera y la segunda inyección, respectivamente.

Ocrelizumab intravenoso se asocia a reacciones relacionadas con la perfusión (RRPs), que también pueden estar relacionadas con la liberación de citocinas y/u otros mediadores químicos. Las RRPs se pueden presentar como prurito, erupción, urticaria, eritema, irritación de garganta, dolor orofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, rubefacción, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareo, náuseas, taquicardia y anafilaxia. Se han notificado RRPs graves, algunas de ellas con necesidad de hospitalización, con el uso de ocrelizumab intravenoso.
Infección

En los estudios con control activo en la EMR, se produjeron infecciones en el 58,5% de los pacientes que recibían ocrelizumab intravenoso frente al 52,5% que recibían interferón beta 1a. Se produjeron infecciones graves en el 1,3% de los pacientes que recibían ocrelizumab intravenoso 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 intravenoso frente al 69,9% de los pacientes que recibían placebo. Se produjeron infecciones graves en el 6,2% de los pacientes que recibían ocrelizumab intravenoso frente al 6,7% de los pacientes que recibían placebo. Todos los pacientes de los estudios pivotales con ocrelizumab intravenoso en EMR y EMPP cambiaron a ocrelizumab intravenoso durante la fase abierta. Entre los años 2 y 3 de tratamiento se observó un aumento en la tasa de infecciones graves en los pacientes con EMR que no se observó en los años siguientes. No se observó un aumento en EMPP.

Infección de las vías respiratorias

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

En los ensayos clínicos de EMR, el 39,9% de los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso 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 intravenoso 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 intravenoso 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 intravenoso 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 intravenoso 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 intravenoso 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 intravenoso 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 estudios con ocrelizumab intravenoso, motivada principalmente por la reducción de IgM. Los datos obtenidos de los ensayos clínicos han mostrado una asociación entre una disminución de los niveles de IgG (e igualmente de IgM o IgA, aunque inferior) y las infecciones graves.

Linfocitos

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

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

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 intravenoso. 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 ocrelizumaben intravenoso 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 intravenoso 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 intravenoso pesentaron 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 intravenoso 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 < LIN y 1.500 células/mm^3) y de grado 2 (entre 1.000 y 1.500 células/mm^3). En general, aproximadamente el 1 % de los pacientes del grupo de ocrelizumab intravenoso tenían neutropenia de Grado 3 o 4. Un paciente con neutropenia de Grado 3 (entre 500 y 1.000 células/mm^3) y un paciente con neutropenia de Grado 4 (<500 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 4.4).

Otras

Un paciente, que recibió 2.000 mg de ocrelizumab intravenoso, murió de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) de etiología desconocida, tras un examen por resonancia magnética (RM) 12 semanas después de la última perfusión; una reacción anafiláctica al agente de contraste con gadolinio (Gd) para RM podría haber contribuido al SRIS.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 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 2.000 mg, administrada como dos perfusiones intravenosas de 1.000 mg separadas por un intervalo de 2 semanas (estudio en fase II de búsqueda de dosis en la EMRR) y 1200 mg, 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 pivotales.

No existe un antídoto específico en caso de sobredosis; interrumpa la inyección inmediatamente y observe al paciente para detectar RIs (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, anticuerpos monoclonales, código ATC: L04AG08.

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.

Ocrelizumab subcutáneo contiene hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20), una enzima utilizada para aumentar la dispersión y absorción de los principios activos coformulados cuando se administran por vía subcutánea.

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 con ocrelizumab intravenoso. 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 intravenoso, hasta el 5% de los pacientes mostraron repleción 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 perfusión intravenosa (estudio en fase II WA21493, N=51) indica que la mediana del tiempo hasta la repleción 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 repleción de linfocitos B hasta el LIN o hasta el valor inicial al cabo de aproximadamente dos años y medio después de la última perfusión.

Eficacia clínica y seguridad

Formulación subcutánea

Estudio OCARINA II
El estudio CN42097 (OCARINA II) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos, realizado para evaluar la farmacocinética, la farmacodinámica, la seguridad, la inmunogenicidad, los efectos radiológicos y clínicos de ocrelizumab subcutáneo en comparación con ocrelizumab intravenoso en pacientes con EMR o EMPP. OCARINA II se diseñó para demostrar la no inferioridad del tratamiento con ocrelizumab subcutáneo frente a ocrelizumab intravenoso basándose en la variable primaria de farmacocinética, el área bajo la curva (AUC) de concentración en función del tiempo, hasta la semana 12 después de la inyección/perfusión (AUC_{w1-12}).Se reclutó un total de 236 pacientes con EMR o EMPP (213 pacientes con EMR, 23 pacientes con EMPP) fueron asignados al azar en una proporción 1:1 al grupo de subcutáneo o al grupo de intravenoso. Durante el periodo controlado (desde el día 0 hasta la semana 24), los pacientes recibieron una única inyección subcutánea de 920 mg en el día 1 del estudio o dos perfusiones intravenosas de 300 mg en los días 1 y 14 del estudio. Después del periodo controlado, todos los pacientes tuvieron la oportunidad de recibir inyecciones subcutáneas adicionales de 920 mg de ocrelizumab en las semanas 24 y 48 (dosis 2 y 3, respectivamente). Se excluyó a los pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con anticuerpos anti-CD20 en los últimos 24 meses, incluido ocrelizumab.

Los pacientes tenían entre 18-65 años de edad y una puntuación EDSS de entre 0 y 6,5 en el momento de la selección. Las características demográficas fueron similares y las características iniciales estuvieron bien equilibradas en los dos grupos de tratamiento. La media de edad fue de 39,9 años en el grupo de administración subcutánea y de 40,0 años en el grupo de administración intravenosa. El 34,7 % de los pacientes eran varones en el grupo de administración subcutánea y el 40,7 % eran varones en el grupo de administración intravenosa. La media/mediana del tiempo desde el diagnóstico de EM fue de 5,70/3,10 años en el grupo de administración subcutánea y de 4,78/2,35 años en el grupo de administración intravenosa.

Se demostró la no inferioridad de la exposición de ocrelizumab tras la administración de 920 mg de Ocrevus subcutáneo en comparación con 600 mg de ocrelizumab por vía intravenosa basándose en la variable primaria de farmacocinética, el AUC hasta la semana 12 (AUC_{w1-12}) después de la inyección (ver sección 5.2).

Formulación intravenosa

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 perfusiones intravenosas de 300 mg, administradas con un intervalo de separación de 2 semanas, y las dosis posteriores se administraron como una única perfusión 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 2 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 naive a tratamientos modificadores de la enfermedad anteriores (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Número medio de recaídas en el último año	1,31	1,33	1,32	1,34
Proporción de pacientes con lesiones en T1 captantes de Gd	42,5	38,1	39,0	41,4
EDSS* media	2,82	2,71	2,73	2,79

* Escala ampliada del estado de discapacidad (Expanded Disability Status Scale)
** Pacientes que no habían recibido ningún tratamiento modificador de la enfermedad (TME) en los 2 años anteriores a la aleatorización.

Los resultados principales de eficacia clínicos y de RM se presentan en la Tabla 3 y la Figura 1.

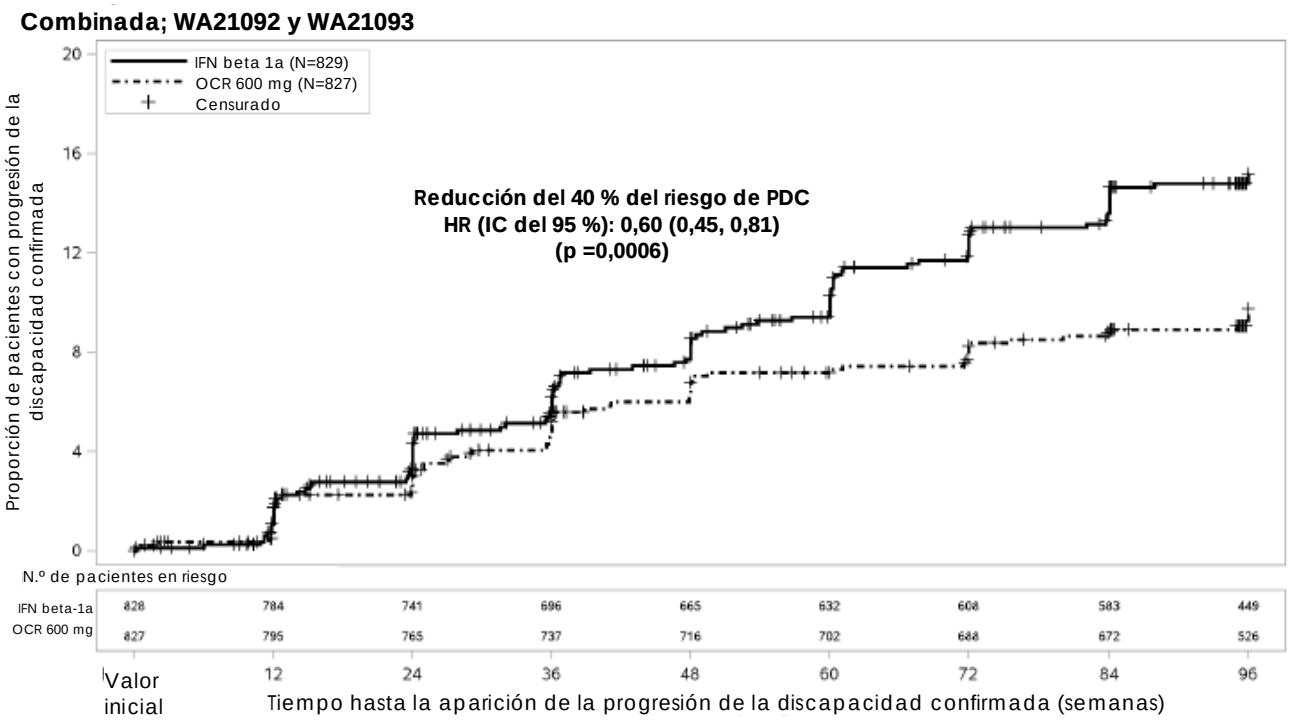
Los resultados de estos estudios revelan que ocrelizumab suprimió de forma significativa las recaídas, la actividad de la enfermedad subclínica medida por RM y la progresión de la enfermedad en comparación con la administración subcutánea de 44 mcg de interferón beta-1a.

