

OCREVUS®

Ocrelizumab

La información recogida en esta ficha técnica es válida para OCREVUS exclusivamente.

1. DESCRIPCIÓN

1.1 CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA DEL FÁRMACO

Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-CD20.

Grupo terapéutico: Grupo de inmunosupresores selectivos

Código ATC: L04AA36

1.2 FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Perfusión intravenosa (i.v.).

1.4 DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIOACTIVIDAD

Producto estéril.

1.5 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: ocrelizumab.

OCREVUS es una solución de límpida a ligeramente opalescente, entre incolora y de color pardo claro, que se presenta como una formulación para un solo uso que contiene 30 mg/ml de ocrelizumab. El producto farmacéutico se presenta en un volumen de 10,0 ml en un vial de vidrio de 15 ml.

Excipientes: acetato de sodio trihidratado, ácido acético glacial α,α - trehalosa dihidratada, polisorbato 20, agua para inyectables.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 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.

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.

2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Información general

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

Premedicación para las reacciones relacionadas con la perfusión

Se debe premedicar a los pacientes con 100 mg de metilprednisolona i.v. (o su equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de cada perfusión de OCREVUS (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*) y con un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) aproximadamente 30-60 minutos antes de cada perfusión de OCREVUS para reducir aún más la frecuencia y la gravedad de las RRP.

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

Administración de OCREVUS

OCREVUS se administra en perfusión i.v. a través de una vía exclusiva, bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado con acceso al soporte médico apropiado para tratar reacciones graves, como las RRP graves. Las perfusiones de OCREVUS no deben administrarse en inyección intravenosa en bolo. Se utilizará solución de cloruro de sodio al 0,9 % como vehículo de la perfusión. Cuando una perfusión i.v. no pueda completarse el mismo día, el líquido restante en la bolsa de perfusión debe desecharse (v. 4.1 *Conservación* y 4.2 *Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación*).

Se debe observar al paciente durante al menos 1 hora después de finalizar la perfusión (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la perfusión*).

Dosis inicial

OCREVUS se administra mediante perfusión i.v. en dosis de 600 mg cada 6 meses.

La dosis inicial de 600 mg se administra en 2 perfusiones i.v. separadas: primero una perfusión de 300 mg, seguida, 2 semanas después, por la segunda perfusión de 300 mg.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Dosis posteriores

Las dosis posteriores de OCREVUS se administran en una perfusión i.v. única de 600 mg cada 6 meses (v. tabla 1).

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

Tabla 1 Dosis y pauta posológica de OCREVUS

		Cantidad de OCREVUS que debe administrarse*	Instrucciones para la perfusión
Dosis inicial (600 mg) dividida en 2 perfusiones	Perfusión 1	300 mg en 250 ml	<ul style="list-style-type: none">• Se inicia la perfusión a una velocidad de 30 ml/h.• Luego puede aumentarse la velocidad a razón de 30 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 180 ml/h.• Cada perfusión debe tener una duración de aproximadamente 2,5 h.
	Perfusión 2 (2 semanas después)	300 mg en 250 ml	
Dosis posteriores** (600 mg) una vez cada 6 meses	Perfusión única	600 mg en 500 ml	<ul style="list-style-type: none">• Se inicia la perfusión a una velocidad de 40 ml/h.• Luego puede aumentarse la velocidad a razón de 40 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 200 ml/h.• Cada perfusión debe tener una duración de aproximadamente 3,5 h.

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

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

Dosis retrasadas u omitidas

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

Ajustes de la perfusión durante el tratamiento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

No se recomienda reducir la dosis de OCREVUS.

En caso de RRP durante cualquier perfusión, véanse los ajustes siguientes. En el apartado 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la perfusión*, se presenta más información sobre las RRP.

Reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) potencialmente mortales

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

Reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) graves

Si el paciente sufre una reacción grave relacionada con la perfusión o un complejo de sofocos, fiebre y dolor de garganta, se interrumpirá de inmediato la perfusión y se administrará tratamiento sintomático. La perfusión se reanudará únicamente cuando se hayan resuelto todos los síntomas. Al reanudar la perfusión, la velocidad inicial debe ser la mitad de la velocidad de perfusión que se estaba utilizando cuando comenzó la reacción.

Reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) de leves a moderadas

Si el paciente sufre una reacción relacionada con la perfusión de leve a moderada (por ejemplo, cefalea), la velocidad de perfusión debe reducirse a la mitad de la velocidad que se estaba utilizando al comenzar el evento. Esta velocidad reducida debe mantenerse durante 30 minutos como mínimo. Si se tolera, la velocidad de perfusión puede aumentarse después conforme a la pauta de perfusión inicial del paciente.

En el apartado 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la perfusión*, se presenta una descripción completa de los síntomas asociados a las RRP.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en niños y adolescentes (<18 años).

Uso en geriatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes con insuficiencia renal. No se espera que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (v. 2.5.6 *Uso en poblaciones especiales - Insuficiencia renal* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales - Insuficiencia renal*).

Insuficiencia hepática

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes con insuficiencia hepática. No se espera que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática (v. 2.5.7 *Uso en poblaciones especiales - Insuficiencia hepática* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales - Insuficiencia hepática*).

2.3 CONTRAINDICACIONES

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

- Infección activa presente
- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave
- Neoplasias malignas activas conocidas

2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Advertencias y precauciones generales

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Reacciones relacionadas con la perfusión (RRP)

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

Los síntomas de una RRP pueden presentarse durante cualquier perfusión, pero se han registrado más frecuentemente durante la primera. Las RRP pueden producirse en un plazo de 24 horas desde la perfusión. Estas reacciones pueden manifestarse como prurito, rash, urticaria, eritema, irritación de garganta, dolor bucofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, sofocos, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareos, náuseas y taquicardia (v. 2.6 *Reacciones adversas*). Se debe observar a los pacientes tratados con OCREVUS durante al menos 1 hora después de finalizar la perfusión para detectar cualquier signo o

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

síntoma de una RRP. Los médicos deben advertir a los pacientes de que las RRP pueden producirse en un plazo de 24 horas desde la perfusión.

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

Para obtener información sobre la premedicación para reducir la frecuencia y la gravedad de las RRP, véase el apartado 2.2 *Posología y forma de administración*.

Manejo de las reacciones relacionadas con la perfusión

En lo que respecta a los pacientes que sufran síntomas de RRP potencialmente mortales, graves o de leves a moderadas, véase el apartado 2.2 *Posología y forma de administración - Ajustes de la perfusión durante el tratamiento*.

Si el paciente sufre síntomas pulmonares graves, como broncoespasmo, crisis asmática, se deberá interrumpir la perfusión inmediata y permanentemente. Después de administrar tratamiento sintomático, se debe vigilar al paciente hasta que se hayan resuelto los síntomas pulmonares, ya que se puede producir un empeoramiento después de la mejoría inicial de los síntomas clínicos.

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Desde el punto de vista de los síntomas, puede ser difícil distinguir las reacciones de hipersensibilidad de las RRP. Durante cualquier perfusión puede producirse una reacción de hipersensibilidad, aunque generalmente no se presentan durante la primera perfusión. En perfusiones posteriores, si aparecen síntomas más graves que los anteriores o surgen nuevos síntomas graves, se debe considerar cuanto antes una posible reacción de hipersensibilidad. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad durante una perfusión, se detendrá la perfusión inmediata y permanentemente. Los pacientes con hipersensibilidad conocida al ocrelizumab mediada por IgE no deben ser tratados (v. 2.3 *Contraindicaciones*).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Infecciones

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP)

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

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

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

Reactivación de la hepatitis B

No se notificaron casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes con esclerosis múltiple tratados con OCREVUS. En pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 se han notificado casos de reactivación del VHB, que en ocasiones provocó una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte.

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

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

Cuando se instaure el tratamiento con OCREVUS después de una terapia inmunosupresora o se instaure dicha terapia después de administrar OCREVUS, hay que considerar la posibilidad de que los efectos farmacodinámicos se superpongan (v. 3.1.1 *Mecanismo de acción - Efectos farmacodinámicos*). Se debe actuar con cautela al prescribir OCREVUS, teniendo en cuenta la farmacodinámica de otros fármacos modificadores de la esclerosis múltiple. No se ha estudiado el uso de OCREVUS en combinación con otros fármacos modificadores de la esclerosis múltiple.

Vacunaciones

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas con microorganismos vivos o atenuados después del tratamiento con OCREVUS; no se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos o atenuados durante el tratamiento ni hasta constatar la repleción de los linfocitos B (v. 3.1.1 *Mecanismo de acción - Efectos farmacodinámicos*).

