

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

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 recombinante humanizado anti-CD20 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 con Ocrevus debe iniciarlo y supervisarlos un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas y con acceso a un apoyo médico adecuado para el manejo de reacciones graves, como las reacciones graves relacionadas con la perfusión (RRP). Premedicación para reacciones relacionadas con la perfusión RRP

Se deben administrar las siguientes dos premedicaciones antes de cada perfusión de Ocrevus 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 de Ocrevus;
- antihistamínico aproximadamente 30-60 minutos antes de cada perfusión de Ocrevus.

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

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. (Tabla 1).

Dosis posteriores

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

Ajustes de la perfusión en caso de RRP

En caso de RRP durante cualquier perfusión, considere los siguientes ajustes. Puede encontrar información adicional sobre RRP en la sección 4.4.

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. Se debe suspender Ocrevus 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 de Ocrevus

Retraso u olvido de dosis

Si se olvida administrar una perfusión de Ocrevus, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se debe esperar a la siguiente dosis que esté planificada. Se debe mantener el intervalo de tratamiento de 6 meses (con un mínimo de 5 meses) entre cada dosis de Ocrevus (ver Tabla 1).

Poblaciones especiales

Adultos mayores de 55 años y pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes mayores de 55 años según se deduce de los datos limitados de los que se dispone (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 Ocrevus en pacientes con insuficiencia renal no se han estudiado formalmente. En los ensayos clínicos se incluyeron pacientes con insuficiencia renal leve. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave. Ocrevus es un anticuerpo monoclonal que se elimina por catabolismo (p.ej. rotura en péptidos y aminoácidos), por lo que no se prevé que sea necesario realizar un cambio de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

La seguridad y la eficacia de Ocrevus en pacientes con insuficiencia hepática no se han estudiado formalmente. En los ensayos clínicos se incluyeron pacientes con insuficiencia hepática leve. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. Ocrevus es un anticuerpo monoclonal que se elimina por catabolismo (en lugar del metabolismo hepático), por lo que no se prevé que sea necesario realizar un cambio de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Ocrevus se administra por perfusión intravenosa a través de una línea exclusiva, después de su dilución. Las perfusiones de Ocrevus no se deben administrar en inyección intravenosa rápida o bolo.

Tabla 1: Dosis y Calendario de Ocrevus

		Cantidad de Ocrevus para ser administrada	Instrucciones para la perfusión
Dosis inicial (600 mg) dividida en dos perfusiones	Perfusión 1	300 mg en 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • 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.
	Perfusión 2 (2 semanas más tarde)	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"> • 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.

Las soluciones de Ocrevus para perfusión intravenosa se preparan mediante dilución del medicamento en una bolsa de perfusión que contiene cloruro sódico al 0,9%, hasta alcanzar una concentración final 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 el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deben registrarse con claridad el nombre y el número de lote del producto administrado.

Reacciones relacionadas con la perfusión (RRP)

Se asocia Ocrevus 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, pero se han notificado con mayor frecuencia durante la primera perfusión. Las RRP pueden ocurrir dentro de las 24 horas posteriores a la perfusión. 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 y taquicardia (ver sección 4.8).

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 hipertensivos 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
- Puede haber dificultad para distinguir la hipersensibilidad 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 tratados con Ocrevus 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 la posología de pacientes que experimentan síntomas 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 perfusión, aunque es habitual que no ocurra durante la primera perfusión. Si en perfusiones 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 (ver sección 4.3).

Infecciones

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

Se recomienda verificar el estado inmunitario del paciente antes de la administración de la dosis, ya que los pacientes en un estado inmunocomprometido grave (p.ej. con linfopenia, neutropenia, 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 brazo de Ocrevus en comparación con el brazo de placebo fue mayor la frecuencia de infecciones potencialmente mortales (1,6% vs 0,4%) y la frecuencia de infecciones mortales (0,6 % vs 0%). Todas las infecciones potencialmente mortales se resolvieron sin interrumpir el tratamiento con ocrelizumab.

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

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

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

Si existe la sospecha de LMP, se debe suspender la dosificación de Ocrevus. 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 virus John Cunningham (JC) en líquido cefalorraquídeo (LCR) y repetir las evaluaciones neurológicas. Si se confirma la LMP el tratamiento se debe interrumpir permanentemente.