Tabla 3 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]	9,8% Ocrelizumab frente a 15,2% IFN 40% (p=0,0006)[7]			
Reducción del riesgo (análisis combinado[1]) Reducción del riesgo (estudios individuales[2])	43% (p=0,0139)[7]		37% (p=0,0169)[7]	
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas (PDC)[3]	7,6% Ocrelizumab frente a 12,0% IFN 40% (p=0,0025)[7]			
Reducción del riesgo (análisis combinado[1]) Reducción del riesgo (estudios individuales[2])	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]	20,7% Ocrelizumab frente a 15,6% IFN			
Aumento relativo (análisis combinado[1])	33% (p=0,0194)			
Aumento relativo (estudios individuales[2])	61% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
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]	48%	29%	48%	25%
Aumento relativo[2]	64% (p<0,0001)		89% (p<0,0001)	
Variables de RM				
Número medio de lesiones en T1 captantes de Gd por RM	0,016	0,286	0,021	0,416
Reducción relativa	94% (p<0,0001)		95% (p<0,0001)	
Número medio de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o aumentadas por RM	0,323	1,413	0,325	1,904
Reducción relativa	77% (p<0,0001)		83% (p<0,0001)	
Cambio porcentual en el volumen cerebral desde la semana 24 hasta la semana 96	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Reducción relativa en la pérdida de volumen cerebral	22,8% (p=0,0042)[6]		14,9% (p=0,0900)	

[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 ≥ 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 ≥ 0,5 cuando la puntuación inicial es > 5,5, estimaciones de Kaplan-Meier en la semana 96
[4] Definida como una reducción de ≥ 1,0 puntos con respecto a la puntuación inicial de EDSS para pacientes con una puntuación inicial de EDSS ≥ 2 y ≤ 5,5, o ≥ 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 ≤ 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 4.

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 perfusiones de 300 mg, administradas con un intervalo de dos semanas entre sí, a lo largo del periodo de tratamiento. Las perfusiones de 600 mg en la EMR y las 2 perfusiones de 300 mg en la EMPP demostraron perfiles de FC/FD coincidentes. Los perfiles de RRP por perfusión fueron también similares, independientemente de si la dosis de 600 mg se administró como perfusión única de 600 mg o como dos perfusiones de 300 mg separadas por un intervalo de dos semanas (ver las secciones 4.8 y 5.2), pero debido a que se administraron más perfusiones con la pauta de 2 perfusiones de 300 mg, el número total de RRP fue superior. Por tanto, después de la Dosis 1 se recomienda administrar ocrelizumab como perfusión única de 600 mg (ver sección 4.2) para reducir el número total de perfusiones (con exposición simultánea a metilprednisolona profiláctica y un antihistamínico) y las reacciones relacionadas con la perfusión.

Tabla 4 Diseño del estudio y características demográficas e iniciales del Estudio WA25046.

Nombre del estudio	**Estudio WA25046 ORATORIO (n=732)**	
Diseño del estudio		
Población del estudio	Pacientes con forma primaria progresiva de EM	
Duración del estudio	En función de los acontecimientos (*un mínimo de 120 semanas y 253 acontecimientos confirmados de progresión de la discapacidad)* *(Mediana del tiempo de seguimiento:* Ocrelizumab *3,0 años, Placebo 2,8 años)*	
Antecedentes de la enfermedad en la selección	Edad entre 18 y 55 años, EDSS de entre 3,0 y 6,5	
Grupos de tratamiento	Grupo A: 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 5 y la Figura 2.

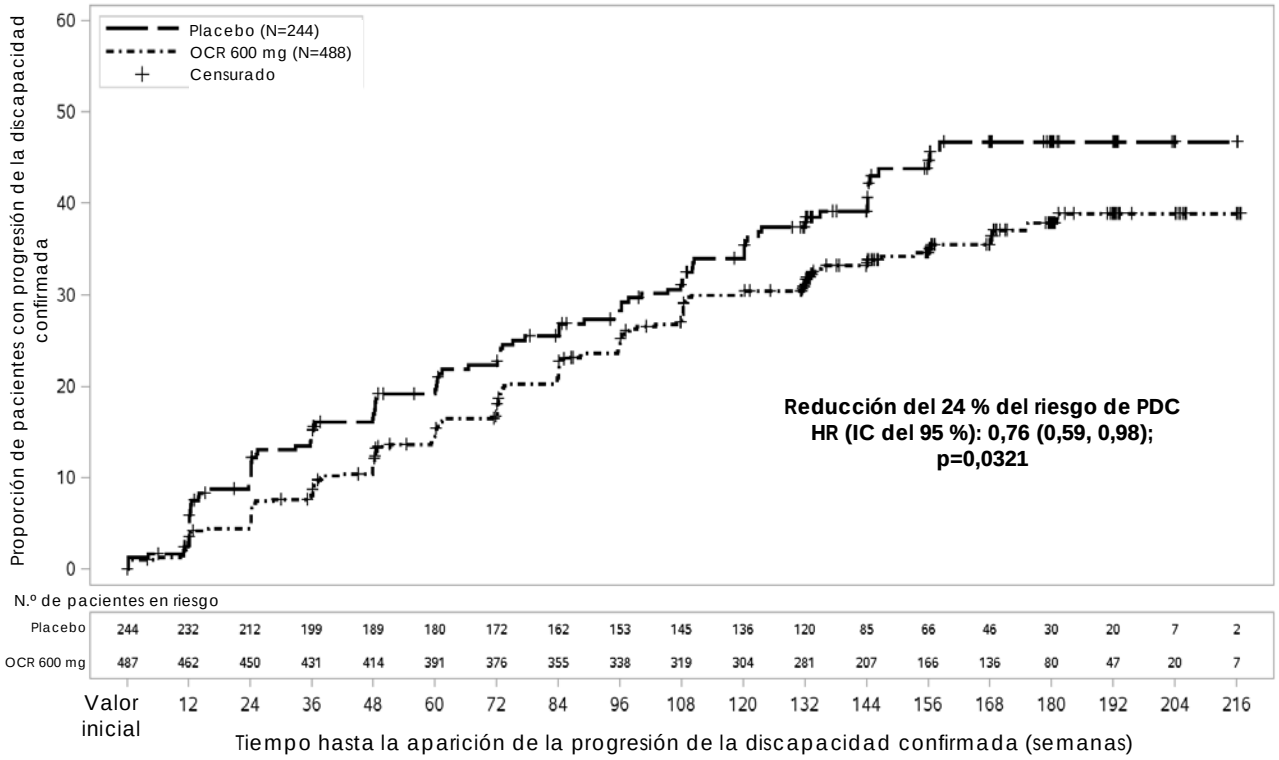
Los resultados de este estudio revelan que ocrelizumab retrasa de forma significativa la progresión de la enfermedad y reduce el deterioro en la velocidad de la marcha en comparación con placebo.

Tabla 5 Variables principales clínicas y de RM del estudio WA25046 (EMPP)

	Estudio 3	
Variables	**WA25046 (Oratorio)**	
	Ocrelizumab 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 ≥ 1,0 punto con respecto a la puntuación inicial de la EDSS para pacientes con una puntuación inicial de 5,5 o inferior, o ≥ 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 de edad: 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 de edad: 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 ≥7,0 (PDC 24 semanas con EDSS≥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.