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

En un estudio aleatorizado, sin enmascaramiento, los pacientes con EMR tratados con OCREVUS mostraron una capacidad de producir respuestas humorales, aunque reducidas, frente a las vacunas de toxoide tetánico, polisacárido neumocócico 23-valente, neoantígeno de hemocianina de lapa californiana (*Megathura crenulata*) y gripe estacional. **Se recomienda vacunar a los pacientes tratados con OCREVUS con vacunas que están inactivadas.**

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

Exposición intrauterina al ocrelizumab y vacunación de neonatos y lactantes con el empleo de vacunas con microorganismos vivos o atenuados

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

Abuso y dependencia del fármaco

No se han realizado estudios sobre el abuso y la dependencia del fármaco.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La actividad farmacológica y los eventos adversos notificados hasta la fecha no indican que sean probables tales efectos.

2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES

2.5.1 Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Fecundidad

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

(v. 3.3.3 *Trastornos de la fecundidad*).

Anticoncepción

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben usar métodos anticonceptivos mientras reciben OCREVUS y durante 6 meses después de la última perfusión de OCREVUS (v. 3.2.4 *Propiedades farmacocinéticas - Eliminación*)

2.5.2 Embarazo

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

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

Aunque no hay datos adecuados y bien controlados de estudios en embarazadas, se han notificado casos de depleción transitoria de los linfocitos B y linfocitopenia en lactantes cuyas madres estuvieron expuestas a otros anticuerpos anti-CD20 durante el embarazo. V. 3.3.4 *Datos no clínicos sobre seguridad, Toxicidad en la reproducción*.

Debe considerarse la posible conveniencia de posponer la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o atenuados en los neonatos y lactantes tras la exposición materna a OCREVUS durante el embarazo. No se han estudiado en ensayos clínicos las

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

cifras de linfocitos B en neonatos y lactantes tras la exposición materna a OCREVUS durante el embarazo y no se conoce la posible duración de la depleción de los linfocitos B en los neonatos y lactantes (v. 2.4 *Advertencias y precauciones* y 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales, Vacunaciones*).

Parto

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

2.5.3 Lactancia

Se ignora si el ocrelizumab se excreta en la leche materna humana, o si tiene algún efecto en el lactante o en la producción de leche. En estudios en animales se ha demostrado que el ocrelizumab se excreta en la leche materna (v. 3.3.4 *Datos no clínicos sobre seguridad, Toxicidad en la reproducción*). Dado que la IgG humana se excreta en la leche materna, y puesto que no se conoce el potencial de absorción del ocrelizumab que pueda provocar una depleción de los linfocitos B en el lactante, se aconsejará a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento con OCREVUS.

2.5.4 Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en niños y adolescentes (<18 años).

2.5.5 Uso en geriatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes ≥ 65 años.

2.5.6 Insuficiencia renal

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes con insuficiencia renal. En los ensayos clínicos se incluyó a pacientes con insuficiencia renal leve. El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal y se depura mediante catabolismo (más que por excreción renal), por lo que no se espera que sea necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales - Insuficiencia renal*).

2.5.7 Insuficiencia hepática

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes con insuficiencia hepática. En los ensayos clínicos se incluyó a pacientes con insuficiencia hepática leve. El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal y se depura mediante catabolismo (más que por metabolismo hepático), por lo que no se espera que sea necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales - Insuficiencia hepática*).

2.6 REACCIONES ADVERSAS

2.6.1 Ensayos clínicos

La seguridad de OCREVUS se ha evaluado en 1311 pacientes en estudios clínicos de la esclerosis múltiple: 825 pacientes en ensayos clínicos controlados con tratamiento activo (esclerosis múltiple recurrente [EMR]) y 486 pacientes en un estudio controlado con placebo (esclerosis múltiple progresiva primaria [EMPP]). La tabla 2 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de OCREVUS en ensayos clínicos. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron las RRP y las infecciones respiratorias.

Formas recurrentes de la esclerosis múltiple

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

Esclerosis múltiple primaria progresiva

Las reacciones adversas descritas en este apartado se identificaron basándose en datos de un estudio comparativo con placebo (WA25046) que se realizó para evaluar la eficacia y la seguridad de OCREVUS en adultos con EM primaria progresiva (EMPP). Se administró a los pacientes OCREVUS en dosis de 600 mg ($n = 486$) o placebo ($n = 239$) cada 6 meses (la dosis se administró en 2 perfusiones de 300 mg, con 2 semanas de diferencia, durante todo el estudio).