Reactivación de Hepatitis B

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

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

Neoplasias malignas

Se ha observado un incremento en el número de casos de neoplasias malignas (incluyendo cánceres de mama) en ensayos clínicos en pacientes tratados con ocrelizumab, comparado con los grupos control. Sin embargo, la incidencia se encontraba dentro del índice de referencia previsible para una población con EM. Se debe analizar el beneficio/riesgo individual en pacientes con factores de riesgo conocidos

de neoplasias malignas y en pacientes en seguimiento activo de la recurrencia de una neoplasia maligna. Los pacientes con una neoplasia maligna activa conocida no deben recibir tratamiento con Ocrevus (ver sección 4.3). Los pacientes deben seguir un cribado de cáncer de mama estándar según las guías locales. Para consultar la población que no ha sido estudiada ver la sección 4.2.

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 encuentra 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 Ocrevus con medicamentos inmunosupresores (p. ej., corticosteroides crónicos, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad [FAME] biológicos y no biológicos, micofenolato mofetilo, ciclofosfamida, azatioprina) produjo un aumento de las infecciones graves, incluidas las infecciones oportunistas. Las infecciones incluyeron, entre otras, neumonía atípica y neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía por varicela, tuberculosis, histoplasmosis. En casos raros, algunas de estas infecciones fueron mortales. Un análisis exploratorio identificó los siguientes factores asociados con el riesgo de padecer infecciones graves: dosis de Ocrevus superiores a las recomendadas en la EM, otras comorbilidades, y uso crónico de inmunosupresores/corticosteroides.

No se recomienda el uso concomitante de otros inmunosupresores con Ocrevus, excepto los corticosteroides para el tratamiento sintomático de las recaídas. El conocimiento es limitado en cuanto a si el uso concomitante de esteroides para el tratamiento sintomático de recaídas se asocia con un mayor riesgo de infecciones en la práctica clínica. En los estudios pivotaes de 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 Ocrevus después de un tratamiento inmunosupresor o al iniciar un tratamiento inmunosupresor después de Ocrevus, se debe tener en cuenta la posibilidad de que se produzcan efectos farmacodinámicos solapados (ver “Efectos farmacodinámicos” en sección 5.1). Se debe tener precaución al prescribir Ocrevus y tener en cuenta la farmacodinámica de otros tratamientos para la EM modificadores de la enfermedad.

Vacunas

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas vivas o vivas atenuadas después del tratamiento con Ocrevus y no se recomienda la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas durante el tratamiento y hasta que se produzca la 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.

No se dispone de datos sobre los efectos de la vacunación en pacientes que reciben Ocrevus. Los médicos deben revisar el estado de inmunización de los pacientes a quienes están considerando para el tratamiento con Ocrevus. Los pacientes que requieran vacunación deben completar su inmunización al menos 6 semanas antes de iniciar Ocrevus.

Ver sección 4.5 para mayor información acerca de las vacunas.

Exposición a Ocrelizumab en el útero y vacunación de niños con vacunas vivas y vivas atenuadas:

Debido al potencial de depleción de las células B en niños de madres que han estado expuestas a Ocrevus durante el embarazo, se debe monitorizar la depleción de células B en estos niños y se debe

retrasar la vacunación con vacunas vivas y con vacunas vivas atenuadas hasta que el recuento de células B en el niño se haya recuperado. La seguridad y la fecha de vacunación debe acordarse con el médico del niño (ver sección 4.6).

Sodio

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

No se dispone de datos sobre los efectos de la vacunación en pacientes que reciben Ocrevus. Ver sección 4.4.

Después del tratamiento con Ocrevus durante 2 años, la proporción de pacientes con niveles positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, paperas, rubéola y varicela fue, por lo general, similar a las proporciones registradas al inicio.

Inmunosupresores

No se recomienda el uso concomitante de otros inmunosupresores con Ocrevus excepto corticosteroides para el tratamiento sintomático de las recaídas.

Para consultar la información acerca del uso de inmunosupresores antes, durante o después del tratamiento con Ocrevus ver “Tratamiento de pacientes en un estado inmunocomprometido grave” en la 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 perfusión de Ocrevus (ver a continuación y las secciones 5.1 y 5.2).

Embarazo

Ocrevus es un anticuerpo monoclonal humanizado de un subtipo de inmunoglobulina G1, y se sabe que las inmunoglobulinas cruzan la barrera placentaria.

Existen pocos datos sobre el uso de Ocrevus en mujeres embarazadas. No se han recogido datos de recuentos de células B en niños expuestos a ocrelizumab y se desconoce la duración potencial de la depleción de células B en niños (ver sección 4.4).

Se han notificado depleción de linfocitos B periféricos y linfocitopenia de carácter transitorio en niños nacidos de madres expuestas a otros anticuerpos anti-CD20 durante el embarazo.

Los estudios en animales (toxicidad embriofetal) no indican efectos teratogénos. Se detectó depleción de linfocitos B en el útero. 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 (para consultar más detalles ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en los recién nacidos/lactantes. Se debe indicar a las mujeres que interrumpen la lactancia durante el tratamiento con Ocrevus.