Inmunogenicidad

Formulación subcutánea

En los estudios OCARINA I y OCARINA II, ningún paciente presentó anticuerpos antifármaco (AAF) contra ocrelizumab durante el tratamiento. Los pacientes del estudio OCARINA II fueron evaluados al inicio y cada 6 meses después del tratamiento durante todo el ensayo para determinar la presencia de AAF. Por consiguiente, es posible que no se detecten AAF transitorios entre los momentos evaluados.

La incidencia de anticuerpos anti-rHuPH20 (hialuronidasa) durante el tratamiento en pacientes tratados con ocrelizumab subcutáneo en el estudio OCARINA I fue del 2,3 % (3/132). Ningún paciente del estudio OCARINA II presentó anticuerpos anti-rHuPH20 durante el tratamiento.

Formulación intravenosa

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 AAF. 12 de los 1.311 (~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 ocrelizumab.

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 intravenoso 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 intravenoso 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 intravenoso 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 intravenoso y en el grupo control, respectivamente. Ver las secciones 4.4 y 4.5.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Ocrevus en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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. Tras la administración subcutánea de 920 mg de ocrelizumab, la exposición media estimada (AUC durante el intervalo de administración de 24 semanas) fue de 3.730 µg/ml·día. La variable primaria de farmacocinética en el estudio OCARINA II, AUC_{w1-12}, tras administrar vía subcutánea 920 mg de ocrelizumab no fue inferior al de 600 mg de ocrelizumab intravenoso. El cociente entre medias geométricas del AUC_{w1-12} fue de 1,29 (IC90%: 1,23-1,35).

Absorción

Ocrelizumab se administró como inyección subcutánea.
La biodisponibilidad estimada tras la administración subcutánea de 920 mg de ocrelizumab fue del 81 %. La $C_{máx}$ media fue de 132 µg/ml y el $t_{máx}$ se alcanzó al cabo de aproximadamente 4 días (intervalo: 2-13 días).

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 4.2).

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.

5.3 Datos preclínicos 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 intravenoso 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. Se detectaron niveles medibles de ocrelizumab en la leche materna (aproximadamente 0,2 % de los niveles séricos mínimos en situación de equilibrio) durante el periodo de lactancia.

Hialuronidasa

Los datos de los estudios preclínicos de la hialuronidasa recombinante humana no muestran riesgos especiales según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas incluyendo variables de seguridad farmacológica.

La hialuronidasa (rHuPH20) se encuentra en la mayoría de los tejidos del cuerpo humano. La administración de ocrelizumab subcutáneo con hialuronidasa fue bien tolerada en ratas y cerdos enanos en los estudios de tolerancia locales.

Los estudios de toxicología para la función reproductora con rHuPH20 revelaron toxicidad embriofetal en ratones, sin embargo, con un nivel de efecto >1100 veces superior a la dosis clínica sugerida, sin evidencia de teratogenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20),
Acetato de sodio trihidrato (E 262),
Ácido acético glacial,
α,α-trehalosa dihidrato,
Polisorbato 20 (E 432),
L-metionina,
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

.

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

2 años

Jeringa preparada

- Se ha demostrado la estabilidad física y química una vez abierto el envase hasta 30 días a 2-8 °C y durante 8 horas a ≤30 °C sin protección frente a la luz.
- Desde el punto de vista microbiológico, después de la transferencia del vial a la jeringa, el producto se debe usar de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superar las 24 horas a 2-8 °C, a menos que la preparación se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2°C – 8°C).
No congelar. No agitar.
Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Si fuera necesario, el vial sin abrir se puede conservar fuera de la nevera a temperaturas ≤25 °C durante un máximo de 12 horas.

Los viales se pueden sacar y volver a colocar en la nevera siempre que el tiempo total del vial sin abrir fuera de la nevera no supere las 12 horas a ≤25 °C.

Para las condiciones de conservación tras la preparación de la jeringa, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

23 ml de solución inyecctable en un vial (vidrio Tipo I transparente). Tamaño de envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El medicamento se debe inspeccionar visualmente antes de su administración para comprobar que no hay partículas o decoloración.

El medicamento es de un solo uso y debe ser preparado por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.

No se han observado incompatibilidades entre este medicamento y el polipropileno (PP), policarbonato (PC), polietileno (PE), cloruro de polivinilo (PVC), poliuretano (PUR) y acero inoxidable.
Preparación de la jeringa

- Antes del uso, se debe retirar el vial de la nevera para dejar que la solución alcance la temperatura ambiente.
- Se debe extraer todo el contenido de la solución inyectable de Ocrevus del vial con una jeringa y una aguja de transferencia (se recomienda una aguja de calibre 21G).
- Retire la aguja de transferencia y conecte un equipo de perfusión subcutánea (p. ej. con alas/mariposa) que contenga una aguja de 24-26G para la inyección. Para la

administración se debe utilizar un equipo de perfusión subcutánea con un volumen de retención residual que NO sea superior a 0,8 ml.
- Hay que purgar la vía de perfusión subcutánea con la solución inyectable para eliminar el aire de la vía de perfusión y se detendrá antes de que el líquido llegue a la aguja.
- Asegúrese de que la jeringa contiene exactamente 23 ml de solución después de purgar y expulsar cualquier exceso de volumen de la jeringa.
- La administración se debe realizar de inmediato para evitar que la aguja se obstruya. No se debe almacenar la jeringa preparada que se ha conectado al equipo de perfusión subcutánea ya purgado.

Si la dosis no se administra inmediatamente, consulte "Conservación de la jeringa" a continuación.

Conservación de la jeringa

- Si no se va a administrar la dosis inmediatamente, utilice una técnica aséptica para extraer todo el contenido de Ocrevus solución inyectable del vial a la jeringa para tener en cuenta el volumen de dosis (23 ml) y el volumen de purgado del equipo de perfusión subcutánea. Se debe sustituir la aguja de transferencia por un tapón de cierre de jeringa. No acople un equipo de perfusión subcutánea para la conservación.

- Si la jeringa se ha conservado en nevera, deje que alcance la temperatura ambiente antes de la administración.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1231/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 8 de Enero de 2018
Fecha de la última renovación: 21 de Septiembre de 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

<{DD/mes/AAAA}>

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

ANEXO II

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
United States
Roche Singapore Technical Operations, Pte. Ltd
10 Tuas Bay Link
637394 Singapore
Singapore

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Whylen
Germany

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **- Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o

como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ocrevus 300 mg concentrado para solución para perfusión
ocrelizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 300 mg de ocrelizumab en 10 ml (30 mg/ml)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Acetato de sodio trihidrato
Ácido acético glacial
Trehalosa dihidrato
Polisorbato 20
Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
300 mg/10 ml
1 vial
2 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Para vía intravenosa después de diluir
No agitar el vial

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Mantener el vial en el envase exterior para protegerlo de la luz
Mantener los viales en el envase exterior para protegerlos de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1231/001 Envase de 1 vial
EU/1/17/1231/002 Envase de 2 viales

13. NÚMERO DE LOTE < CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Ocrevus 300 mg concentrado para solución para perfusión
Ocrelizumab
IV después de la dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

300 mg/10 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ocrevus 920 mg solución inyectable
ocrelizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 920 mg de ocrelizumab en 23 ml de solución

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20),
acetato de sodio trihidrato
ácido acético glacial
α,α-trehalosa dihidrato
polisorbato 20
L-metionina
agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
920 mg/23 ml
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Sólo para vía subcutánea
No agitar el vial

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Mantener el vial en el envase exterior para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1231/003

13. NÚMERO DE LOTE < CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Ocrevus 920 mg solución inyecctable
ocrelizumab
Sólo para vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

920 mg/23 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Ocrevus 300 mg concentrado para solución para perfusión

ocrelizumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ocrevus y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ocrevus
3. Cómo usar Ocrevus
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ocrevus
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ocrevus y para qué se utiliza

Qué es Ocrevus

Ocrevus contiene el principio activo “ocrelizumab”. Se trata de un tipo de proteína llamada “anticuerpo monoclonal”. Los anticuerpos actúan uniéndose a dianas específicas en su organismo.

Para qué se utiliza Ocrevus

Ocrevus se utiliza para tratar adultos con:
- Formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR)
- Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) temprana

Qué es la Esclerosis Múltiple:

La esclerosis múltiple (EM) afecta al sistema nervioso central, especialmente a los nervios del cerebro y a la médula espinal. En la EM, el sistema inmunitario (sistema de defensa del organismo) funciona de forma incorrecta, atacando la capa protectora (llamada vaina de mielina) situada alrededor de las células nerviosas y provocando inflamación. La ruptura de la vaina de mielina impide a los nervios funcionar adecuadamente.

Los síntomas de EM dependen de la parte del sistema nervioso central que esté afectada y pueden incluir, problemas para caminar y mantener el equilibrio, debilidad, entumecimiento, visión doble y borrosa, mala coordinación y problemas de vejiga.