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas asociadas a OCREVUS (en pacientes con EMR o EMPP) con una incidencia ≥ 2 % y superior que la registrada con el fármaco de comparación ¹

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

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

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

³ Los síntomas notificados como RRP en un plazo de 24 horas desde la perfusión se describen a continuación como «reacciones relacionadas con la perfusión».

Descripción de algunas reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos

Reacciones relacionadas con la perfusión

En los ensayos en pacientes con EMR y EMPP, los síntomas asociados a las RRP fueron, entre otros, los siguientes: prurito, rash, urticaria, eritema, sofocos, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareos, irritación de garganta, dolor bucofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, náuseas y taquicardia. En los ensayos clínicos controlados no se produjeron RRP mortales.

En los ensayos clínicos controlados con tratamiento activo (EMR), las RRP fueron el evento adverso más frecuente en los pacientes tratados con OCREVUS en dosis de 600 mg, con una incidencia global del 34,3 %, en comparación con una incidencia del 9,9 % en el grupo de tratamiento con el interferón β -1a (perfusión de placebo). La incidencia más elevada de RRP se registró en la perfusión 1 de la dosis 1 (27,5 %) y disminuyó con el transcurso del tiempo, hasta <10 % con la dosis 4. La mayoría de las RRP en ambos grupos de tratamiento fueron de leves a moderadas (v. 2.4 Advertencias y precauciones, 2.4.1 Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la perfusión).

En el ensayo clínico controlado con placebo (EMPP), la mayor incidencia de RRP se registró en la perfusión 1 de la dosis 1 (27,4 %) y disminuyó en las dosis posteriores, hasta <10 % con la dosis 4. En cada grupo, la proporción de pacientes que presentaron RRP con la primera perfusión de cada dosis fue mayor que con la segunda perfusión de dicha dosis. La mayoría de las RRP fueron de leves a moderadas (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la perfusión).

Infección

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

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

Infecciones del tracto respiratorio

La proporción de infecciones del tracto respiratorio fue mayor en los pacientes tratados con OCREVUS que en los que recibieron interferón y placebo. Las infecciones fueron

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

predominantemente de leves o moderadas y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones respiratorias de vías altas (incluida la rinofaringitis) y bronquitis (v. tabla 2).

Herpes

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

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

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

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

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

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

Alteraciones analíticas

Inmunoglobulinas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

En los estudios controlados con tratamiento activo (EMR), la proporción de pacientes que al inicio del estudio tenían cifras de IgG, IgA e IgM por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) en el grupo de tratamiento con OCREVUS fue del 0,5 %, 1,5 % y 0,1 % respectivamente. Después del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con OCREVUS con valores de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en la semana 96 fue del 1,5 %, 2,4 % y 16,5 % respectivamente.

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

Neutrófilos

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

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

En general, cerca del 1 % de los pacientes del grupo de OCREVUS tenían una neutropenia de grado 3 o 4, que no se asoció temporalmente con ninguna infección.

Poscomercialización

Sin texto.

2.7 SOBREDOSIS

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

No existen antídotos específicos en caso de sobredosis; se debe interrumpir de inmediato la perfusión y observar al paciente para detectar posibles reacciones relacionadas a la perfusión (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*, 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la perfusión*).

2.8 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción

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

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

No se conocen completamente los mecanismos precisos mediante los cuales el ocrelizumab ejerce sus efectos terapéuticos clínicos en la esclerosis múltiple, pero se supone que implican la inmunomodulación a través de la reducción del número y la función de los linfocitos B que expresan el CD20. Después de unirse a la superficie celular, el ocrelizumab provoca una depleción de los linfocitos B que expresan el CD20 a través de la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (FCDA), la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA), la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y la apoptosis. La capacidad de reconstitución de los linfocitos B y la inmunidad humoral preexistente se conservan. Además, la inmunidad innata y el número total de linfocitos T no se ven afectados.

Efectos farmacodinámicos

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ya que la presencia de OCREVUS interfiere en el reconocimiento del CD20 por el ensayo (v. 3.1.1 *Mecanismo de acción*).