Fertilidad

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

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) e infecciones. Para más información ver las secciones 4.4 y 4.8 (subsección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”).

Tabla de reacciones adversas.

El perfil de seguridad global de Ocrevus en Esclerosis Múltiple se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos pivotaes en EM (EMR y EMPP).

La Tabla 2 resume las RAMs notificadas en relación con el uso de Ocrevus en 1.311 pacientes (3.054 años-paciente) durante los periodos de tratamiento controlado de los ensayos clínicos en EM.

Las frecuencias se definen como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10000$). Dentro del Sistema de Clasificación de Órganos, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Tabla 2 RAMs notificados con Ocrevus (en EMR o EMPP)

MedDRA Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuente	Frecuente
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 respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, catarro
Exploraciones complementarias	Disminución de inmunoglobulina M en sangre	Disminución de inmunoglobulina G en sangre
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Reacciones relacionadas con la perfusión ¹	

¹Los síntomas notificados como RRP dentro de las 24 horas posteriores a la perfusión se describen a continuación bajo el apartado “Reacciones relacionadas con la perfusión”.

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.

En los ensayos clínicos con control activo (EMR), la RRP fue el acontecimiento adverso más frecuente en pacientes tratados con Ocrevus, con una incidencia global del 34,3% en comparación con una incidencia del 9,9% en el grupo de tratamiento con interferón beta-1a (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 Ocrevus experimentaron RRP leves y moderadas, respectivamente, el 2,4% experimentó RRP graves y el 0,1% experimentó RRP potencialmente mortales. Ver sección 4.4.

En el ensayo clínico controlado con placebo (EMPP), la RRP fue el acontecimiento adverso más frecuente en pacientes tratados con Ocrevus, con una incidencia global del 40,1% en comparación con una incidencia del 25,5% en el grupo de placebo. La incidencia de 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 Ocrevus experimentaron RRP leves y moderadas, respectivamente, y el 1,4% experimentó RRP graves. No hubo RRP potencialmente mortales. Ver sección 4.4.

Infección

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

Infección de las vías respiratorias

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

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

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

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

Herpes

En los ensayos clínicos con control activo (EMR), las infecciones por herpes se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Ocrevus que en los pacientes tratados con interferón beta-1a, incluyendo la infección por herpes zóster (2,1% frente al 1,0%), herpes simplex (0,7% frente al 0,1%), herpes oral (3,0% frente al 2,2%), herpes genital (0,1% frente al 0%) y herpes virus (0,1% frente al 0%). Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas en intensidad y los pacientes se recuperaron con tratamientos estándar.

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

Anomalías analíticas

Inmunoglobulinas

El tratamiento con Ocrevus produjo una disminución de las inmunoglobulinas totales durante el periodo controlado de los estudios, motivada principalmente por la reducción de IgM. Puede haber una asociación entre una disminución constante de IgG, IgM o IgA e infecciones graves, sin embargo no se pueden extraer conclusiones definitivas debido a la exposición y número de pacientes limitados.

En los estudios con control activo (EMR), la proporción de pacientes que notificaron al inicio niveles de IgG, IgA e IgM < límite inferior de la normalidad (LIN) en el grupo de tratamiento con Ocrevus fue del 0,5%, 1,5% y 0,1%, respectivamente. Tras el tratamiento, la proporción de pacientes tratados con Ocrevus que notificaron niveles de IgG, IgA e IgM < LIN a las 96 semanas fue del 1,5%, 2,4% y 16,5%, respectivamente.

En el estudio controlado con placebo (EMPP), la proporción de pacientes que notificaron al inicio niveles de IgG, IgA e IgM < LIN en el grupo de tratamiento con Ocrevus fue del 0,0%, 0,2% y 0,2%, respectivamente. Tras el tratamiento, la proporción de pacientes tratados con Ocrevus que notificaron niveles de IgG, IgA e IgM < LIN a las 120 semanas fue del 1,1%, 0,5% y 15,5%, respectivamente.

Linfocitos

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

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

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

Neutrófilos

En el periodo de tratamiento con control activo (EMR), se observó un descenso de los neutrófilos <LIN en el 14,7% de los pacientes tratados con Ocrevus en comparación con el 40,9% de los pacientes tratados con interferón beta-1a. En el ensayo clínico controlado con placebo (EMPP), la proporción de pacientes tratados con Ocrevus que 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 Ocrevus presentaron neutropenia de grado 2 o superior en comparación con el 1,3% de los pacientes en el grupo de placebo; aproximadamente el 1% de los pacientes en el grupo de Ocrevus 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 Ocrevus) y de gravedad de grado 1 (<1.500 células/mm³) y de grado 2 (entre 1.000 y 1.500 células/mm³).

