

Ocrelizumab

300 mg/10 mL – Concentrado para solución para perfusión

1. DESCRIPCIÓN

1.1. Grupo Farmacológico/Terapéutico

Agente antineoplásico/Anticuerpo monoclonal

1.2. Vía de administración

Perfusión intravenosa

1.3. Forma Farmacéutica

Concentrado para solución para perfusión

1.4. 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, véase la sección 4.1

2. DATOS CLÍNICOS

2.1. Indicaciones terapéuticas

Ocrevus está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen (véase la sección 3.1).

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 (véase la sección 3.1).

2.2. Posología y forma de administración

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

Se deben administrar las siguientes dos pre-medicaciones 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 véase “Reacciones relacionadas con la perfusión” en la sección 2.4):

- 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 pre-medicación 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 2.4.

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 (véase la sección 2.3).

RRP graves

Si un paciente experimenta una RRP grave (p. ej. 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 (véase la 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 (véase las secciones 3.1 y 3.2). 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 (véase la sección 3.2).

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 (véase la sección 3.2).

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 L/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 L/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, véase la sección 4.6.

Se debe vigilar a los pacientes durante la perfusión y durante al menos una hora tras finalizar la misma (véase la sección 2.4).

2.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 4.1.

- Infección activa presente (véase la sección 2.4).
- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave (véase la sección 2.4).
- Neoplasias malignas activas conocidas (véase la sección 2.4).

2.4. 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 (véase la sección 2.8).

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).
- *Pre-medicación:* Los pacientes deben recibir pre-medicación para reducir la frecuencia y la gravedad de las RRP (véase la sección 2.2).

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 (véase 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 2.2

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 (véase la sección 2.3).

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 (véase las secciones 2.3 y 2.8).

El porcentaje total de pacientes que experimentaron una infección grave fue similar al grupo comparador (véase la sección 2.8). 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 (véase la sección 2.3). Los pacientes deben seguir un cribado de cáncer de mama estándar según las guías locales. Para consultar la población que no ha sido estudiada véase la sección 2.2.

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 (véase la sección 2.3.).

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 (véase “Efectos farmacodinámicos” en sección 3.1). 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). Véase la sección 3.1.

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.

Véase la sección 2.5 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 (véase la sección 2.6).

Sodio

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

2.5. 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. Véase la sección 2.4.

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 véase “Tratamiento de pacientes en un estado inmunocomprometido grave” en la sección 2.4.

2.6. 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 (véase las secciones 3.1 y 3.2).

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 (véase la sección 2.4).

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 teratógenos. Se detectó depleción de linfocitos B en el útero. Se observó toxicidad para la reproducción en estudios de desarrollo pre y posnatal (véase la sección 3.3).

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 véase la sección 3.3). No se puede excluir el riesgo en los recién nacidos/lactantes. Se debe indicar a las mujeres que interrumpan 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.

2.7. 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.

2.8. 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 véase las secciones 2.4 y 2.8 (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 1311 pacientes (3054 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. Véase la sección 2.4.

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. Véase la sección 2.4.

Infeción

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.

Infeción 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 (< 1500 células/mm³) y de grado 2 (entre 1000 y 1500 células/mm³).

Un paciente con neutropenia de grado 3 (entre 500 y 1000 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 2000 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.

Los pacientes deben comunicar cualquier reacción adversa que no estuviese descrita en el inserto a su médico o su químico farmacéutico.

2.9. 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 2000 mg, administrada como dos perfusiones intravenosas de 1000 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 2000 mg consultar la sección 2.8.

No existe un antídoto específico en caso de sobredosis; interrumpa la perfusión inmediatamente y observe al paciente para detectar RRP (véase la sección 2.4).