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

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

3.1.1 Ensayos clínicos / Eficacia

Formas recurrentes de la esclerosis múltiple

La eficacia y la seguridad de OCREVUS se evaluaron en dos ensayos clínicos aleatorizados, con doble ciego y doble enmascaramiento, comparativos-controlados con tratamiento activo, con idéntico diseño, realizados en pacientes con formas recurrentes de la esclerosis múltiple (según los criterios de McDonald de 2010). En la tabla 3 se presenta un resumen del diseño de los estudios y las características iniciales de las poblaciones respectivas.

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

Los principales resultados clínicos y de las RMN relativos a la eficacia se presentan en la tabla 4 y la figura 1.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

	Estudio 1		Estudio 2	
Nombre del estudio	WA21092 (OPERA I) (n = 821)		WA21093 (OPERA II) (n = 835)	
Diseño de los estudios				
Población de los estudios	Pacientes con formas recurrentes de la esclerosis múltiple			
Antecedentes de la enfermedad en la preselección	Al menos dos recurrencias en los dos años previos o una recurrencia en el año anterior; puntuación en la escala del estado de discapacidad ampliada (EDSS) de 0-5,5, ambos inclusive.			
Duración del estudio	2 años (96 semanas)			
Grupos de tratamiento	Grupo A: OCREVUS, 600 mg Grupo B: interferón β-1a (Rebif®), 44 mcg s.c. (IFN)			
Características al inicio del estudio	OCREVUS 600 mg (n = 410)	IFN 44 mcg (n = 411)	OCREVUS 600 mg (n = 417)	IFN 44 mcg (n = 418)
Media de la edad (años)	37,1	36,9	37,2	37,4
Distribución por sexo (% varones/ % mujeres)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Duración (media/mediana) de la enfermedad desde el inicio de los síntomas de esclerosis múltiple (años)	6,74/4,88	6,25/4,62	6,72/5,16	6,68/5,07
Duración (media/mediana) de la enfermedad desde el diagnóstico (años)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Media del número de recurrencias en el último año	1,31	1,33	1,32	1,34
Media del número de lesiones potenciadas en T1 con gadolinio	1,69	1,87	1,82	1,95
Media del número de lesiones en T2	51,04	51,06	49,26	51,01

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Variables de valoración	Estudio 1: WA21092 (OPERA I)		Estudio 2: WA21093 (OPERA II)	
	OCREVUS 600 mg (n = 410)	IFN 44 mcg (n = 411)	OCREVUS 600 mg (n = 417)	IFN 44 mcg (n = 418)
Variables de valoración clínicas				
Tasa de recurrencia anualizada (variable de valoración principal)	0,156	0,292	0,155	0,290
Reducción relativa	46 % (p < 0,0001)		47 % (p < 0,0001)	
Proporción de pacientes con PDC - 12 semanas ³ Reducción del riesgo (análisis combinado) ¹	9,8 % con OCREVUS y 15,2 % con IFN 40 % (p = 0,0006)			
Reducción del riesgo (estudios individuales) ²	43 % (p = 0,0139)		37 % (p = 0,0169)	
Proporción de pacientes con PDC - 24 semanas ³ Reducción del riesgo (análisis combinado) ¹	7,6 % con OCREVUS y 12,0 % con IFN 40 % (p = 0,0025)			
Reducción del riesgo (estudios individuales) ²	43 % (p = 0,0278)		37 % (p = 0,0370)	
Proporción de pacientes con mejoría de la discapacidad confirmada mantenida durante al menos 12 semanas ⁴ (datos agrupados)	20,7 % con OCREVUS y 15,6 % con IFN			
Aumento relativo (análisis combinado) ¹	33 % (p = 0,0194)			
Aumento relativo (estudios individuales) ²	61 % (p = 0,0106)		14 % (p = 0,4019)	
Media del cambio respecto a los valores iniciales en la puntuación en la escala funcional compuesta para la esclerosis múltiple (MSFC)	0,213	0,174	0,276	0,169
Diferencia	0,039 (p = 0,3261)		0,107 (p = 0,0040)	
Proporción de pacientes sin indicios de actividad de la enfermedad ⁶	48 %	29 %	48 %	25 %
Aumento relativo ²	64 % (p < 0,0001)		89 % (p < 0,0001)	
Variables de valoración de los resultados de las RMN				
Media del número de lesiones potenciadas en T1 con gadolinio por RMN	0,016	0,286	0,021	0,416
Reducción relativa	94 % (p < 0,0001)		95 % (p < 0,0001)	
Media del número de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o de mayor tamaño por RMN	0,323	1,413	0,325	1,904
Reducción relativa	77 % (p < 0,0001)		83 % (p < 0,0001)	
Media del número de nuevas lesiones hipointensas en T1 (agujeros negros crónicos) por RMN	0,420	0,982	0,449	1,255
Reducción relativa	57 % (p < 0,0001)		64 % (p < 0,0001)	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

¹ Datos de los estudios 1 y 2 agrupados prospectivamente.