Un paciente con neutropenia de grado 3 (entre 500 y 1.000 células/mm³) y un paciente con neutropenia de grado 4 (<500 células/mm³) requirieron tratamiento específico con factor estimulador de colonias de granulocitos, y permanecieron en el grupo de ocrelizumab después del episodio.

Otras

Un paciente, que recibió 2.000 mg de Ocrevus, murió de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) de etiología desconocida, tras un examen por resonancia magnética (RM) 12 semanas después de la última 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 intravenosa aprobada de Ocrevus. 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). Las reacciones adversas al medicamento fueron coherentes con el perfil de seguridad de Ocrevus en los estudios clínicos pivotales.

Para obtener información sobre el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) que ocurrió en un paciente tratado con Ocrevus 2.000 mg consultar la sección 4.8.

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: grupo de inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA36.

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

En los estudios en fase III, entre cada dosis de Ocrevus, hasta el 5% de los pacientes mostraron 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 de Ocrevus (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 EM

La eficacia y la seguridad de Ocrevus se evaluaron en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, con doble simulación y controlados con comparador activo (WA21092 y WA21093), con diseño idéntico, en pacientes con formas recurrentes de EM (de acuerdo con los criterios de McDonald de

2010) y con evidencia de enfermedad activa (definida por características clínicas o de imagen) en los dos años anteriores. El diseño del estudio y las características iniciales de la población del estudio se resumen en la Tabla 3.

Las características demográficas e iniciales estaban bien equilibradas en los dos grupos de tratamiento. Los pacientes que recibían Ocrevus (Grupo A) recibieron 600 mg cada 6 meses (Dosis 1 consta de 2 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 (Rebif) 44 mcg mediante inyección por vía subcutánea 3 veces por semana.

Tabla 3 Diseño del Estudio y Características Demográficas y Basales

	Estudio 1		Estudio 2	
Nombre del estudio	WA21092 (OPERA I) (n=821)		WA21093 (OPERA II) (n=835)	
Diseño del estudio				
Población del estudio	Pacientes con formas recurrentes de EM			
Antecedentes de la enfermedad en la selección	Al menos dos recaídas en los dos años anteriores o una recaída en el año anterior; EDSS* entre 0 y 5,5, ambos incluidos.			
Duración del estudio	2 años			
Grupos de tratamiento	Grupo A: Ocrevus 600 mg Grupo B: interferón beta-1a 44 mcg S.C. (IFN)			
Características basales	Ocrevus 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrevus 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Edad media (años)	37,1	36,9	37,2	37,4
Rango de edad (años) en la inclusión	18 - 56	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Distribución de sexo (% hombres/% mujeres)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Media/Mediana de la duración de la enfermedad desde el diagnóstico (años)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Pacientes naive a tratamientos modificadores de la enfermedad anteriores (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Número medio de recaídas en el último año	1,31	1,33	1,32	1,34
Proporción de pacientes con lesiones en T1 captantes de Gd	42,5	38,1	39,0	41,4
EDSS* media	2,82	2,71	2,73	2,79

* Escala ampliada del estado de discapacidad (Expanded Disability Status Scale)

** Pacientes que no habían recibido tratamiento con ningún fármaco para la EM en los 2 años anteriores a la aleatorización.

Los resultados principales de eficacia clínicos y de RM se presentan en la Tabla 4 y la Figura 1.

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

Tabla 4 Variables principales clínica y de RM de los estudios WA21092 y WA21093 (EMR)

Variables	Estudio 1: WA21092 (OPERA I)		Estudio 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrevus 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrevus 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Variables clínicas				
Tasa anualizada de recaídas (ARR) (variable principal)	0,156	0,292	0,155	0,290
Reducción relativa	46% (p<0,0001)		47% (p<0,0001)	
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas ³	9,8% Ocrevus frente a 15,2% IFN 40% (p=0,0006) ⁷			
Reducción del riesgo (análisis combinado ¹)	43% (p=0,0139) ⁷		37% (p=0,0169) ⁷	
Reducción del riesgo (estudios individuales ²)				
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas ³	7,6% Ocrevus frente a 12,0% IFN 40% (p=0,0025) ⁷			
Reducción del riesgo (análisis combinado ¹)	43% (p=0,0278) ⁷		37% (p=0,0370) ⁷	
Reducción del riesgo (estudios individuales ²)				
Proporción de pacientes con mejora de la discapacidad confirmada a las 12 semanas como mínimo ⁴	20,7% Ocrevus 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 Definido como un aumento de $\geq 1,0$ puntos con respecto a la puntuación inicial de la Escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) para pacientes con una puntuación inicial de 5,5 o inferior, o $\geq 0,5$ cuando la puntuación inicial es $> 5,5$, estimaciones de Kaplan-Meier en la semana 96