- **En las formas recurrentes de EM** los pacientes presentan crisis repetidas de síntomas (brotes). Los síntomas pueden aparecer de forma repentina en el plazo de unas pocas horas, o lentamente en el transcurso de varios días. Los síntomas desaparecen o mejoran entre cada brote pero el daño puede acumularse y producir una discapacidad permanente.

- **En los pacientes con EM primaria progresiva** generalmente los síntomas empeoran de forma continuada desde el inicio de la enfermedad.

Cómo funciona Ocrevus

Ocrevus se une a linfocitos B específicos, que son un tipo de glóbulos blancos que forman parte del sistema inmunitario y desempeñan una función en la EM. Ocrevus se une y elimina estos linfocitos B específicos. Esto reduce la inflamación y los ataques sobre la vaina de mielina, reduce las probabilidades de experimentar una recaída y ralentiza la progresión de la enfermedad.

- **En las formas recurrentes de EM (EMR)**, Ocrevus ayuda a reducir de forma significativa el número de crisis (brotes) y ralentizar de forma significativa la progresión de la enfermedad. Ocrevus también aumenta de forma significativa la probabilidad de que un paciente no presente evidencia de actividad de la enfermedad (lesiones cerebrales, brotes y empeoramiento de la discapacidad).

- **En la EM primaria progresiva (EMPP)**, Ocrevus ayuda a ralentizar la progresión de la enfermedad y a reducir el deterioro de la velocidad de la marcha.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ocrevus

No use Ocrevus:

- si es alérgico al ocrelizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si actualmente presenta una infección.
- si le han diagnosticado problemas graves en su sistema inmunitario.
- si tiene cáncer.

Si usted no está seguro, hable con su médico antes de usar Ocrevus.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Ocrevus si alguna de las siguientes condiciones se aplica a su caso. Puede que su médico decida retrasar su tratamiento con Ocrevus o que decida que usted no puede usar Ocrevus si:
- usted tiene una **infección**. Su médico esperará hasta que la infección se haya resuelto antes de administrarle Ocrevus.
- usted ha padecido alguna vez **hepatitis B** o es portador del virus de la hepatitis B. Esto se debe a que medicamentos como Ocrevus pueden hacer que el virus de la hepatitis B vuelva a activarse. Antes del tratamiento con Ocrevus, su médico comprobará si está en riesgo de infección por hepatitis B. Los pacientes que han tenido hepatitis B o que son portadores del virus de la hepatitis B se someterán a un análisis de sangre y serán supervisados por un médico para detectar signos de infección por hepatitis B.
- usted padece **cáncer** o si ha padecido cáncer en el pasado. Es posible que su médico opte por retrasar su tratamiento con Ocrevus.

Efectos en el sistema inmunitario:

- **Enfermedades que afectan a su sistema inmunitario:** si usted padece otra enfermedad que afecta al sistema inmunitario. Es posible que no sea apto para el tratamiento con Ocrevus.
- **Medicamentos que afectan a su sistema inmunitario:** si usted ha tomado alguna vez, está tomando o tiene previsto tomar medicamentos que afectan al sistema inmunitario – como quimioterapia, inmunosupresores u otros medicamentos empleados para tratar la EM. Es posible que su médico opte por retrasar su tratamiento con Ocrevus o que le pida que interrumpa dichos medicamentos antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus. Para más información ver más adelante “Otros medicamentos y Ocrevus”.

Reacciones relacionadas con la perfusión

- Las reacciones relacionadas con la perfusión son el efecto adverso más frecuente del tratamiento con Ocrevus.
- **Informe inmediatamente a su médico o enfermero si tiene cualquier reacción relacionada con la perfusión** (ver en la sección 4 una lista de reacciones relacionadas con la perfusión). Las reacciones relacionadas con la perfusión pueden producirse durante la perfusión o hasta 24 horas después de la misma.
- Para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión, su médico le administrará otros medicamentos antes de cada perfusión de Ocrevus (ver sección 3) y se le someterá a una estrecha supervisión durante la perfusión y al menos una hora después de la administración de la misma.

Infecciones

- Informe a su médico antes de recibir el tratamiento con Ocrevus si cree que podría tener una infección. Su médico esperará a que su infección se haya resuelto antes de administrarle el tratamiento con Ocrevus.
- Usted podría contraer infecciones más fácilmente con Ocrevus. Esto se debe a que las células inmunitarias sobre las que actúa Ocrevus también ayudan a combatir infecciones.
- Antes de que usted comience el tratamiento con Ocrevus y antes de las siguientes perfusiones, su médico puede solicitarle un análisis de sangre para confirmar el estado de su sistema inmunitario ya que las infecciones pueden presentarse más frecuentemente en caso de problemas graves en su sistema inmunitario.
- Si usted ha sido tratado con Ocrevus para esclerosis múltiple primaria progresiva, y tiene dificultades al tragar, Ocrevus puede aumentar el riesgo de neumonía grave.
- **Informe inmediatamente a su médico o enfermero si experimenta cualquiera de estos signos de infección durante o después del tratamiento con Ocrevus:**
  - fiebre o escalofríos
  - tos que no desaparece
  - herpes (como aftas, herpes zóster o úlceras genitales).
- **Informe inmediatamente a su médico o enfermero si cree que la EM está empeorando o si percibe cualquier síntoma nuevo**. Esto se debe a una infección muy rara y potencialmente mortal del cerebro, llamada “leucoencefalopatía multifocal progresiva” (LMP), que puede causar síntomas similares a los de la EM. La LMP puede presentarse en pacientes que toman Ocrevus.
  Informe a su pareja o cuidador acerca del tratamiento con Ocrevus. Ellos podrían percibir síntomas de LMP que usted no percibe, como fallos de memoria, problemas para pensar, dificultad para caminar, pérdida de visión o cambios en su forma de hablar. Es posible que su médico necesite estudiarlos.

Vacunas

- Informe a su médico si ha recibido recientemente cualquier vacuna o podría recibir una vacuna en el futuro próximo.
- Durante el tratamiento con Ocrevus, usted no debe recibir vacunas vivas o vivas atenuadas (por ejemplo, BCG para la tuberculosis o vacunas contra la fiebre amarilla).
- Su médico puede recomendarle que se vacune de la gripe estacional.
- Su médico verificará si usted necesita alguna vacuna antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus. Las vacunas deben administrarse al menos 6 semanas antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus.

Niños y adolescentes

Ocrevus no está destinado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Esto se debe a que aún no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Ocrevus

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.
Especialmente, informe a su médico si:

- usted ha tomado alguna vez, está tomando o tiene previsto tomar **medicamentos que afectan el sistema inmunitario** – como quimioterapia, inmunosupresores u otros medicamentos empleados para tratar la EM. El efecto sobre el sistema inmunitario de estos medicamentos administrados junto con Ocrevus podría ser demasiado fuerte. Es posible que su médico opte por retrasar su tratamiento con Ocrevus o que le pida que interrumpa dichos medicamentos antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus.
- usted está tomando **medicamentos para la hipertensión arterial**. Esto se debe a que Ocrevus puede disminuir su tensión arterial. Puede que su médico le pida que interrumpa sus medicamentos para la tensión arterial 12 horas antes de cada perfusión de Ocrevus.

Si alguna de estas condiciones se aplica a su caso (o usted no está seguro), hable con su médico antes de usar Ocrevus.

Embarazo

- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de que se le administre este medicamento. Esto se debe a que Ocrevus puede cruzar la barrera placentaria y afectar a su bebé.
- No use Ocrevus si está embarazada a menos que lo haya comentado con su médico. Su médico sopesará el beneficio de usar Ocrevus frente al riesgo que esto constituye para su bebé.
- Consulte a su médico antes de vacunar a su bebé.

Anticoncepción para mujeres

Si usted puede quedarse embarazada (concebir), Las mujeres en edad fértil, deberán utilizar métodos anticonceptivos:

- durante el tratamiento con Ocrevus y
- durante 12 meses después de la última perfusión de Ocrevus.

Lactancia

No dé el pecho mientras recibe tratamiento con Ocrevus. Esto se debe a que Ocrevus puede pasar a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Se desconoce si Ocrevus puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas.

Su médico le comunicará si la EM puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas con seguridad.

Ocrevus contiene sodio

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

3. Cómo usar Ocrevus

Ocrevus será administrado por un médico o enfermero experimentado en el uso de este tratamiento. Le mantendrá en observación durante la administración del medicamento por si sufre algún efecto adverso. Ocrevus siempre se le administrará como goteo (perfusión intravenosa).

Medicamentos que recibirá antes de Ocrevus

Antes de recibir Ocrevus, se le administrarán otros medicamentos para prevenir o reducir posibles efectos adversos como reacciones relacionadas con la perfusión (ver las secciones 2 y 4 para más información sobre las reacciones relacionadas con la perfusión).
Recibirá un corticosteroide y un antihistamínico antes de cada perfusión y puede que también se le administren medicamentos para reducir la fiebre.