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1. 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 naïve a tratamientos modificadores de la enfermedad anteriores (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Número medio de recaídas en el último año	1,31	1,33	1,32	1,34
Proporción de pacientes con lesiones en T1 captantes de Gd	42,5	38,1	39,0	41,4
EDSS* media	2,82	2,71	2,73	2,79

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

** Pacientes que no habían recibido 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)	43% (p=0,0139) ⁷		37% (p=0,0169) ⁷	
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)	43% (p=0,0278) ⁷		37% (p=0,0370) ⁷	
Proporción de pacientes con mejora de la discapacidad confirmada a las 12 semanas como mínimo ⁴	20,7% 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 pre-especificada

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

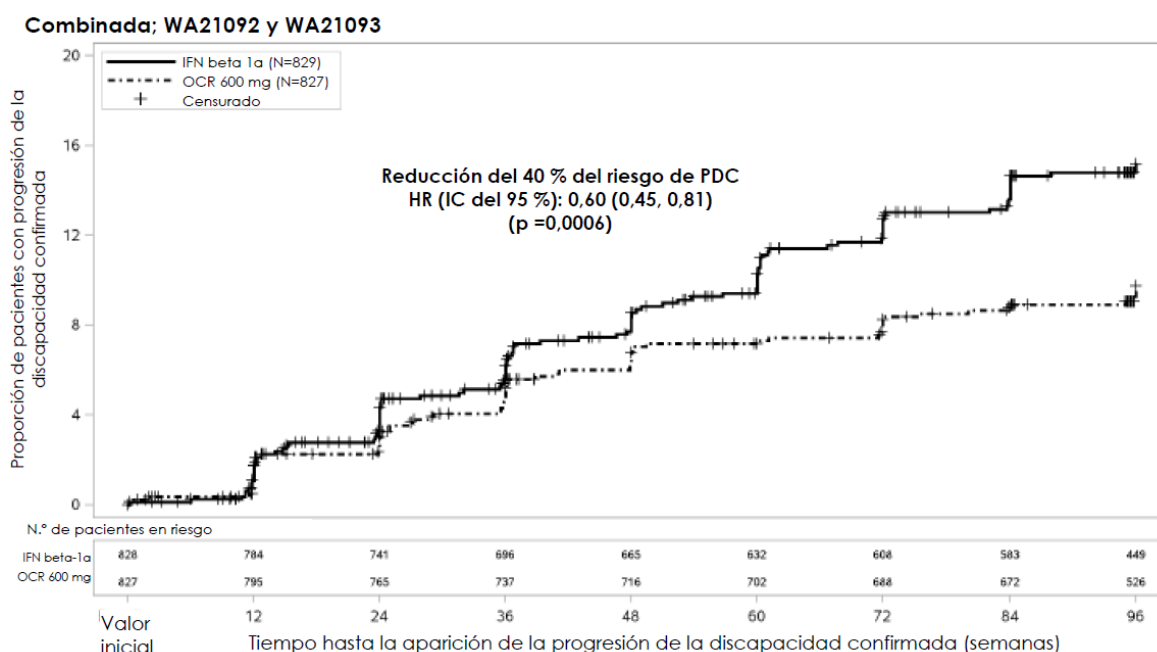
⁴ Definida como una reducción de $\geq 1,0$ puntos con respecto a la puntuación inicial de EDSS para pacientes con una puntuación inicial de EDSS ≥ 2 y $\leq 5,5$, o $\geq 0,5$ cuando la puntuación inicial es $> 5,5$. Los pacientes con una puntuación inicial < 2 no se incluyeron en el análisis.

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 pre-especificado de WA21092 y WA21093

Los resultados de los análisis combinados pre-especificados 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 (véase las secciones 2.8 y 3.2), 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 (véase la sección 2.2) 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.

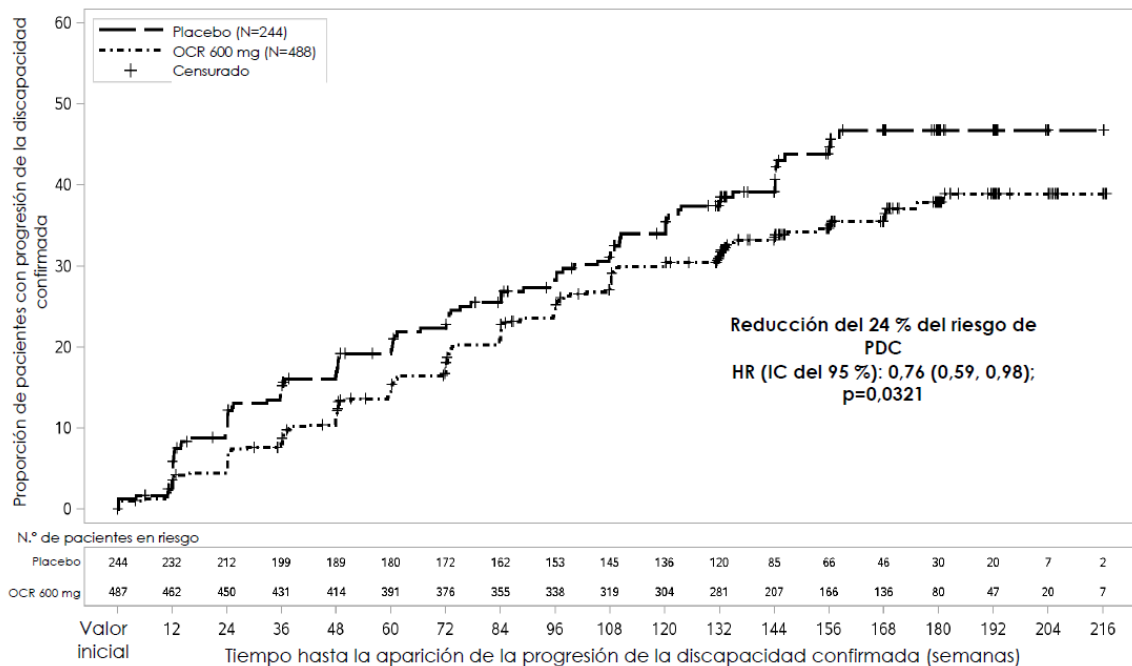
Tabla 6 Variables principales clínicas y de RM del estudio WA25046 (EMPP)

Variables	Estudio 3	
	WA25046 (oratoria)	
	Ocrevus 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Variables clínicas		
Variable principal de eficacia		
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas ¹ (variable principal)	30,2%	34,0%
	24%	

Reducción del riesgo	(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)	

¹Definido 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. Véase la sección 2.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

3.2. 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_t) después de la 4ª dosis de 600 mg de ocrelizumab fue de 3510 $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{día}$, y la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) media fue de 212 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en la EMR (perfusión de 600 mg) y de 141 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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 (véase la sección 2.2).

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.

3.3. 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 linfoplasmática y reducción del peso testicular en la descendencia. Las dosis maternas administradas en este estudio produjeron concentraciones séricas máximas ($C_{máx}$) 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.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1. Lista de excipientes

- Ácido acético glacial
- Acetato de sodio trihidrato
- Polisorbato 20
- α,α - Trehalosa dihidrato
- Agua para inyección

4.2. 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 4.6 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 4.6.

4.3. Periodo de validez

Vial sin abrir

24 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.

El producto no deberá ser utilizado si la fecha de expiración (EXP), que figura en el envase del producto, no se encuentra vigente.

4.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigerador (2°C – 8°C).

No congelar.

No agitar

Conservar los viales en el envase exterior para protegerlos de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, véase la sección 4.3.

4.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo I, cerrado con un tapón de goma de 20 mm y encapsulado con un precinto de aluminio de 20 mm provisto de una cápsula de plástico desprendible, conteniendo 10 mL de concentrado para solución para perfusión.

4.6. 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 (véase la 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.

Se recomienda consultar al médico o químico farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

Producto biológico: Guárdese fuera del alcance de los niños