² Valor p no confirmatorio; el análisis no formaba parte de la jerarquía de análisis preespecificada.

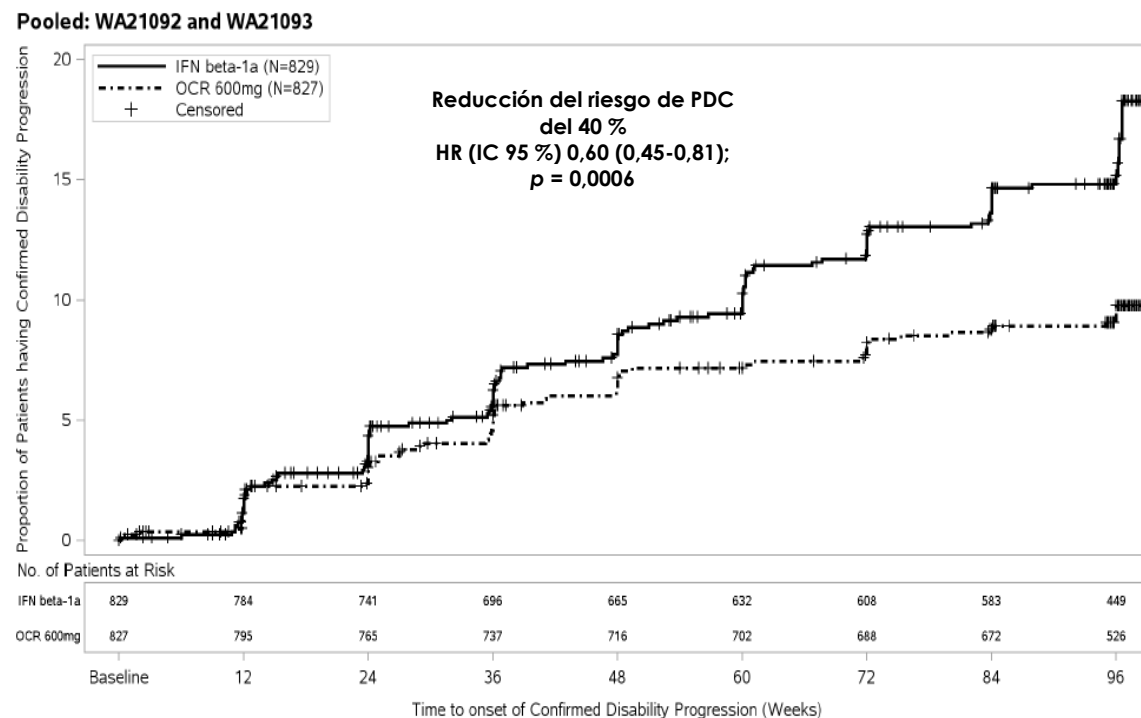
³ Se definió como un aumento $\geq 1,0$ punto respecto al inicio del estudio en la puntuación en la escala del estado de discapacidad ampliada (EDSS) en los pacientes con una puntuación inicial $\leq 5,5$, o $\geq 0,5$ cuando la puntuación inicial es $>5,5$; estimaciones de Kaplan-Meier en la semana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

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

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

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

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



* Análisis agrupado preespecificado de los estudios OPERA I y II

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Los resultados de los análisis combinados preespecificados del tiempo transcurrido hasta la PDC sostenida durante al menos 12 semanas (reducción del riesgo del 40 % con OCREVUS en comparación con el interferón β -1a, $p = 0,0006$) fue muy congruente con los resultados mantenidos durante al menos 24 semanas (reducción del riesgo del 40 % con OCREVUS en comparación con el interferón β -1a, $p = 0,0025$).