Cuánto Ocrevus y con qué frecuencia se administra

Usted recibirá una dosis total de 600 mg de Ocrevus cada 6 meses.
- La primera dosis de 600 mg de Ocrevus se administrará como 2 perfusiones (300 mg cada una) separadas por un intervalo de 2 semanas. Cada perfusión durará alrededor de 2 horas y 30 minutos.
- Las siguientes dosis de 600 mg de Ocrevus se administrarán como una sola perfusión. Dependiendo de la velocidad de la siguiente perfusión, ésta durará bien alrededor de 3 horas y 30 minutos o bien 2 horas.

Cómo administrar Ocrevus

- Ocrevus será administrado por un médico o un enfermero. Se administrará como una perfusión en una vena (perfusión intravenosa o perfusión “IV”).
- Será supervisado estrechamente mientras recibe Ocrevus y durante al menos 1 hora después de la perfusión. Esto es por si presenta algún efecto adverso como reacciones relacionadas con la perfusión. La perfusión podrá ralentizarse, interrumpirse temporalmente o suspenderse permanentemente en caso de que presente una reacción relacionada con la perfusión, y dependiendo de la gravedad de la misma (ver las secciones 2 y 4 para más información sobre las reacciones relacionadas con la perfusión).

Si se olvida la administración de una perfusión de Ocrevus

- Si se salta una perfusión de Ocrevus, hable con su médico para programar una nueva perfusión lo antes posible. No espere hasta su siguiente perfusión programada.
- Para obtener el beneficio completo de Ocrevus, es importante que reciba cada perfusión cuando corresponda.

Si interrumpe el tratamiento con Ocrevus

- Es importante que continúe su tratamiento durante el tiempo que usted y su médico consideren que le está ayudando.
- Algunos efectos adversos pueden estar relacionados con niveles bajos de linfocitos B. Después de finalizar el tratamiento con Ocrevus, puede continuar experimentando efectos adversos hasta que sus linfocitos B vuelvan a alcanzar los niveles normales. Sus niveles en sangre de linfocitos B aumentarán gradualmente hasta alcanzar niveles normales. Esto puede prolongarse durante un periodo de entre seis meses y dos años y medio, o incluso más años en casos raros.
- Antes de empezar a tomar cualquier otro medicamento, informe a su médico sobre cuándo recibió la última perfusión de Ocrevus.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se han comunicado los siguientes efectos adversos con Ocrevus:

Efectos adversos graves:

Reacciones relacionadas con la perfusión

- Las reacciones relacionadas con la perfusión son el efecto adverso más frecuente del tratamiento con Ocrevus (muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas). En la mayoría de los casos son reacciones leves, pero pueden producirse algunas reacciones graves.
- **Informe inmediatamente a su médico o enfermero si experimenta cualquier signo o síntoma de una reacción relacionada con la perfusión durante la perfusión o hasta 24 horas después de la perfusión.** Los síntomas pueden incluir, entre otros:
  - picor de la piel
  - erupción cutánea
  - ronchas
  - enrojecimiento de la piel
  - irritación o dolor de garganta
  - dificultad para respirar
  - hinchazón de la garganta
  - rubor
  - tensión arterial baja
  - fiebre
  - cansancio
  - dolor de cabeza
  - mareo
  - náuseas
  - latido cardíaco rápido.
- Si presenta una reacción relacionada con la perfusión, se le administrarán medicamentos para tratarla, y es posible que la perfusión tenga que ralentizarse o suspenderse. Cuando la reacción haya remitido se podrá continuar con la perfusión. Si la reacción relacionada con la perfusión es potencialmente mortal, su médico suspenderá permanentemente el tratamiento con Ocrevus.

Infecciones

- Usted podría contraer infecciones más fácilmente con Ocrevus. Se han observado las siguientes infecciones en pacientes tratados con Ocrevus en el contexto de la EM:
  - **Muy frecuentes**: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
    - dolor de garganta y secreción nasal (infección de las vías respiratorias superiores)
    - gripe.
  - **Frecuentes**: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
    - infección sinusal
    - bronquitis (inflamación del tubo bronquial)
    - infección por herpes (afta o herpes zóster)
    - infección de estómago e intestino (gastroenteritis)
    - infección de las vías respiratorias
    - infección vírica
    - infección cutánea (celulitis)

Algunas de ellas pueden ser graves.

- **Informe inmediatamente a su médico o enfermero si experimenta cualquiera de estos signos de infección:**
  - fiebre o escalofríos
  - tos que no desaparece
  - herpes (como aftas, herpes zóster y úlceras genitales).

Otros efectos adversos

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- disminución de ciertas proteínas en la sangre (inmunoglobulinas) que ayudan a proteger frente a infecciones.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- secreción del ojo con picor, enrojecimiento e hinchazón (conjuntivitis)
- tos
- acumulación de moco denso en la nariz, la garganta o el pecho
- niveles bajos de un tipo de glóbulos blancos (neutropenia).

Desconocida: no se sabe con que frecuencia se producen estos efectos adversos
- reducción de los globulos blancos que se produce con retraso

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ocrevus

Los profesionales sanitarios del hospital o la clínica conservarán Ocrevus bajo las siguientes condiciones:
- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase exterior y en la etiqueta del vial después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar este medicamento en nevera (2ºC - 8ºC). No congelar. Conservar los viales en el envase exterior para protegerlos de la luz.

Ocrevus debe diluirse antes de su administración. La dilución la realizará un profesional sanitario. Se recomienda utilizar el medicamento inmediatamente después de la dilución. Si no se utiliza inmediatamente, los periodos de conservación durante el uso y las condiciones antes de su uso serán responsabilidad del profesional sanitario y, por lo general, no superarán las 24 horas a 2ºC – 8ºC y las 8 horas posteriores a temperatura ambiente.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ocrevus

- El principio activo es ocrelizumab. Cada vial contiene 300 mg de ocrelizumab en 10 ml a una concentración de 30 mg/ml.
- Los demás componentes son acetato de sodio trihidrato (ver Sección 2 “Ocrevus contiene sodio”), ácido acético glacial, trehalosa dihidrato, polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

- Ocrevus es una solución entre transparente y ligeramente opalescente, y entre incolora y marrón claro.
- Se suministra como concentrado para solución para perfusión.
- Este medicamento está disponible en envases que contienen 1 ó 2 viales (viales de 10 ml de concentrado). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Responsable de la fabricación

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta
(See Ireland)

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Francia
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Para más información lea la Ficha Técnica.

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Posología

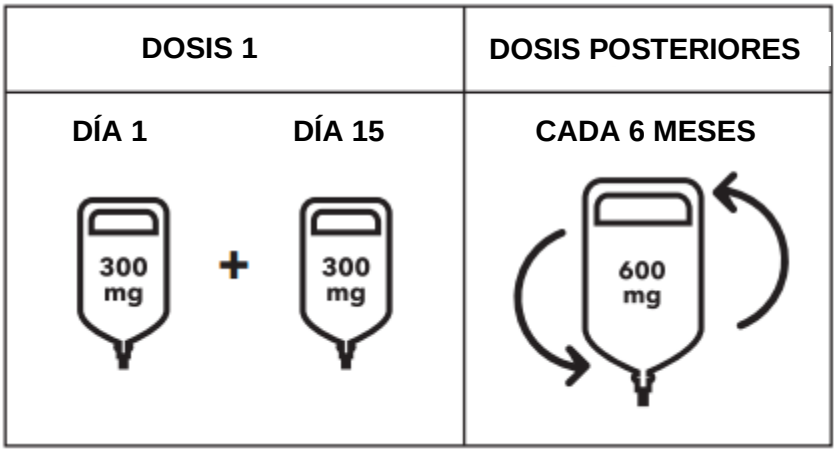
- Dosis inicial

La dosis inicial de 600 mg se administra como dos perfusiones intravenosas separadas; primero una perfusión de 300 mg seguida de una segunda perfusión de 300 mg que se administra 2 semanas después.

- Dosis posteriores

Después de la dosis inicial, las dosis posteriores de ocrelizumabse administran como una única perfusión intravenosa de 600 mg cada 6 meses (Tabla 1). La primera de las dosis posteriores de 600 mg se debe administrar seis meses después de la primera perfusión de la dosis inicial. Debe respetarse un intervalo mínimo de 5 meses entre cada dosis de ocrelizumab..

Figura 1: Dosis y pauta posológica de Ocrevus



Manejo de las RRP antes de la perfusión

- El tratamiento con ocrelizumabdebe iniciarlo y supervisarlo un profesional sanitario experimentado y con acceso a un apoyo médico adecuado para el manejo de reacciones graves como las reacciones graves relacionadas con la perfusión (RRP), reacciones de hipersensibilidad y/o reacciones anafilácticas.