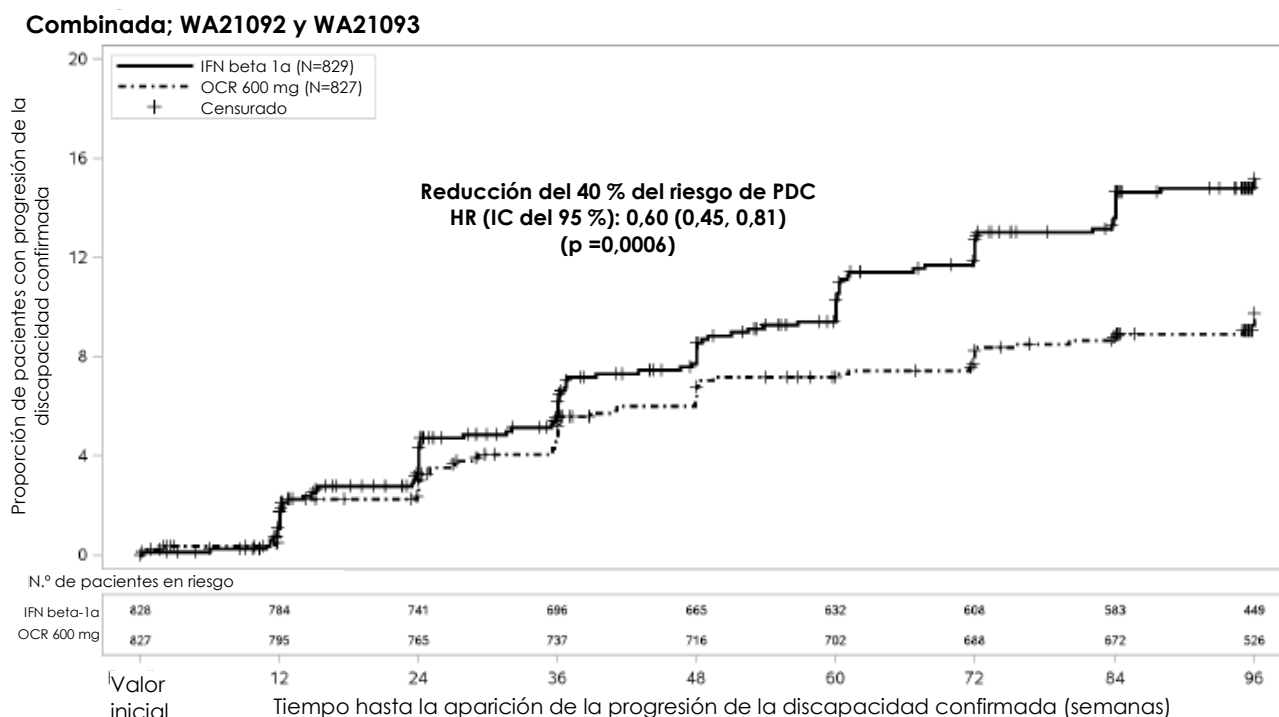
⁴ Definida como una reducción de $\geq 1,0$ puntos con respecto a la puntuación inicial de EDSS para pacientes con una puntuación inicial de EDSS ≥ 2 y $\leq 5,5$, o $\geq 0,5$ cuando la puntuación inicial es $> 5,5$. Los pacientes con una puntuación inicial < 2 no se incluyeron en el análisis.

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

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

⁷ Prueba de rangos logarítmicos

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 Ocrevus en comparación con interferón beta-1a, p=0,0006) coincidieron en gran medida con los resultados mantenidos durante al menos 24 semanas (reducción del 40 % del riesgo para Ocrevus en comparación con interferón beta-1a, p=0,0025).

Los estudios incluyeron pacientes con enfermedad activa. Estos incluyeron tanto pacientes activos sin tratamiento previo como pacientes con respuesta subóptima a tratamientos previos, definido por características clínicas o de imagen. El análisis de las poblaciones de pacientes con diferentes niveles iniciales de actividad de la enfermedad, incluida la enfermedad activa y muy activa, mostró que la eficacia de Ocrevus sobre la ARR (tasa anualizada de recaídas) y la PDC de 12 semanas coincidía con la de la población general.