Esclerosis múltiple primaria progresiva

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

Las características demográficas y las características de la enfermedad al inicio del estudio estaban adecuadamente equilibradas en los dos grupos de tratamiento.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 5 Diseño del estudio y características iniciales en el estudio WA25046

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

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

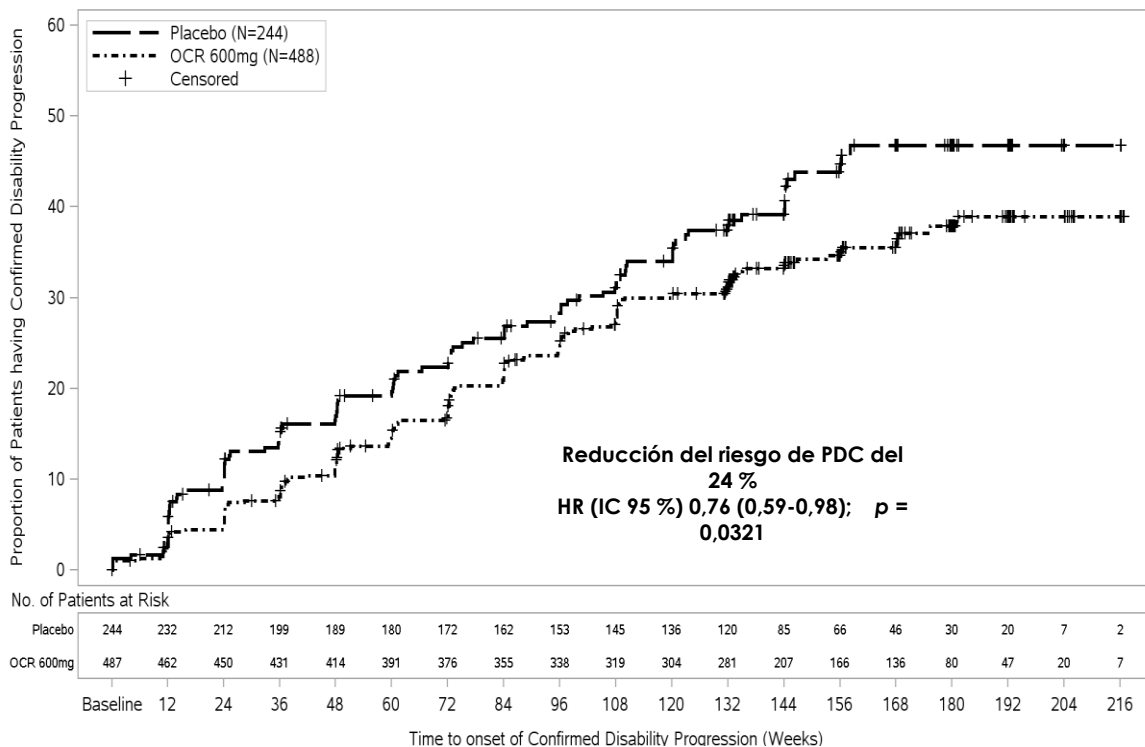
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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

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

Figura 2 Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta el inicio de la progresión de la discapacidad confirmada, sostenida durante al menos 12 semanas, teniendo lugar el evento inicial de empeoramiento neurológico durante el periodo de tratamiento con doble ciego (población ITT)*



* El seguimiento de todos los pacientes de este análisis fue de 120 semanas como mínimo. El análisis principal se basa en todos los eventos acumulados.

Inmunogenicidad

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

Los datos relativos a la inmunogenicidad dependen mucho de la sensibilidad y la especificidad de los métodos de análisis utilizados. Por otra parte, la incidencia observada de un resultado positivo en un método analítico puede estar influida por diversos factores, como la manipulación de las muestras, el tiempo de recogida de éstas, la interferencia de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

otros fármacos, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Así pues, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra el ocrelizumab con la de anticuerpos contra otros productos puede llevar a conclusiones erróneas.

3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La farmacocinética de OCREVUS en los estudios en pacientes con esclerosis múltiple se describió adecuadamente mediante un modelo bicompartimental con aclaramiento dependiente del tiempo, y con parámetros FC típicos de un anticuerpo monoclonal del tipo de la IgG₁. Las estimaciones del aclaramiento y del volumen del compartimiento central fueron de 0,17 l/día y 2,78 l, las del volumen del compartimiento periférico y el aclaramiento entre compartimientos fueron de 2,68 l y 0,294 l/día, y la del aclaramiento dependiente del tiempo inicial fue de 0,0489 l/día, que disminuyó, con una semivida de 33 semanas. La exposición global (área bajo la curva de las concentraciones respecto al tiempo [ABC] durante los intervalos de administración de 24 semanas) fue idéntica en los estudios de pacientes con EMPP que recibieron 2 perfusiones de 300 mg y de pacientes con EMR tratados con 1 perfusión de 600 mg, tal como se esperaba al ser idéntica la dosis administrada. El ABC_T después de la cuarta dosis de 600 mg de OCREVUS fue de 3510 µg/ml·día, y la media de la concentración máxima (C_{máx}) fue de 212 µg/ml en los pacientes con EMR (perfusión de 600 mg) y de 141 µg/ml en los pacientes con EMPP (perfusiones de 300 mg). La semivida terminal fue de 26 días.