- Premedicación para las RRP

  Se administrarán las dos siguientes premedicaciones antes de cada perfusión de Ocrevus para reducir la frecuencia y la gravedad de las RRP:
  - 100 mg de metilprednisolona intravenosa (o equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de cada perfusión;
  - un antihistamínico aproximadamente 30-60 minutos antes de cada perfusión.

Además, también podrá considerarse la premedicación con un antipirético (p. ej., paracetamol) aproximadamente 30-60 minutos antes de cada perfusión de Ocrevus.

- Puede producirse hipotensión, como síntoma de una RRP, durante las perfusiones de Ocrevus. Por lo tanto, debe considerarse la interrupción de tratamientos antihipertensivos durante 12 horas antes de y durante cada perfusión de Ocrevus. No se han estudiado los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (clases III y IV de la New York Heart Association).

Instrucciones para la 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 perfusión diluida.
- El medicamento está destinado para un solo uso.
- El concentrado puede contener partículas finas translúcidas y/o reflectivas asociadas con opalescencia aumentada. No utilizar El concentrado si presenta cambio de coloración o si el concentradocontiene alguna partícula extraña.
- El medicamento se debe diluir antes de su administración. Las soluciones para administración intravenosa se preparan por dilución del concentrado en una bolsa de perfusión que contiene 9 mg/ml de solución para perfusión de cloruro de sodio isotónico al 0,9% (300 mg/250 ml ó 600 mg/500 ml), para alcanzar una concentración final de aproximadamente 1,2 mg/ml.• La solución para perfusión diluida debe administrarse mediante un equipo de perfusión con un filtro en línea de 0,2 o 0,22 micras.
- Antes de iniciar la perfusión intravenosa, el contenido de la bolsa de perfusión debe estar a temperatura ambiente para evitar una reacción a la perfusión debida a la administración de la solución a temperaturas bajas.

Forma de administración

- Después de la dilución, el tratamiento se administra como perfusión intravenosa a través de una vía específica.
- Las perfusiones de no se deben administrar en perfusión intravenosa rápida o bolo.

Tabla 1: Dosis y pauta posológica de Ocrevus

<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>Cantidad de ocrelizumab a administrar</th><th>Instrucciones de perfusión</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Dosis inicial (600 mg)
dividida en 2 perfusiones</td><td>Perfusión 1</td><td>300 mg en 250 ml</td><td rowspan="2">• Iniciar la perfusión a una velocidad de 30 ml/hora durante 30 minutos.
• La velocidad puede aumentarse en incrementos de 30 ml/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 180 ml/hora.
• Cada perfusión se administrará durante aproximadamente 2,5 horas.</td></tr>
<tr><td>Perfusión 2
(2 semanas después)</td><td>300 mg en 250 ml</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Dosis posteriores (600 mg) perfusión única una vez cada 6 meses</td><td>Opción 1

Perfusión de aproximadamente 3,5 horas de duración</td><td>600 mg en 500 ml</td><td>• Iniciar la perfusión a una velocidad de 40 ml/hora durante 30 minutos.
• La velocidad puede aumentarse en incrementos de 40 ml/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 200 ml/hora.
• Cada perfusión se administrará durante aproximadamente 3,5 horas.</td></tr>
<tr><td colspan="3">O</td></tr>
<tr><td>Opción 2

Perfusión de aproximadamente 2 horas de duración</td><td>600 mg en 500 ml</td><td>• Iniciar la perfusión a una velocidad de 100 ml/hora durante los primeros 15 minutos.
• Aumentar la velocidad de la pefusión a 200 ml/hora durante los siguientes 15 minutos
• Aumentar la velocidad de la pefusión a 250 ml/hora durante los siguientes 30 minutos
• Aumentar la velocidad de la pefusión a 300 ml/hora durante los 60 minutos restantes
• Cada perfusión debe administrarse en 2 horas aproximadamente.</td></tr>
</table>

Manejo de las RRP durante y después de la perfusión

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

Durante la perfusión

- Ajustes de la perfusión en caso de RRP

En caso de que se produzcan RRP durante la perfusión, consulte los siguientes ajustes.

RRP potencialmente mortales

Si hay signos de una RRP potencialmente mortal o incapacitante durante una perfusión, tales como hipersensibilidad aguda o síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, la perfusión debe suspenderse inmediatamente y el paciente recibirá tratamiento adecuado. En estos pacientes la perfusión se debe suspender de forma permanente (ver sección 4.3).

RRP graves

Si un paciente experimenta una RRP grave (como disnea) o una combinación de síntomas de rubor, fiebre y dolor de garganta, la perfusión se interrumpirá inmediatamente y el paciente recibirá tratamiento sintomático. La perfusión se reiniciará únicamente después de la resolución de todos los síntomas. La velocidad de perfusión inicial en el momento del reinicio debe ser la mitad de la velocidad de perfusión en el momento de aparición de la reacción. No se requiere ningún ajuste de la perfusión para las perfusiones posteriores, a menos que el paciente experimente una RRP.

RRP de leves a moderadas

Si un paciente experimenta una RRP de leve a moderada (p. ej., cefalea), la velocidad de perfusión debe reducirse a la mitad de la velocidad de perfusión en el momento de la aparición del acontecimiento. Esta velocidad reducida se debe mantener durante al menos 30 minutos. Si se tolera, la velocidad de perfusión podrá incrementarse en función de la velocidad de perfusión inicial del paciente. No se requiere ningún ajuste de la perfusión para las perfusiones posteriores, a menos que el paciente experimente una RRP.

- Los pacientes que experimenten síntomas pulmonares graves, como broncoespasmo o exacerbación asmática, deben interrumpir la perfusión inmediatamente y de forma permanente. Tras administrar el tratamiento sintomático, se supervisará al paciente hasta la resolución de los síntomas pulmonares, ya que la mejoría inicial de los síntomas clínicos podría ir seguida de un deterioro.

- Puede ser clinicamente indistinguible la hipersensibilidad de una RRP en términos de síntomas. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad durante la perfusión, la perfusión se debe suspender inmediatamente y de forma permanente.

Después de la perfusión

- Se debe supervisar a los pacientes durante al menos una hora después de la finalización de la perfusión para detectar posibles síntomas de una RRP.
- Los médicos deben advertir a los pacientes de que una RRP puede producirse dentro de las 24 horas posteriores a la perfusión.

Periodo de Validez

Vial sin abrir

2 años

Solución diluida para perfusión intravenosa

- Se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 horas a 2-8º C y posteriormente 8 horas a temperatura ambiente.
- Desde el punto de vista microbiológico, la perfusión 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 2-8ºC y posteriormente 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 perfusión intravenosa no pueda completarse en el mismo día, la solución restante debe descartarse.

Prospecto: información para el paciente

Ocrevus 920 mg solución inyectable

ocrelizumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted,y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ocrevus y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ocrevus
3. Cómo usar Ocrevus
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ocrevus
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ocrevus y para qué se utiliza

Qué es Ocrevus

Ocrevus contiene el principio activo “ocrelizumab”. Se trata de un tipo de proteína llamada “anticuerpo monoclonal”. Los anticuerpos actúan uniéndose a dianas específicas en su organismo.

Para qué se utiliza Ocrevus

Ocrevus se utiliza para tratar adultos con:
- Formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR)
- Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) temprana

Qué es la Esclerosis Múltiple:

La esclerosis múltiple (EM) afecta al sistema nervioso central, especialmente a los nervios del cerebro y a la médula espinal. En la EM, el sistema inmunitario (sistema de defensa del organismo) funciona de forma incorrecta, atacando la capa protectora (llamada vaina de mielina) situada alrededor de las células nerviosas y provocando inflamación. La ruptura de la vaina de mielina impide a los nervios funcionar adecuadamente.

Los síntomas de EM dependen de la parte del sistema nervioso central que esté afectada y pueden incluir, problemas para caminar y mantener el equilibrio, debilidad, entumecimiento, visión doble y borrosa, mala coordinación y problemas de vejiga.

- **En las formas recurrentes de EM** los pacientes presentan crisis repetidas de síntomas (brotes). Los síntomas pueden aparecer de forma repentina en el plazo de unas pocas horas, o lentamente en el transcurso de varios días. Los síntomas desaparecen o mejoran entre cada brote pero el daño puede acumularse y producir una discapacidad permanente.

- **En los pacientes con EM primaria progresiva** generalmente los síntomas empeoran de forma continuada desde el inicio de la enfermedad.

Cómo funciona Ocrevus

Ocrevus se une a linfocitos B específicos, que son un tipo de glóbulos blancos que forman parte del sistema inmunitario y desempeñan una función en la EM. Ocrevus se une y elimina estos linfocitos B específicos. Esto reduce la inflamación y los ataques sobre la vaina de mielina, reduce las probabilidades de experimentar una recaída y ralentiza la progresión de la enfermedad.

- **En las formas recurrentes de EM (EMR)**, Ocrevus ayuda a reducir de forma significativa el número de crisis (brotes) y ralentizar de forma significativa la progresión de la enfermedad. Ocrevus también aumenta de forma significativa la probabilidad de que un paciente no presente evidencia de actividad de la enfermedad (lesiones cerebrales, brotes y empeoramiento de la discapacidad).

- **En la EM primaria progresiva (EMPP)**, Ocrevus ayuda a ralentizar la progresión de la enfermedad y a reducir el deterioro de la velocidad de la marcha.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ocrevus

No use Ocrevus:

- si es alérgico al ocrelizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si actualmente presenta una infección.
- si le han diagnosticado problemas graves en su sistema inmunitario.
- si tiene cáncer.

Si usted no está seguro, hable con su médico antes de usar Ocrevus.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Ocrevus si alguna de las siguientes condiciones se aplica a su caso. Puede que su médico decida retrasar su tratamiento con Ocrevus o que decida que usted no puede usar Ocrevus si:
- usted tiene una **infección**. Su médico esperará hasta que la infección se haya resuelto antes de administrarle Ocrevus.
- usted ha padecido alguna vez **hepatitis B** o es portador del virus de la hepatitis B. Esto se debe a que medicamentos como Ocrevus pueden hacer que el virus de la hepatitis B vuelva a activarse. Antes del tratamiento con Ocrevus, su médico comprobará si está en riesgo de infección por hepatitis B. Los pacientes que han tenido hepatitis B o que son portadores del virus de la hepatitis B se someterán a un análisis de sangre y serán supervisados por un médico para detectar signos de infección por hepatitis B.
- usted padece **cáncer** o si ha padecido cáncer en el pasado. Es posible que su médico opte por retrasar su tratamiento con Ocrevus.

Efectos en el sistema inmunitario:

- **Enfermedades que afectan a su sistema inmunitario:** si usted padece otra enfermedad que afecta al sistema inmunitario. Es posible que no sea apto para el tratamiento con Ocrevus.
- **Medicamentos que afectan a su sistema inmunitario:** si usted ha tomado alguna vez, está tomando o tiene previsto tomar medicamentos que afectan al sistema inmunitario – como quimioterapia, inmunosupresores u otros medicamentos empleados para tratar la EM. Es posible que su médico opte por retrasar su tratamiento con Ocrevus o que le pida que interrumpa dichos medicamentos antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus. Para más información ver más adelante "Otros medicamentos y Ocrevus".

Reacciones a la inyección

- Las reacciones a la inyección son el efecto adverso más frecuente del tratamiento con Ocrevus cuando se administra en forma de inyección debajo de la piel (inyección subcutánea).
- **Informe inmediatamente a su médico o enfermero si tiene cualquier reacción a la inyección** (ver en la sección 4 una lista de reacciones relacionadas con la inyección). Las reacciones a la inyección se pueden producir durante la inyección o hasta 24 horas después de la misma.
- Para reducir el riesgo de reacciones a la inyección, su médico le administrará otros medicamentos antes de cada inyección de Ocrevus (ver sección 3) y se le someterá a una estrecha supervisión durante la inyección y al menos una hora después de la administración de la misma.

Infecciones

- Informe a su médico antes de recibir el tratamiento con Ocrevus si cree que podría tener una infección. Su médico esperará a que su infección se haya resuelto antes de administrarle el tratamiento con Ocrevus.
- Usted podría contraer infecciones más fácilmente con Ocrevus. Esto se debe a que las células inmunitarias sobre las que actúa Ocrevus también ayudan a combatir infecciones.
- Antes de que usted comience el tratamiento con Ocrevus y antes de las siguientes inyecciones, su médico puede solicitarle un análisis de sangre para confirmar el estado de su sistema inmunitario ya que las infecciones pueden presentarse más frecuentemente en caso de problemas graves en su sistema inmunitario.
- Si usted ha sido tratado con Ocrevus para esclerosis múltiple primaria progresiva, y tiene dificultades al tragar, Ocrevus puede aumentar el riesgo de neumonía grave.
- **Informe inmediatamente a su médico o enfermero si experimenta cualquiera de estos signos de infección durante o después del tratamiento con Ocrevus:**
  - fiebre o escalofríos
  - tos que no desaparece
  - herpes (como aftas, herpes zóster o úlceras genitales).
- **Informe inmediatamente a su médico o enfermero si cree que la EM está empeorando o si percibe cualquier síntoma nuevo**. Esto se debe a una infección muy rara y potencialmente mortal del cerebro, llamada "leucoencefalopatía multifocal progresiva" (LMP), que puede causar síntomas similares a los de la EM. La LMP puede presentarse en pacientes que toman Ocrevus.
- **Informe a su pareja o cuidador** acerca del tratamiento con Ocrevus. Ellos podrían percibir síntomas de LMP que usted no percibe, como fallos de memoria, problemas para pensar, dificultad para caminar, pérdida de visión o cambios en su forma de hablar. Es posible que su médico necesite estudiarlos.

Vacunas

- Informe a su médico si ha recibido recientemente cualquier vacuna o podría recibir una vacuna en el futuro próximo.
- Durante el tratamiento con Ocrevus, usted no debe recibir vacunas vivas o vivas atenuadas (por ejemplo, BCG para la tuberculosis o vacunas contra la fiebre amarilla).
- Su médico puede recomendarle que se vacune de la gripe estacional.
- Su médico verificará si usted necesita alguna vacuna antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus. Las vacunas deben administrarse al menos 6 semanas antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus.

Niños y adolescentes

Ocrevus no está destinado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Esto se debe a que aún no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Ocrevus

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.
Especialmente, informe a su médico si:

- usted ha tomado alguna vez, está tomando o tiene previsto tomar **medicamentos que afectan el sistema inmunitario** – como quimioterapia, inmunosupresores u otros medicamentos empleados para tratar la EM. El efecto sobre el sistema inmunitario de estos medicamentos administrados junto con Ocrevus podría ser demasiado fuerte. Es posible que su médico opte por retrasar su tratamiento con Ocrevus o que le pida que interrumpa dichos medicamentos antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus.

Si alguna de estas condiciones se aplica a su caso (o usted no está seguro), hable con su médico antes de usar Ocrevus.

Embarazo

- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de que se le administre este medicamento. Esto se debe a que Ocrevus puede cruzar la barrera placentaria y afectar a su bebé.
- No use Ocrevus si está embarazada a menos que lo haya comentado con su médico. Su médico sopesará el beneficio de usar Ocrevus frente al riesgo que esto constituye para su bebé.
- Consulte a su médico antes de vacunar a su bebé.

Anticoncepción para mujeres

Si usted puede quedarse embarazada (concebir), Las mujeres en edad fértil, deberán utilizar métodos anticonceptivos:

- durante el tratamiento con Ocrevus y
- durante 12 meses después de la última dosis de Ocrevus.

Lactancia

No dé el pecho mientras recibe tratamiento con Ocrevus. Esto se debe a que Ocrevus puede pasar a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Se desconoce si Ocrevus puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas.

Su médico le comunicará si la EM puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas con seguridad.

Ocrevus contiene sodio

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

3. Cómo usar Ocrevus

Medicamentos que recibirá antes de Ocrevus

Antes de recibir Ocrevus, se le administrarán otros medicamentos para prevenir o reducir posibles efectos adversos como reaccionesa la inyección (ver las secciones 2 y 4 para más información sobre las reacciones a la inyección).
Recibirá un corticosteroide y un antihistamínico antes de cada inyección y puede que también se le administren medicamentos para reducir la fiebre.

Cuánto Ocrevus y con qué frecuencia se administra

Usted recibirá una dosis total de 920 mg de Ocrevus cada 6 meses.
Cómo administrar Ocrevus

- Ocrevus será administrado por un médico o un enfermero. Se administrará como una inyección debajo de la piel (inyección subcutánea)..
- Las inyecciones se administrarán en el estómago en aproximadamente 10 minutos.
- Su médico o enfermero se asegurará de que cada inyección se administre en el estómago, donde la piel no esté enrojecida, contusionada, sensible, dura o en zonas donde haya lunares o cicatrices.
- Será supervisado estrechamente mientras recibe Ocrevus y durante al menos 1 hora después de la inyección inicial. Esto es por si presenta algún efecto adverso como reacciones a la inyección. La inyección se podrá ralentizar, interrumpir temporalmente o se podrá suspender permanentemente en caso de que presente una reacción a la inyección, y dependiendo de la gravedad de la misma (ver las secciones 2 y 4 para más información sobre las reacciones relacionadas con la inyección).

Si se olvida la administración de una inyección de Ocrevus

- Si se salta una inyección de Ocrevus, hable con su médico para programar una nueva inyección lo antes posible. No espere hasta su siguiente inyección programada.
- Para obtener el beneficio completo de Ocrevus, es importante que reciba cada inyección cuando corresponda.

Si interrumpe el tratamiento con Ocrevus

- Es importante que continúe su tratamiento durante el tiempo que usted y su médico consideren que le está ayudando.
- Algunos efectos adversos pueden estar relacionados con niveles bajos de linfocitos B. Después de finalizar el tratamiento con Ocrevus, puede continuar experimentando efectos adversos hasta que sus linfocitos B vuelvan a alcanzar los niveles normales. Sus niveles en sangre de linfocitos

B aumentarán gradualmente hasta alcanzar niveles normales. Esto puede prolongarse durante un periodo de entre seis meses y dos años y medio, o incluso más años en casos raros.
- Antes de empezar a tomar cualquier otro medicamento, informe a su médico sobre cuándo recibió la última inyección de Ocrevus.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se han comunicado los siguientes efectos adversos con Ocrevus:

Efectos adversos graves:

Reacciones a la inyección

- Las reacciones a la inyección son el efecto adverso más frecuente del tratamiento con Ocrevus administrado como una inyección subcutánea (muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas). En la mayoría de los casos son reacciones leves o moderadas, pero se pueden producir algunas reacciones graves cuando se adinistra el tratamiento de Ocrevus SC como perfusión en vena (perfusión intravenosa).
- **Informe inmediatamente a su médico o enfermero si experimenta cualquier signo o síntoma de una reacción a la inyección durante la inyección o hasta 24 horas después de lainyección.** Los síntomas pueden incluir, entre otros:
  - picor de la piel
  - erupción cutánea
  - ronchas
  - enrojecimiento de la piel
  - dolor o hinchazón en el lugar de inyección
  - irritación o dolor de garganta
  - dificultad para respirar
  - hinchazón de la garganta
  - rubor
  - tensión arterial baja
  - fiebre
  - cansancio
  - dolor de cabeza
  - mareo
  - náuseas
  - latido cardíaco rápido.
- Si presenta una reacción a la inyección, se le podrán administrar medicamentos para tratarla, y es posible que la inyección se tenga que suspender. Cuando la reacción haya remitido se podrá continuar con la inyección. Si la reacción a la inyección es potencialmente mortal, su médico suspenderá permanentemente el tratamiento con Ocrevus.

Infecciones

- Usted podría contraer infecciones más fácilmente con Ocrevus. Se han observado las siguientes infecciones en pacientes tratados con Ocrevus en el contexto de la EM:
  - **Muy frecuentes**: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
    - dolor de garganta y secreción nasal (infección de las vías respiratorias superiores)
    - gripe.
  - **Frecuentes**: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
    - infección sinusal

- bronquitis (inflamación del tubo bronquial)
- infección por herpes (afta o herpes zóster)
- infección de estómago e intestino (gastroenteritis)
- infección de las vías respiratorias
- infección vírica
- infección cutánea (celulitis)

Algunas de ellas pueden ser graves.

- **Informe inmediatamente a su médico o enfermero si experimenta cualquiera de estos signos de infección:**
  - fiebre o escalofríos
  - tos que no desaparece
  - herpes (como aftas, herpes zóster y úlceras genitales).

Otros efectos adversos

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- disminución de ciertas proteínas en la sangre (inmunoglobulinas) que ayudan a proteger frente a infecciones.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- secreción del ojo con picor, enrojecimiento e hinchazón (conjuntivitis)
- tos
- acumulación de moco denso en la nariz, la garganta o el pecho
- niveles bajos de un tipo de glóbulos blancos (neutropenia).

Desconocida: no se sabe con que frecuencia se producen estos efectos adversos
- reducción de los globulos blancos que se produce con retraso

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ocrevus

Los profesionales sanitarios del hospital o la clínica conservarán Ocrevus bajo las siguientes condiciones:
- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase exterior y en la etiqueta del vial después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar este medicamento en nevera (2ºC - 8ºC). No congelar. Conservar los viales en el envase exterior para protegerlos de la luz. No agitar.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ocrevus

- El principio activo es ocrelizumab. Cada vial contiene 920 mg de ocrelizumab en 23 ml (40 mg/ml).
- Los demás componentes son hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20), acetato de sodio trihidrato (ver sección 2 "Ocrevus contiene sodio"), ácido acético glacial, α,α-trehalosa dihidrato, polisorbato 20, L-metionina y agua para preparaciones inyectables.
-

Aspecto del producto y contenido del envase

- Ocrevus es una solución entre transparente y ligeramente opalescente, y entre incolora y marrón claro.
- Se suministra como solución inyecctable.
- Ocrevus está disponible en envases que contienen 1 vial de vidrio
-

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Responsable de la fabricación

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta
(See Ireland)

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Francia
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Para más información lea la Ficha Técnica.

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

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

El medicamento se debe inspeccionar visualmente antes de su administración para comprobar que no hay partículas o decoloración.

El medicamento es de un solo uso y debe ser preparado por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.

No se han observado incompatibilidades entre este medicamento y el polipropileno (PP), policarbonato (PC), polietileno (PE), cloruro de polivinilo (PVC) y poliuretano (PUR) y el acero inoxidable.

Preparación de la jeringa

- Antes de su uso, se debe sacar el vial de la nevera y dejar que la solución alcance la temperatura ambiente.
- Se debe extraer todo el contenido de la solución inyectale de Ocrevus del vial con una jeringa y una aguja de transferencia (se recomienda una aguja de calibre 21G).
- Retire la aguja de transferencia y conecte un equipo de perfusión subcutánea (p. ej. con alas/mariposa) que contenga una aguja de 24-26G para la inyección. Para la administración se debe utilizar un equipo de perfusión subcutánea con un volumen de retención residual que NO sea superior a 0,8 ml.
- Hay que purgar la vía de perfusión subcutánea con la solución para eliminar el aire de la vía de perfusión y se detendrá antes de que el líquido llegue a la aguja.
- Asegúrese de que la jeringa contiene exactamente 23 ml de solución después de purgar y expulsar cualquier exceso de volumen de la jeringa.
- La administración se debe realizar de inmediato para evitar que la aguja se obstruya. N se debe almacenar la jeringa preparada que se ha conectado al equipo de perfusión subcutánea ya purgado.

Si la dosis no se administra inmediatamente, consulte “Conservación de la jeringa” a continuación.

Conservación de la jeringa

- Si no se va a administrar la dosis inmediatamente, utilice una técnica aséptica para extraer todo el contenido de Ocrevus solución inyectable del vial a la jeringa para tener en cuenta el volumen de dosis (23 ml) y el volumen de purgado del equipo de perfusión subcutánea. Se debe sustituir la aguja de transferencia por un tapón de cierre de jeringa. No acople un equipo de perfusión subcutánea para la conservación.
- Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso durante 30 días a 2-8 °C y, además, durante 8 horas sin protección frente a la luz a ≤30 °C.
- Desde el punto de vista microbiológico, después de la transferencia del vial a la jeringa, el producto se debe usar de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superar las 24 horas a 2-8 °C, a menos que la preparación se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.
- Si la jeringa se ha conservado en nevera, deje que alcance la temperatura ambiente antes de la administración.

Método de administración

Ocrevus 920 mg solución inyectable no está prevista para la administración intravenosa y se debe administrar siempre mediante inyección subcutánea, por un profesional sanitario.

Los pacientes pueden iniciar el tratamiento con ocrelizumab intravenoso o subcutáneo, y los pacientes que actualmente reciben ocrelizumab intravenoso pueden continuar el tratamiento con ocrelizumab intravenoso o pasar a Ocrevus 920 mg solución inyectable.

Antes de su administración, debe retirar el medicamento de la nevera y deje que la solución alcance la temperatura ambiente. Para consultar las instrucciones de uso y manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

La dosis de 920 mg se debe administrar mediante inyección subcutánea en el abdomen en aproximadamente 10 minutos. Se recomienda usar un equipo de perfusión subcutánea (por ejemplo, con alas/de mariposa). No se debe administrar al paciente el volumen residual de retención que quede en el equipo de perfusión subcutánea.

La zona de inyección debe ser el abdomen, excepto 5 cm alrededor del ombligo. Las inyecciones nunca se deben administrar en zonas donde la piel esté enrojecida, contusionada, sensible o dura, ni en zonas donde haya lunares o cicatrices.

Ocrevus solución inyectable sedebe administrar siempre por un profesional sanitario. Para la dosis inicial, se recomienda un seguimiento posterior a la inyección con acceso a atención médica adecuado para manejar reacciones graves como RIs, durante al menos una hora después de la inyección. En el caso de las dosis posteriores, la necesidad de vigilancia posterior a la inyección queda a criterio del médico responsable del tratamiento.