EM primaria progresiva

La eficacia y la seguridad de Ocrevus también se evaluaron en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con EM primaria progresiva (Estudio WA25046) que se encontraban en una fase temprana de la enfermedad según los principales criterios de inclusión, p.ej., entre los 18 y los 55 años, incluidos; EDSS en el cribado de 3,0 a 6,5 puntos; duración de la enfermedad menor de 10 años desde el inicio de los síntomas de la EM en los pacientes con EDSS en el cribado $\leq 5,0$ o menor de 15 años en los pacientes con un EDSS en el cribado $> 5,0$. En relación con la actividad de la enfermedad, las características propias de actividad inflamatoria, incluso en EM progresiva, pueden estar relacionadas con las imágenes, (p.ej. las lesiones en T1 captantes de Gd y/o las lesiones T2 activas [nuevas o aumentadas]). La evidencia de las imágenes de RM es importante para confirmar la actividad inflamatoria en todos los pacientes. No se estudiaron pacientes mayores de 55 años de edad. El diseño del estudio y las características iniciales de la población del estudio se presentan en la Tabla 5.

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

Durante el estudio en fase III de la EMPP, los pacientes recibieron 600 mg de Ocrevus cada 6 meses como dos 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 Ocrevus 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 (<i>un mínimo de 120 semanas y 253 acontecimientos confirmados de progresión de la discapacidad</i>) (Mediana del tiempo de seguimiento: Ocrevus 3,0 años, Placebo 2,8 años)	
Antecedentes de la enfermedad en la selección	Edad entre 18 y 55 años, EDSS de entre 3,0 y 6,5	
Grupos de tratamiento	Grupo A: Ocrevus 600 mg Grupo B: Placebo, con aleatorización 2:1	
Características basales	Ocrevus 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Edad media (años)	44,7	44,4
Rango de edad (años) en la inclusión	20 - 56	18 - 56
Distribución de sexo (% hombres/% mujeres)	51,4/48,6	49,2/50,8
Media/Mediana de la duración de la enfermedad desde el diagnóstico de EMPP (años)	2,9/1,6	2,8/1,3
EDSS media	4,7	4,7

Los resultados principales de eficacia clínicos y de RM se presentan en la Tabla 6 y la Figura 2.

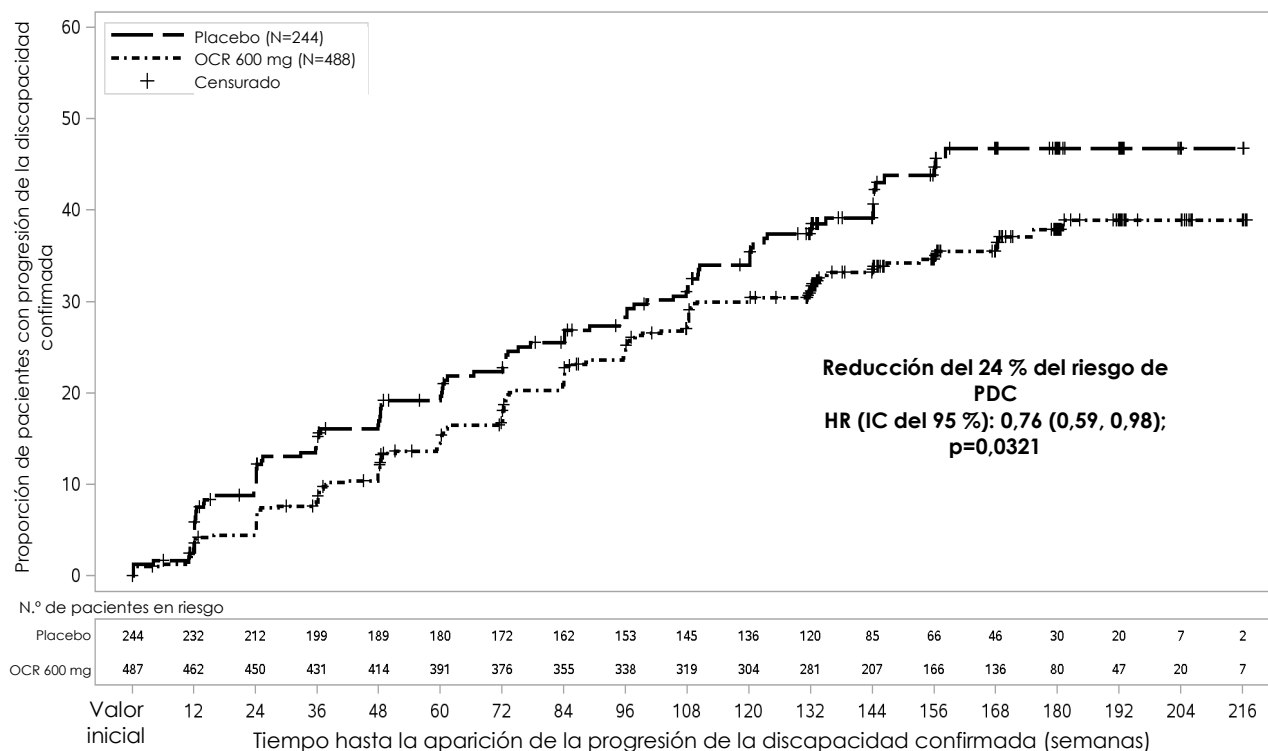
Los resultados de este estudio revelan que Ocrevus retrasa de forma significativa la progresión de la enfermedad y reduce el deterioro en la velocidad de la marcha en comparación con placebo.

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

Variables	Estudio 3	
	WA25046 (Oratorio)	
	Ocrevus 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Variables clínicas		
Variable principal de eficacia	30,2 %	34,0 %
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas ¹ (variable principal)		
Reducción del riesgo	24 % (p=0,0321)	
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas ¹	28,3 %	32,7 %
Reducción del riesgo	25 % (p=0,0365)	
Cambio porcentual en la marcha cronometrada de 25 pies desde el inicio hasta la semana 120	38,9	55,1
Reducción relativa en la tasa de progresión del tiempo de marcha	29,4 % (p=0,0404)	
Variables de RM		
Cambio porcentual en el volumen de la lesión hiperintensa en T2 desde el inicio hasta la semana 120	-3,4	7,4
	(p<0,0001)	
Cambio porcentual en el volumen cerebral desde la semana 24 hasta la semana 120	-0,902	-1,093
Reducción relativa en la tasa de pérdida de volumen cerebral	17,5 % (p=0,0206)	

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

Figura 2: Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta la progresión de la discapacidad confirmada mantenida durante al menos 12 semanas, en la que el acontecimiento inicial de empeoramiento neurológico se produce durante el periodo de tratamiento doble ciego (WA25046 población ITT)*



* Todos los pacientes de este análisis tenían un seguimiento mínimo de 120 semanas. El análisis principal se basa en todos los acontecimientos acumulados.

Un análisis de subgrupos pre-especificado de la primera variable, pero sin estimación de su potencia, sugiere que los pacientes más jóvenes o aquellos con lesiones en T1 captantes de Gd al inicio obtuvieron mayor beneficio del tratamiento que los pacientes mayores o sin lesiones en T1 captantes de Gd [≤ 45 años: HR 0,64 [0,45, 0,92] , >45 años: HR 0,88 [0,62, 1,26]], con lesiones en T1 captantes de Gd al inicio: HR 0,65 [0,40-1,06], sin lesiones en T1 captantes de Gd al inicio: HR 0,84 [0,62-1,13].

Además, análisis post-hoc sugirieron que los pacientes más jóvenes con lesiones en T1 captantes de Gd al inicio consiguen el mejor efecto del tratamiento (≤ 45 años: HR 0,52 [0,27-1,00]; ≤ 46 años [mediana de edad del estudio WA25046]; HR 0,48 [0,25-0,92]; <51 años: HR 0,53 [0,31-0,89].

Inmunogenicidad

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

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 (AUC_τ) 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

Ocrevus se administró como perfusión intravenosa. No se han realizado estudios con otras vías de administración.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Ancianos

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 Ocrevus en estos pacientes. No se dispone de información de la FC en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

Insuficiencia hepática

No se ha realizado 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 un estudio de desarrollo pre y posnatal en monos cynomolgus, la administración de ocrelizumab desde el día gestacional 20 hasta aproximadamente 5 semanas después del parto se asoció con glomerulopatía, formación de folículos linfoides en la médula ósea, inflamación renal linfoplasmaática y reducción del peso testicular en la descendencia. Las dosis maternas administradas en este estudio produjeron concentraciones séricas máximas ($C_{\text{máx}}$) medias entre 4,5 y 21 veces más elevadas que las previstas en el entorno clínico.

Hubo dos casos de nacidos moribundos, uno atribuido a debilidad debida a nacimiento prematuro acompañado de infección oportunista y el otro a una meningoencefalitis infecciosa que afectaba al cerebelo del neonato cuya madre presentaba una infección activa (mastitis). La evolución de ambas infecciones neonatales 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
Ácido acético glacial
Trehalosa dihidrato
Polisorbato 20
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

No utilizar diluyentes diferentes de los especificados en la sección 6.6 para diluir Ocrevus, ya que su uso no se ha estudiado.

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

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

18 meses

Solución diluida para perfusión intravenosa

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

Desde el punto de vista microbiológico, la 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 2-8 °C y posteriormente las 8 horas a temperatura ambiente, a menos que la dilución se lleve a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

En caso de que una 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 de vidrio. 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

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

El medicamento está destinado únicamente para un solo uso.

No utilizar la solución si presenta cambio de coloración o si contiene alguna partícula extraña (ver sección 3 para consultar la descripción de la solución).

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

La solución para 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.

Eliminación

Eliminación de medicamentos no utilizados/caducados

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

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: {DD/mes/AAAA}

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

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 (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad 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.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

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

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El 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

CAD

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 >

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

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

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Ocrevus 300 mg concentrado para solución para perfusión ocrelizumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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 (brotos). 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 medicamentos parecidos a Ocrevus y con otros medicamentos empleados en el tratamiento de la EM.
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). Se desconoce cómo podría afectar Ocrevus a su respuesta a otros tipos de vacunas.
- 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. 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, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de que se le administre Ocrevus. 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.

Anticoncepción para mujeres

Si usted puede quedarse embarazada (concebir), deberá 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, es decir, esencialmente está “libre 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.

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).

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. Cada perfusión durará alrededor de 3 horas y 30 minutos.

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:

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
 - 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

- tos
- acumulación de moco denso en la nariz, la garganta o el pecho
- niveles bajos de un tipo de glóbulos blancos (neutropenia).

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 (2°C - 8°C). 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 2°C – 8°C 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, 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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See United Kingdom)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

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 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

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

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA

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.

Posología

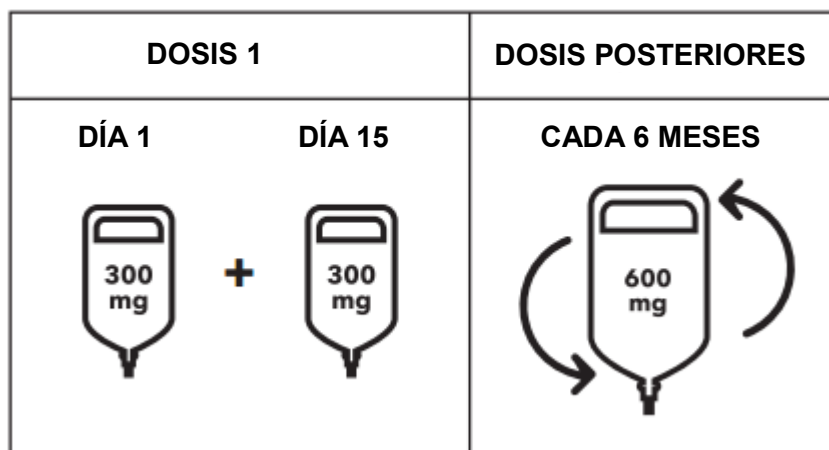
• Dosis inicial

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 Ocrevus se 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 Ocrevus.

Figura 1: Dosis y pauta posológica de Ocrevus



Manejo de las RRP antes de la perfusión

- El tratamiento con Ocrevus debe 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 de Ocrevus;
- un antihistamínico aproximadamente 30-60 minutos antes de cada perfusión de Ocrevus.

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

- Ocrevus debe ser preparado por un profesional sanitario mediante técnicas asépticas. No agitar el vial.
- El medicamento está destinado para un solo uso.
- Ocrevus puede contener partículas finas translúcidas y/o reflectivas asociadas con opalescencia aumentada. No utilizar la solución si presenta cambio de coloración o si la solución contiene alguna partícula extraña.
- El medicamento Ocrevus debe diluirse antes de su administración. Las soluciones de Ocrevus para administración intravenosa se preparan por dilución del medicamento en una bolsa de perfusión que contiene 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, Ocrevus se administra como perfusión intravenosa a través de una vía específica.
- Las perfusiones de Ocrevus no se deben administrar en perfusión intravenosa rápida o bolo.

Tabla 1: Dosis y pauta posológica de Ocrevus

		Cantidad de Ocrevus a administrar	Instrucciones de perfusión
Dosis inicial (600 mg) dividida en 2 perfusiones	Perfusión 1	300 mg en 250 ml	<ul style="list-style-type: none">• 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.
	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">• 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.

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 el tratamiento con Ocrevus debe suspenderse 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 difícil diferenciar la hipersensibilidad de una RRP en términos de síntomas. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad durante la perfusión, la perfusión debe suspenderse inmediatamente y de forma permanente.

Después de la perfusión

- Se debe supervisar a los pacientes tratados con Ocrevus 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

18 meses

Solución diluida para perfusión intravenosa

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