3.2.1 Absorción

OCREVUS se administró mediante perfusión i.v. No se han realizado estudios con otras vías de administración.

3.2.2 Distribución

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

3.2.3 Metabolismo

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

3.2.4 Eliminación

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Población geriátrica

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

Insuficiencia renal

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal. En los ensayos clínicos se incluyó a pacientes con insuficiencia renal leve, sin que se observaran cambios en la farmacocinética del ocrelizumab en dichos pacientes.

Insuficiencia hepática

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal. En los ensayos clínicos se incluyó a pacientes con insuficiencia hepática leve, sin que se observaran cambios en la farmacocinética del ocrelizumab en dichos pacientes.

3.3 DATOS NO CLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

3.3.1 Carcinogenicidad

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

3.3.2 Genotoxicidad

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

3.3.3 Trastornos de la fecundidad

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

3.3.4 Toxicidad en la reproducción

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

En un estudio del desarrollo prenatal y posnatal en los monos cynomolgus, la administración de OCREVUS (dosis de carga/dosis del estudio de 15/20 mg/kg y 75/100 mg/kg, que corresponden a dosis humanas equivalentes aproximadamente a 3000 mg [unas 5 veces superiores a la dosis clínica] y de 15000 mg [aproximadamente 25 veces la dosis clínica], respectivamente) se asoció a glomerulopatía (7/24 animales), formación de folículos linfáticos en la médula ósea (9/24 animales) e inflamación linfoplasmocítica en el riñón (2/24 animales). El peso testicular de los neonatos disminuyó significativamente en el grupo de la dosis de 75/100 mg/kg en comparación con los animales de referencia. Se registraron dos casos de animales moribundos en el estudio (2/24), uno atribuido a debilidad a causa del nacimiento prematuro, asociada a una infección oportunista, y el otro a una meningoencefalitis infecciosa que afectaba al cerebelo de la cría de una hembra con infección activa (mastitis). Es posible que la depleción de los linfocitos B influyera en el curso de ambas infecciones neonatales. Se observó que las crías recién nacidas de hembras expuestas a OCREVUS presentaban una depleción de las poblaciones de linfocitos B en el periodo posnatal. Se detectaron concentraciones mensurables de ocrelizumab en la leche (aproximadamente un 0,2 % de las concentraciones séricas valle en el estado de equilibrio) durante el periodo de lactancia (v. 2.5.4 *Lactancia*).

3.3.5 Otros

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

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 CONSERVACIÓN

Frasco ampolla

Consérvense los frascos ampolla a 2-8 °C

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

El frasco ampolla debe mantenerse en el acondicionamiento externo para protegerlo de la luz.

No debe congelarse. No debe agitarse.

Periodo de validez

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «VEN» en el envase.

Periodo de validez de la solución para perfusión intravenosa

La solución para perfusión preparada debe usarse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, puede conservarse hasta 24 h a 2-8 °C y hasta 8 horas a temperatura ambiente a no más de 25°C.

Cuando una perfusión i.v. no pueda completarse el mismo día, la solución restante debe desecharse.

4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

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

El producto no contiene conservantes y es para un solo uso exclusivamente.

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

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

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

Antes de iniciar la perfusión i.v., se debe dejar el contenido de la bolsa de perfusión a temperatura ambiente.

Incompatibilidades

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

CDS 4.0 (Enero 2018)
Resol. ISP N°13623/18

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

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

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

- Nunca se deben reutilizar las agujas ni las jeringas.
- Todas las agujas y las jeringas usadas deben colocarse en un recipiente para objetos cortopunzantes (recipiente desechable a prueba de perforaciones).

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

4.3 PRESENTACIÓN

Frasco ampolla de 10 mL con 300 mg

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños
--

Información de Enero 2018 (CDS 4.0)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL