

Ocrelizumab

300 mg/10 mL – Concentrado para solución para perfusión

1. DESCRIPCIÓN

1.1. Nombre del medicamento

Ocrevus® 300 mg/10 mL – Concentrado para solución para perfusión

1.2. Composición cualitativa y cuantitativa

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

Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido contra las células B que expresan CD20. Ocrelizumab es una inmunoglobulina G1 (IgG1) glicosilada con una masa molecular de aproximadamente 145 kDa.

Para consultar la lista completa de excipientes, véase la sección 4.1

1.3. Forma farmacéutica

Concentrado para solución para perfusión

2. DATOS CLÍNICOS

2.1. Indicaciones terapéuticas

OCREVUS está indicado para el tratamiento de:

- Formas Recurrentes de Esclerosis Múltiple (EMR), que incluyen el síndrome clínicamente aislado, enfermedad recurrente-remitente, y enfermedad secundaria progresiva activa, en adultos.
- Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP) en adultos.

2.2. Posología y forma de administración

Evaluaciones previas a la primera dosis de OCREVUS

Tamizaje del Virus de Hepatitis B

Antes de iniciar OCREVUS, realizar tamizaje del virus de Hepatitis B (VHB). OCREVUS está contraindicado en pacientes con VHB activa confirmada por resultados positivos para pruebas anti-VHB y HBsAg. Para los pacientes que son negativos para el antígeno de superficie [HBsAg] y positivos para el anticuerpo central de HB [HBcAb+] o son portadores de VHB [HBsAg+], consulte con expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar y durante el tratamiento (véase la sección 2.4).

Inmunoglobulinas séricas

Antes de iniciar OCREVUS, realizar pruebas para inmunoglobulinas séricas cuantitativas (véase la sección 2.4). Para pacientes con bajas inmunoglobulinas séricas, consulte expertos en inmunología antes del inicio del tratamiento con OCREVUS.

Vacunas

Debido a que no se recomienda la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas durante el tratamiento y después de la discontinuación hasta la repleción de células B, se deben administrar todas las vacunas necesarias de acuerdo con las pautas de inmunización al menos 4 semanas antes del inicio con OCREVUS para vacunas vivas o vivas atenuadas, y cuando sea posible, al menos 2 semanas antes del inicio con OCREVUS para vacunas no vivas (véase las secciones 2.4 y 3.1).

Preparación antes de cada perfusión

Evaluación de infección

Antes de cada perfusión con OCREVUS, determine si hay una infección activa. En caso de infección activa, retrase la perfusión con OCREVUS hasta que la infección se resuelva (véase la sección 2.4).

Pre-medicación recomendada

Pre-medicar con 100 mg de metilprednisolona (o un corticosteroide equivalente) administrado por vía intravenosa aproximadamente 30 minutos antes de cada perfusión de OCREVUS para reducir la frecuencia y severidad de las reacciones a la perfusión (véase la sección 2.4). Pre-medicar con un antihistamínico (p. ej., difenhidramina) aproximadamente 30-60 minutos antes de cada perfusión con OCREVUS para reducir más aún la frecuencia y la severidad de las reacciones a la perfusión.

También puede ser considerada la adición de un antipirético (p. ej., acetaminofeno).

Dosificación recomendada y administración de dosis

Administrar OCREVUS bajo la estrecha supervisión de un profesional de la salud experimentado con acceso a soporte médico apropiado para manejar reacciones severas tales como reacciones serias a la perfusión.

- Dosis inicial: 300 mg por perfusión intravenosa, seguida dos semanas después por una segunda perfusión intravenosa de 300 mg.
- Dosis subsecuentes: 600 mg por perfusión intravenosa única cada 6 meses.
- Observe al paciente por lo menos una hora luego de la culminación de la perfusión (véase la sección 2.4).

Tabla 1. Dosis recomendada, tasa de perfusión y duración de perfusión para EMR y EMPP

		Cantidad y volumen ¹	Tasa de perfusión y duración ³
Dosis Inicial (dos perfusiones)	Perfusión 1	300 mg en 250 mL	• Iniciar con 30 mL por hora • Incrementar en 30 mL por hora cada 30 minutos • Máximo: 180 mL por hora • Duración: 2.5 horas o más
	Perfusión 2 (2 semanas después)	300 mg en 250 mL	
Dosis Subsecuentes (una perfusión cada 6 meses) ²	Opción 1	600 mg en 500 mL	• Iniciar con 40 mL por hora • Incrementar en 40 mL por hora cada 30 minutos • Máximo: 200 mL por hora • Duración: 3.5 horas o más
	Perfusión de aproximadamente 3.5 horas de duración ³		
	O		
	Opción 2 (si no hay reacción seria asociada a la perfusión, que haya ocurrido previa a cualquier perfusión anterior de OCREVUS) ⁴	600 mg en 500mL	• Iniciar con 100 mL por hora por los primeros 15 minutos • Incrementar a 200 mL por hora por los siguientes 15 minutos • Incrementar a 250 mL por hora por los siguientes 30 minutos • Incrementar a 300 mL por hora por los 60 minutos restantes • Duración: 2 horas o más
Perfusión de aproximadamente 2 horas de duración ³			

¹ Las soluciones de OCREVUS para perfusión intravenosa son preparadas por dilución del producto farmacológico dentro de una bolsa de infusión que contiene una Inyección de Cloruro de Sodio al 0.9%, hasta a una concentración final de fármaco de aproximadamente 1.2 mg/mL.

² Administrar la primera Dosis Subsecuente 6 meses luego de la perfusión 1 de la Dosis Inicial.

³ El tiempo de perfusión puede durar más si la perfusión es interrumpida o enlentecida (véase la sección 2.2)

⁴ (véase la sección 2.8 y 3.1).

Dosis retrasadas o perdidas

Si se omite una perfusión planificada de OCREVUS, administre OCREVUS tan pronto como sea posible; no espere hasta la siguiente dosis programada. Reinicie el esquema de dosificación para administrar la siguiente dosis secuencial 6 meses luego que la dosis perdida sea administrada. Las dosis de OCREVUS deben estar separadas por al menos 5 meses (véase la sección 2.2).

Modificaciones de dosis por reacciones a la perfusión

Las modificaciones de la dosis en respuesta a reacciones a la perfusión dependen de la severidad.

Reacciones a la perfusión potencialmente mortales

Detenga inmediatamente y descontinúe permanentemente OCREVUS si hay signos de una reacción a la perfusión potencialmente mortal o incapacitante (véase la sección 2.4). Proporcione el tratamiento de soporte apropiado.

Reacciones a la perfusión severas

Interrumpa inmediatamente la perfusión y administre tratamiento de soporte apropiado, según sea necesario (véase la sección 2.4). Reinicie la perfusión solo luego de que todos los síntomas se hayan resuelto. Al reiniciar, comience a la mitad de la tasa de perfusión en el momento del inicio de la reacción a la perfusión. Si esta tasa es tolerada, incremente la tasa según lo descrito en la Tabla 1 (véase la sección 2.2). Este cambio en la tasa incrementará la duración total de la perfusión, pero no la dosis total.

Reacciones a la perfusión leves a moderadas

Reduzca la tasa de perfusión a la mitad de la tasa al inicio de la reacción a la perfusión y mantenga la tasa reducida por al menos 30 minutos (véase la sección 2.4). Si esta tasa es tolerada, incremente la tasa según lo descrito en la Tabla 1 (véase la sección 2.2). Este cambio en la tasa incrementará la duración total de la perfusión, pero no la dosis total.

Preparación y almacenamiento de la solución diluida para perfusión

Preparación

OCREVUS debe ser preparado por un profesional de la salud utilizando técnica aséptica. Una jeringa y aguja estéril deben ser usados para preparar la solución de perfusión diluida.

Inspeccione visualmente por material particulado y decoloración antes de la administración. No use la solución si está decolorada o si la solución contiene materia diferenciada de partículas extrañas. No agitar.

Retire la dosis prevista y diluya posteriormente dentro de una bolsa de perfusión que contiene inyección de cloruro de sodio al 0.9% hasta una concentración final del medicamento de aproximadamente 1.2 mg/mL.

- Retire 10 mL (300 mg) de OCREVUS e inyecte en 250 mL
- Retire 20 mL (600 mg) de OCREVUS e inyecte en 500 mL

No use otros diluentes en OCREVUS ya que su uso no ha sido analizado. El producto no contiene preservantes y está previsto para un solo uso.

Almacenamiento de la solución para perfusión

Antes del inicio de la perfusión intravenosa, el contenido de la bolsa de perfusión debe estar a temperatura ambiente.

Use la solución preparada para perfusión inmediatamente. Si no es utilizada inmediatamente, almacene hasta por 24 horas en el refrigerador entre 2 °C – 8 °C y hasta por 8 horas a temperatura ambiente hasta

25 °C, lo que incluye el tiempo de perfusión. En el caso en que una perfusión intravenosa no pueda ser completada el mismo día, descarte la solución remanente.

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

Administración

Administre la solución para perfusión diluida a través de una línea exclusiva utilizando un set de perfusión con un filtro en línea de 0.2 o 0.22 micras.

2.3. Contraindicaciones

OCREVUS está contraindicado en pacientes con:

- Infección por VHB activa (véase las secciones 2.2 y 2.4).
- Una historia de reacción a la perfusión potencialmente mortal a OCREVUS (véase la sección 2.4).

2.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones a la perfusión

OCREVUS puede causar reacciones a la perfusión que pueden incluir prurito, rash, urticaria, eritema, broncoespasmo, irritación de garganta, dolor orofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, enrojecimiento, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareo, náusea, taquicardia y anafilaxia. En estudios clínicos de Esclerosis Múltiple (EM), la incidencia de reacciones a la perfusión en pacientes tratados con OCREVUS [quienes recibieron metilprednisolona (o un esteroide equivalente) y posiblemente otra pre-medicación para reducir el riesgo de reacciones a la perfusión antes de cada perfusión] fue 34 a 40%, con la mayor incidencia presentándose con la primera perfusión. No hubo reacciones a las perfusiones fatales, pero 0.3% de los pacientes con EM tratados con OCREVUS experimentaron reacciones a la perfusión que fueron serias, algunos requirieron hospitalización.

Observe a los pacientes tratados con OCREVUS por reacciones a la perfusión durante la perfusión y por al menos una hora luego de la culminación de la perfusión. Informe a los pacientes que las reacciones a la perfusión pueden ocurrir hasta 24 horas después de la perfusión.

Reducción del riesgo de reacciones a la perfusión y manejo de las reacciones a la perfusión.

Administrar pre-medicación (p. ej., metilprednisolona o un corticosteroide equivalente y un antihistamínico) para reducir la frecuencia y la severidad de las reacciones a la perfusión. También puede ser considerada la adición de un antipirético (p. e.j., acetaminofeno) (véase la sección 2.2).

Las recomendaciones para el manejo de las reacciones a la perfusión dependen del tipo y de la severidad de la reacción (véase la sección 2.2). Para reacciones a la perfusión potencialmente mortales, suspenda inmediata y permanentemente OCREVUS y administre el tratamiento de soporte apropiado. Para reacciones a la perfusión menos severas el manejo puede involucrar suspensión temporal de la perfusión, reducción de la tasa de perfusión y/o administración de tratamiento sintomático.

Infecciones

Se han notificado infecciones bacterianas, virales, parasitarias y fúngicas graves, incluso potencialmente mortales o mortales, en pacientes que reciben OCREVUS. Se ha observado un mayor riesgo de infecciones (incluidas infecciones bacterianas, fúngicas y virales nuevas o reactivadas graves y mortales) en pacientes durante y después de completar el tratamiento con terapias de reducción de células B anti-CD20.

Una mayor proporción de pacientes tratados con OCREVUS experimentaron infecciones comparados con pacientes que toman REBIF (interferón beta-1a) o placebo. En los estudios EMR, 58% de los pacientes tratados con OCREVUS experimentaron una o más infecciones, comparado con 52% de los pacientes tratados con REBIF (interferón beta-1a). En el estudio EMPP, 70% de los pacientes tratados con OCREVUS experimentaron una o más infecciones, comparado con 68% de los pacientes con placebo. OCREVUS incrementó el riesgo para infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones de piel, e infecciones relacionadas con herpes (véase la sección 2.8).

OCREVUS no se asoció con un mayor riesgo de infecciones serias en pacientes con EM en ensayos controlados.

Retrase la administración de OCREVUS en pacientes con una infección activa hasta que se resuelva la infección.

Infecciones del tracto respiratorio

Una mayor proporción de los pacientes tratados con OCREVUS experimentó infecciones del tracto respiratorio, comparado con los pacientes que toman REBIF (interferón beta-1a) o placebo. En los estudios EMR, 40% de los pacientes tratados con OCREVUS experimentaron infecciones del tracto respiratorio superior, comparado con 33% de los pacientes tratados con REBIF (interferón beta-1a), y 8% de los pacientes tratados con OCREVUS experimentaron infecciones del tracto respiratorio inferior, comparado con 5% de los pacientes tratados con REBIF (interferón beta-1a). En el estudio EMPP, 49% de los pacientes tratados con OCREVUS experimentaron infecciones del tracto respiratorio superior comparado con 43% de los pacientes con placebo y 10% de los pacientes tratados con OCREVUS experimentaron infecciones del tracto respiratorio inferior comparado con 9% de los pacientes con placebo. Las infecciones fueron predominantemente leves a moderadas y consistieron principalmente en infecciones del tracto respiratorio superior y bronquitis.

Herpes

En estudios clínicos de control activo (EMR), se reportaron infecciones por herpes más frecuentemente en pacientes tratados con OCREVUS que en pacientes tratados con REBIF (interferón beta-1a), incluyendo herpes zoster (2.1% vs. 1.0%), herpes simple (0.7% vs. 0.1%), herpes oral (3.0% vs. 2.2%), herpes genital (0.1% vs. 0%), e infección por virus de herpes (0.1% vs. 0%). Las infecciones fueron predominante leves a moderadas en severidad.

En el estudio clínico controlado con placebo (EMPP), el herpes oral fue reportado más frecuentemente en los pacientes tratados con OCREVUS que en los pacientes en placebo (2.7% vs 0.8%).

Han sido reportados casos serios de infecciones causadas por el virus de herpes simple y virus de varicela zoster, incluyendo infecciones del sistema nervioso central (encefalitis y meningitis), infecciones intraoculares, e infecciones diseminadas en piel y tejidos blandos, en el escenario post comercialización, en pacientes con esclerosis múltiple recibiendo OCREVUS. Pueden ocurrir infecciones severas por el virus del herpes en cualquier momento durante el tratamiento con OCREVUS. Algunos casos fueron potencialmente mortales.

Si ocurren infecciones serias por herpes, OCREVUS debe ser discontinuado o suspendido hasta que la infección se resuelva, y se debe administrar un tratamiento apropiado.

Reactivación de Virus de Hepatitis B (VHB)

Ha sido reportada reactivación de Hepatitis B en pacientes con EM tratados con OCREVUS en el escenario post-comercialización. Ha ocurrido hepatitis fulminante, insuficiencia hepática, y muerte causada por reactivación de VHB en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20. Realizar tamizaje de VHB en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con OCREVUS. No administrar OCREVUS a pacientes con VHB activo confirmado por resultados positivos de pruebas HBsAg y anti-HB. Para pacientes quienes son negativos para antígeno de superficie [HBsAg] y positivos para anticuerpo central HB [HbCAb+] o son portadores de VHB [HBsAg+], consulte a expertos en enfermedad hepática antes de iniciar y durante el tratamiento.

Posible aumento del riesgo de efectos inmunosupresores con otros inmunosupresores

Al iniciar OCREVUS luego de una terapia inmunosupresora, o el inicio de una terapia inmunosupresora luego de OCREVUS, considere el potencial de aumento de efectos inmunosupresores (véase las secciones 2.5 y 3.1). OCREVUS no se ha estudiado en combinación con otras terapias para la EM.

Vacunas

Administre todas las vacunas de acuerdo con las pautas de inmunización, al menos 4 semanas antes del inicio de OCREVUS para vacunas vivas o vivas atenuadas, y cuando sea posible, al menos 2 semanas antes del inicio de OCREVUS para vacunas no vivas.

OCREVUS puede intervenir con la efectividad de las vacunas no vivas (véase la sección 2.5).

La seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos, o vivos atenuados, luego de la terapia con OCREVUS no ha sido estudiada, y la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas no está recomendada durante el tratamiento y hasta la repleción de células B (véase la sección 3.1).

Vacunación de infantes nacidos de madres tratadas con OCREVUS durante el embarazo

En infantes con madres expuestas a OCREVUS durante el embarazo, no administrar vacunas vivas o vivas atenuadas, antes de la confirmación de la recuperación de los recuentos de células B según la medición por células B CD19+. El agotamiento de las células B en estos infantes puede incrementar el riesgo por las vacunas vivas o vivas atenuadas.

Puede administrar vacunas no vivas, como se indica, antes de la recuperación del agotamiento de las células B, pero debe considerar evaluar las respuestas inmunitarias de la vacuna, incluida la consulta con un especialista calificado, para evaluar si se incrementó una respuesta inmunitaria protectora (véase la sección 2.6)

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

Han sido reportados casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) en pacientes con EM tratados con OCREVUS en el escenario de post comercialización. La LMP es una infección viral oportunista del cerebro causada por el Virus JC (VJC) que solamente ocurre típicamente en pacientes que están inmunocomprometidos, y que usualmente lleva a la muerte o a discapacidad severa. La LMP ha ocurrido en pacientes tratados con OCREVUS quienes no han sido tratados previamente con natalizumab (el cual tiene una asociación conocida con la LMP), no estaban tomando ningún medicamento inmunosupresor o inmunomodulador asociado con el riesgo de LMP antes o concomitantemente con OCREVUS, y no tenían ninguna condición médica sistémica en curso resultante en compromiso de la función del sistema inmune.

La infección por VJC resultante en LMP también ha sido observada en pacientes tratados con otros anticuerpos anti- CD20 y otras terapias para la EM.

Al primer signo o síntomas sugestivo de LMP, suspenda OCREVUS y realice una evaluación diagnóstica apropiada. Los síntomas típicos asociados con la LMP son diversos, progresan en días a semanas, e incluyen debilidad progresiva sobre un lado del organismo o torpeza de extremidades, alteración de la visión, y cambios en el pensamiento, memoria, orientación, llevando a confusión y cambios de personalidad.

Los hallazgos por IRM pueden ser aparentes antes de los signos y síntomas iniciales. Han sido reportados casos de LMP, diagnosticados basados en hallazgos en IRM y en la detección de DNA de JCV en el fluido cerebroespinal, en la ausencia de signos o síntomas clínicos específicos para la LMP, en pacientes tratados con otros medicamentos para la EM asociados con la LMP. Muchos de estos pacientes se hicieron subsecuentemente sintomáticos con LMP. Por lo tanto, el monitoreo con IRM por signos que puedan ser consistentes con la LMP puede ser útil, y cualquier hallazgo sospechoso debe llevar a investigación posterior para permitir un diagnóstico temprano de la LMP, si está presente. Después de la discontinuación de otro medicamento para EM asociado con LMP, ha sido reportada disminución de la morbilidad y de la mortalidad relacionada con LMP en pacientes que eran inicialmente asintomáticos en el diagnóstico, comparados con pacientes quienes tenían signos y síntomas clínicos característicos en el diagnóstico.

Se desconoce si estas diferencias son debidas a la detección temprana y a la discontinuación del tratamiento para la EM, o debido a diferencias en la enfermedad de estos pacientes.

Si es confirmada la LMP, el tratamiento con OCREVUS debe ser discontinuado.

Reducción en inmunoglobulinas

Según lo esperado con cualquier terapia de depleción de células B, se observan niveles disminuidos de inmunoglobulina con el tratamiento de OCREVUS. Los datos agrupados de los estudios clínicos de OCREVUS (EMR y EMPP) y sus extensiones de etiqueta abierta (hasta aproximadamente 7 años de exposición) han demostrado una asociación entre los niveles disminuidos de inmunoglobulina G (IgG < LLN) y las tasas incrementadas de infecciones serias. Monitorear los niveles cuantitativos de inmunoglobulinas séricas durante el tratamiento con OCREVUS y después de la discontinuación del tratamiento, hasta la repleción de las células B, y especialmente en el escenario de infecciones serias recurrentes. Considere la discontinuación de la terapia con OCREVUS en pacientes con infecciones oportunistas serias o infecciones serias recurrentes, y si la hipogammaglobulinemia prolongada requiere tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (véase la sección 2.8).

Neoplasias malignas

Puede existir un riesgo incrementado de neoplasia maligna con OCREVUS. En estudios controlados ocurrieron neoplasias malignas, incluyendo cáncer de mama, más frecuentemente en los pacientes tratados con OCREVUS. El cáncer de mama ocurrió en 6 de 781 mujeres tratadas con OCREVUS y ninguna de 668 mujeres tratadas con REBIF (interferón beta-1a) o placebo. Los pacientes deben seguir las pautas de detección estándar de cáncer de mama.

Colitis inmunomediada

La colitis inmunomediada, la cual puede presentarse como una forma de colitis severa de inicio agudo, ha sido reportada en pacientes recibiendo OCREVUS en el escenario de post comercialización. Algunos casos de colitis fueron serios, requiriendo hospitalización, con unos pocos pacientes que requirieron intervención quirúrgica. Fueron requeridos corticosteroides sistémicos en muchos de estos pacientes. El tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el establecimiento de los síntomas en estos casos estuvo en el rango de unas pocas semanas a años. Monitorear a los pacientes por colitis inmunomediada durante el tratamiento con OCREVUS, y evalúe rápidamente si ocurren signos y síntomas que puedan indicar una colitis inmunomediada, tales como diarrea nueva o persistente, u otros signos y síntomas gastrointestinales.

Uso pediátrico

La seguridad y la efectividad de OCREVUS en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de OCREVUS no incluyen suficientes números de sujetos en edad de 65 y mayores para determinar si estos responden de manera diferente de los sujetos más jóvenes.

2.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras

El uso concomitante de OCREVUS y otras terapias inmunomoduladoras o inmunosupresoras, incluyendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides, se espera que incremente el riesgo de inmunosupresión. Considere el riesgo de efectos aditivos del sistema inmune al coadministrar terapias inmunosupresoras con OCREVUS. Al cambiar de medicamentos con efectos inmunes prolongados, tales como daclizumab, fingolimod, natalizumab, teriflunomida o mitoxantrona, considere la duración y el modo de acción de estos medicamentos por los efectos inmunosupresores aditivos al iniciar OCREVUS (véase la sección 2.4)

Vacunas

Un estudio de Fase 3b aleatorizado, de etiqueta abierta, examinó el uso concomitante de OCREVUS y varias vacunas no vivas en adultos de 18-55 años de edad con formas recurrentes de EM (68 sujetos sometidos a tratamiento con OCREVUS en el momento de la vacunación, y 34 sujetos no sometidos a tratamiento con OCREVUS en el momento de la vacunación). La exposición concomitante a OCREVUS atenuó las respuestas de anticuerpo a la vacuna que contiene el toxoide tetánico, polisacárido neumocócico, vacunas de conjugado neumocócico y vacunas de influenza estacional inactivada. El impacto de la atenuación observada sobre la efectividad de la vacuna en esta población de pacientes es

desconocido. La seguridad y eficacia de las vacunas vivas o vivas atenuadas administradas concomitantemente con OCREVUS no ha sido evaluado (véase la sección 2.4).

2.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Resumen de riesgos

OCREVUS es un anticuerpo monoclonal humanizado de un subtipo de inmunoglobulina G1 y las inmunoglobulinas son conocidas por cruzar la barrera placentaria. No hay datos suficientes sobre los riesgos de desarrollo asociados con el uso de OCREVUS en mujeres embarazadas. Sin embargo, el agotamiento transitorio de las células B periféricas y la linfocitopenia se han reportados en infantes nacidos de mujeres expuestas a otros anticuerpos anti-CD20 durante el embarazo. Los niveles de células B en los infantes luego de la exposición materna a OCREVUS no se han estudiado en estudios clínicos. La duración potencial del agotamiento de las células B en tales infantes, y el impacto del agotamiento de las células B sobre la seguridad y eficacia de las vacunas son desconocidos (véase la sección 2.4).

Luego de la administración de ocrelizumab a monas embarazadas a dosis similar o mayor que aquellas utilizadas clínicamente, se observó un incremento en la mortalidad perinatal, depleción de poblaciones de células B, toxicidad renal, de médula ósea, y testicular, en la camada, en la ausencia de toxicidad materna [ver Datos].

En la población general de Estados Unidos, el riesgo inicial estimado de defectos congénitos mayores y aborto involuntario en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente. Se desconoce el riesgo inicial de defectos congénitos importantes y aborto involuntario para la población indicada.

Datos

Datos en animales

Luego de la administración intravenosa de OCREVUS a monos durante la organogénesis (dosis de carga de 15 o 75 mg/kg en los días de gestación 20, 21, y 22, seguido por dosis semanales de 20 o 100 mg/kg), se observó el agotamiento de linfocitos B en tejido linfóide (bazo y nódulos linfáticos) en los fetos a ambas dosis.

La administración intravenosa de OCREVUS (tres dosis de carga diarias de 15 o 75 mg/kg, seguido por dosis semanales de 20 o 100 mg/kg) a monas embarazadas, a lo largo del período de organogénesis y continuando a través del período neonatal, resultó en muertes perinatales (algunas asociadas con infecciones bacterianas), toxicidad renal (glomerulopatía e inflamación), formación de folículo linfóide en la médula ósea, y disminuciones severas en los linfocitos B circulantes en neonatos. La causa de las muertes neonatales es incierta; sin embargo, se encontró que ambos neonatos afectados tenían infecciones bacterianas. Se observó peso testicular reducido en los neonatos a la dosis alta.

No fue identificada una dosis sin efecto para efectos adversos de desarrollo; las dosis analizadas en mono son 2 y 10 veces la dosis recomendada en humanos de 600 mg, sobre una base de mg/kg.

Lactancia

Resumen de Riesgos

No hay datos sobre la presencia de ocrelizumab en la leche humana, los efectos sobre el lactante, o efectos del fármaco sobre la producción de leche. Ocrelizumab fue excretado en la leche de monos tratados con ocrelizumab. La IgG humana es excretada en la leche humana, y se desconoce el potencial de absorción de ocrelizumab para llevar al agotamiento de las células B en el infante. Los beneficios de desarrollo y salud de la lactancia deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de OCREVUS y cualquier efecto adverso potencial sobre el lactante a partir de OCREVUS o a partir de la condición materna subyacente.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos eficaces mientras reciben OCREVUS y por 6 meses luego de la última perfusión de OCREVUS (véase la sección 3.2).

2.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

2.8. Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas serias son discutidas en detalle en otras secciones de la ficha técnica (véase la sección 2.4).

- Reacciones a la perfusión
- Infecciones
- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva
- Reducción en inmunoglobulinas
- Neoplasias malignas
- Colitis Inmunomediada

Experiencia de estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variantes, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden ser comparadas directamente a tasas en los estudios clínicos de otros medicamentos y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

La seguridad de OCREVUS se ha evaluado en 1311 pacientes a través de estudios clínicos de EM, los cuales incluyeron 825 pacientes en estudios clínicos con control activo en pacientes con formas recurrentes de EM (EMR) y 486 pacientes en estudio controlado con placebo en pacientes con EM primaria progresiva (EMPP).

Reacciones adversas en pacientes con formas recurrentes de EM

En estudios clínicos con control activo (Estudio 1 y Estudio 2), 825 pacientes con EMR recibieron OCREVUS 600 mg por vía intravenosa cada 24 semanas (el tratamiento inicial fue suministrado como dos perfusiones separadas de 300 mg en las Semanas 0 y 2) (véase la sección 3.1). La exposición general en los períodos de tratamiento controlado de 96 semanas fue 1448 pacientes-año.

Las reacciones adversas más comunes en los estudios de EMR (incidencia $\geq 10\%$) fueron infecciones del tracto respiratorio superior y reacciones a la perfusión. La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en los estudios de EMR (Estudio 1 y Estudio 2).

Tabla 2. Reacciones adversas en pacientes adultos con EMR con una incidencia de al menos 5% para OCREVUS y mayor que REBIF (interferón beta-1a).

Reacción Adversa	Estudios 1 y 2	
	OCREVUS 600 mg IV Cada 24 Semanas ¹ (n = 825) %	REBIF 44 mcg SQ 3 Veces por Semana (n = 826) %
Infecciones respiratorias del tracto superior	40	33
Reacciones a la perfusión	34	10
Depresión	8	7
Infecciones respiratorias del tracto inferior	8	5
Dolor de espalda	6	5
Infecciones asociadas con virus del Herpes	6	4
Dolor en extremidad	5	4

¹La primera dosis fue suministrada como dos perfusiones separadas de 300 mg en las Semanas 0 y 2.

Reacciones adversas en pacientes con EM primaria progresiva

En un estudio clínico controlado con placebo (Estudio 3), un total de 486 pacientes con EMPP recibió un curso de OCREVUS (600 mg de OCREVUS administrado como dos perfusiones de 300 mg con dos semanas de diferencia) suministrado por vía intravenosa cada 24 semanas y 239 pacientes recibieron placebo por vía intravenosa (véase la sección 3.1). La exposición general en el período de tratamiento controlado fue 1416 paciente-año con una mediana de duración de tratamiento de 3 años.

Las reacciones adversas más comunes en el estudio de EMPP (incidencia $\geq 10\%$) fueron infecciones del tracto respiratorio superior, reacciones a la perfusión, infecciones de piel, e infecciones del tracto respiratorio inferior. La Tabla 3 resume las reacciones adversas que ocurrieron en el estudio de EMPP (Estudio 3).

Tabla 3. Reacciones adversas en pacientes adultos con EMPP con una incidencia de al menos 5% para OCREVUS y mayor que placebo

Reacciones adversas	Estudio 3	
	OCREVUS 600 mg IV Cada 24 Semanas ¹ (n = 486) %	Placebo (n = 239) %
Infecciones del tracto respiratorio superior	49	43
Reacciones a la perfusión	40	26
Infecciones de piel	14	11
Infecciones del tracto respiratorio inferior	10	9
Tos	7	3
Diarrea	6	5
Edema periférico	6	5
Infecciones asociadas al virus del herpes	5	4

¹ Una dosis de OCREVUS (600 mg administrados como dos perfusiones de 300 mg con dos semanas de diferencia)

Reacciones adversas en pacientes que recibieron perfusiones por 2 horas

El estudio 4 fue diseñado para caracterizar el perfil de seguridad de las infusiones de OCREVUS administradas durante 2 horas en pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente quienes no experimentaron una reacción seria a la perfusión con ninguna perfusión previa a OCREVUS. En este estudio, la incidencia, intensidad, y tipos de síntomas de reacciones a la infusión, fueron consistentes con aquellos de las infusiones administradas durante 3.5 horas (véase la sección 3.1).

Anomalías de laboratorio

Disminución de inmunoglobulinas

OCREVUS disminuyó las inmunoglobulinas totales con el mayor descenso observado en los niveles de IgM; sin embargo, se asoció una disminución en niveles de IgG con una tasa incrementada de infecciones serias.

En los estudios con control activo (EMR) (Estudio 1 y Estudio 2), la proporción de pacientes al inicio reportaron IgG, IgA, y IgM por debajo del Límite Inferior Normal (LIN) en los pacientes tratados con OCREVUS fue 0.5%, 1.5%, y 0.1%, respectivamente. Luego del tratamiento la proporción de pacientes tratados con OCREVUS reportaron IgG, IgA, y IgM por debajo del LIN a las 96 semanas fue 1.5%, 2.4%, y 16.5%, respectivamente.

En el estudio controlado con placebo (EMPP) (Estudio 3), la proporción de pacientes al inicio reportaron IgG, IgA, y IgM por debajo del LIN en los pacientes tratados con OCREVUS fue 0.0%, 0.2%, y 0.2%, respectivamente. Luego del tratamiento la proporción de pacientes tratados con OCREVUS reportando IgG, IgA, y IgM por debajo del LIN a las 120 semanas fue 1.1%, 0.5%, y 15.5%, respectivamente.

Los datos agrupados de los estudios clínicos de OCREVUS (EMR y EMPP) y sus extensiones abiertas (hasta aproximadamente 7 años de exposición) han mostrado una asociación entre los niveles disminuidos de IgG y las tasas incrementadas de infecciones serias. El tipo, severidad, latencia, duración, y resultado de

las infecciones serias observados durante episodios de inmunoglobulinas por debajo del LLN fueron consistentes con las infecciones serias generales observadas en pacientes tratados con OCREVUS.

Disminución en niveles de neutrófilos

En el estudio clínico de EMPP (Estudio 3), la disminución en el recuento de neutrófilos ocurrió en 13% de los pacientes tratados con OCREVUS comparado con 10% en pacientes con placebo. La mayoría de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos solo fueron observadas una vez para un paciente dado tratado con OCREVUS y estuvieron entre $1.5 \times 10^9/L$ y $1.0 \times 10^9/L$. En general, 1% de los pacientes en el grupo de OCREVUS tenía recuento de neutrófilos menor que $1.0 \times 10^9/L$ y estos no estuvieron asociados con una infección.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas existe una posibilidad para inmunogenicidad. Los datos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y de la especificidad de los métodos de análisis utilizados. Adicionalmente, la incidencia observada de un resultado positivo en un método de análisis puede estar influenciada por varios factores, incluyendo manejo de la muestra, tiempo de recolección de la muestra, interferencia de fármaco, medicamento concomitante y la enfermedad subyacente. Por lo tanto, la comparación de la incidencia de los anticuerpos a OCREVUS con la incidencia de los anticuerpos a otros productos puede llevar a confusión.

Los pacientes en los estudios de EM (Estudio 1, Estudio 2, y Estudio 3) fueron analizados en múltiples puntos de tiempo (al inicio y cada 6 meses post-tratamiento por la duración del estudio) para anticuerpos anti-medicamento (ADA). De los 1311 pacientes tratados con OCREVUS, 12 (~1%) dieron test positivos para ADAs, de los cuales 2 pacientes dieron test positivo para anticuerpos neutralizantes. Estos datos no son adecuados para evaluar el impacto de los ADAs sobre la seguridad y eficacia de OCREVUS.

Experiencia post comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post-aprobación de OCREVUS. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia, o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos gastrointestinales: colitis inmunomediada (véase las secciones 2.4)

Infecciones e infestaciones: infecciones serias por herpes, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (véase las secciones 2.4) y babesiosis.

Piel: Pioderma gangrenoso

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 al departamento de Farmacovigilancia de Roche Farma (Peru) S.A.: farmacovigilancia.peru@roche.com/Teléfono: 01-630-2930.

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 Esclerosis Múltiple (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 las formas recurrentes de Esclerosis Múltiple). Las reacciones adversas al medicamento fueron coherentes con el perfil de seguridad de Ocrevus en los estudios clínicos pivotaes.

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: L04AG08.

Mecanismo de acción

El mecanismo exacto mediante el cual ocrelizumab ejerce sus efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple es desconocido, pero se presume que involucra unión a CD20, un antígeno de superficie celular presente en linfocitos B maduros y pre-B. Luego de la unión a la superficie celular en linfocitos B, ocrelizumab resulta en citólisis celular dependiente de anticuerpo y lisis mediada por complemento.

Efectos farmacodinámicos

Para los recuentos de las células B, los ensayos para células B CD19+ son utilizados porque la presencia de OCREVUS interfiere con el ensayo de CD20. El tratamiento con OCREVUS reduce el recuento de células B CD19+ en sangre para los 14 días luego de la perfusión. En estudios clínicos, los recuentos de células B se elevaron por encima del Límite Inferior Normal (LIN) o sobre los recuentos al inicio entre las perfusiones de OCREVUS al menos una vez en 0.3% a 4.1% de los pacientes. En un estudio clínico de 51 pacientes, la mediana del tiempo para el regreso de los recuentos de células B bien al punto basal o al LIN fue 72 semanas (rango 27-175 semanas) luego de la última perfusión de OCREVUS. Dentro de 2.5 años luego de la última perfusión, los recuentos de células B se elevaron bien a los valores en el inicio o al LIN en el 90% de los pacientes.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Formas Recurrentes de Esclerosis Múltiple (EMR)

La eficacia de OCREVUS se demostró en dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, doble simulación, controlado con comparador activo, de idéntico diseño, en pacientes con EMR tratados por 96 semanas (Estudio 1 y Estudio 2). La dosis de OCREVUS fue 600 mg cada 24 semanas (el tratamiento inicial fue administrado como dos perfusiones IV de 300 mg administradas con 2 semanas de separación, y las dosis subsecuentes fueron administradas como perfusión IV única de 600 mg) y las inyecciones subcutáneas de placebo fueron administradas 3 veces por semana. La dosis de REBIF (interferón beta-1a), el comparador activo, fue 44 mcg suministrados como inyecciones subcutáneas 3 veces por semana y las perfusiones de placebo vía IV fueron administradas cada 24 semanas. Ambos estudios incluyeron pacientes quienes habían experimentado al menos una recaída dentro del año previo, o dos recaídas dentro de los dos años previos, y tenían una puntuación en la Escala Expandida de Estatus de Discapacitación (EDSS-por sus siglas en inglés) de 0 a 5.5. Fueron excluidos los pacientes con formas primarias progresivas de Esclerosis Múltiple (EM). Las evaluaciones neurológicas fueron hechas cada 12 semanas y al momento de la sospecha de una recaída. Se realizó resonancia magnética cerebral al inicio y en las semanas 24, 48 y 96.

El resultado primario de ambos, Estudio 1 y Estudio 2, fue la tasa anualizada de recaídas (TAR). Las medidas de resultado adicionales incluyeron la proporción de pacientes con progresión confirmada de la discapacidad, el número medio de lesiones en T1 captantes de gadolinio (Gd) en las semanas 24, 48 y 96, y lesiones hiperintensas en T2 nuevas o en aumento. La progresión de la discapacidad fue definida como un incremento de 1 punto o más a partir de la puntuación de EDSS al inicio atribuible a la EM cuando la puntuación de EDSS al inicio era 5.5 o menor, o 0.5 puntos o más cuando la puntuación de EDSS al inicio era superior a 5.5. La progresión de la discapacidad fue considerada confirmada cuando era confirmado el incremento en EDSS en una visita programada regularmente 12 semanas luego de la documentación inicial del empeoramiento neurológico. La población primaria para el análisis para la progresión de discapacidad confirmada fue la población agrupada de los Estudios 1 y 2.

En el Estudio 1, fueron aleatorizados 410 pacientes a OCREVUS y 411 a REBIF (interferón beta-1a); 11% de los pacientes tratados con OCREVUS y 17% de los pacientes tratados con REBIF (interferón beta-1a) no completaron el período de tratamiento doble ciego de 96 semanas. Las características de la enfermedad y características demográficas al inicio estuvieron balanceadas entre los dos grupos de tratamiento. Al inicio, la media de la edad de los pacientes fue 37 años; 66% eran mujeres. La media del tiempo a partir

del diagnóstico de EM hasta la aleatorización fue 3.8 años, la media del número de recaídas en el año previo fue 1.3, y la media de la puntuación de EDSS fue 2.8; 74% de los pacientes no habían sido tratados con una terapia no esteroidea para EM en los 2 años previos al estudio. Al inicio, 40% de los pacientes tenían una o más lesiones potenciadas por Gd T1 (media 1.8).

En el Estudio 2, 417 pacientes fueron aleatorizados a OCREVUS y 418 a REBIF (interferón beta-1a); 14% de los pacientes tratados con OCREVUS y 23% de los pacientes tratados con REBIF (interferón beta-1a) no completaron el período de tratamiento doble ciego de 96 semanas. Las características de la enfermedad y características demográficas al inicio estuvieron balanceadas entre los dos grupos de tratamiento. Al inicio, la media de la edad de los pacientes fue 37 años; 66% eran mujeres. La media del tiempo a partir del diagnóstico de EM hasta la aleatorización fue 4.1 años, la media del número de recaídas en el año previo fue 1.3, y la media de la puntuación de EDSS fue 2.8; 74% de los pacientes no habían sido tratados con una terapia no esteroidea para EM en los 2 años previos al estudio. Al inicio, 40% de los pacientes tratados con OCREVUS tenían una o más lesiones potenciadas por Gd T1 (media 1.9).

En el Estudio 1 y Estudio 2, OCREVUS disminuyó significativamente la tasa anualizada de recaída y la proporción de pacientes con progresión de discapacidad confirmada a las 12 semanas luego del inicio comparado con REBIF (interferón beta-1a). Los resultados para el Estudio 1 y Estudio 2 se presentan en la Tabla 4 y Figura 1.

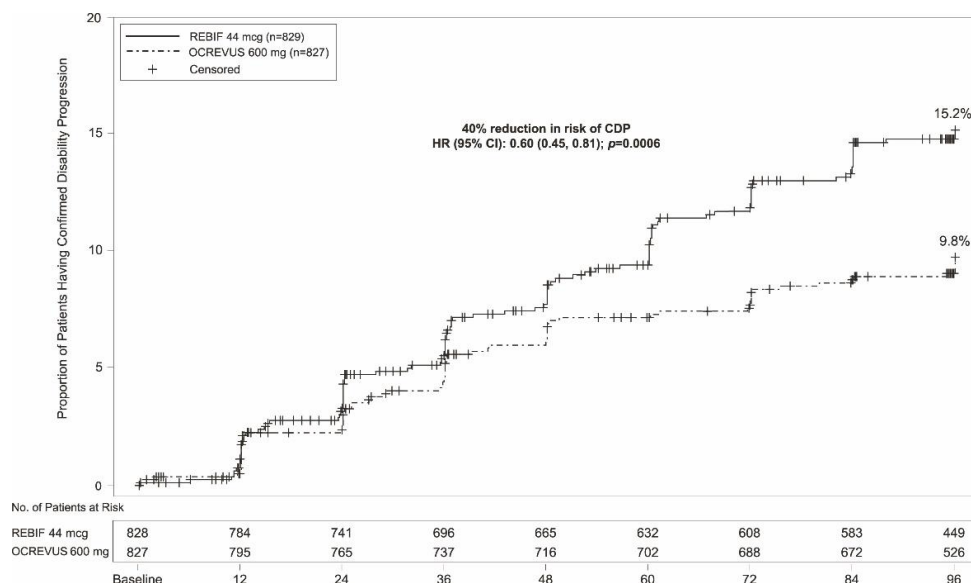
Tabla 4. Criterios de valoración clínicos de imágenes de resonancia magnética claves en pacientes con EMR del Estudio 1 y Estudio 2

Criterios de valoración	Estudio 1		Estudio 2	
	OCREVUS 600 mg cada 24 semanas N = 410	REBIF 44 mcg tres veces por semana N = 411	OCREVUS 600 mg cada 24 semanas N = 417	REBIF 44 mcg tres veces por semana N = 418
Criterios de valoración clínicos				
Tasa anualizada de recaídas (Criterio de Valoración Primario)	0.156	0.292	0.155	0.290
Reducción Relativa	46% (p < 0.0001)		47% (p < 0.0001)	
Proporción libre de recaída	83%	71%	82%	72%
Proporción de pacientes con progresión de discapacidad confirmada en semana 12 ¹	9.8% OCREVUS vs 15.2% REBIF			
Reducción de Riesgo (Análisis Agrupado ²)	40%; p = 0.0006			
Criterios de valoración por resonancia magnética				
Media de número de lesiones en T1 potenciadas por Gd en Resonancia Magnética	0.016	0.286	0.021	0.416
Reducción Relativa	94% (p < 0.0001)		95% (p < 0.0001)	
Media del número de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o en aumento por Resonancia Magnética	0.323	1.413	0.325	1.904
Reducción Relativa	77% (p < 0.0001)		83% (p < 0.0001)	

¹ Definido como un incremento de 1.0 puntos o más a partir de la puntuación en la Escala Expandida del Estatus de Discapacidad (EDSS) al inicio para pacientes con puntuación al inicio de 5.5 o menos, o 0.5 o más cuando la puntuación al inicio es mayor que 5.5, Estimados de Kaplan-Meier en la Semana 96.

² Datos agrupados prospectivamente del Estudio 1 y Estudio 2

Figura 1. Gráfico Kaplan-Meier* del tiempo de inicio de la progresión de la discapacidad confirmada sostenida por al menos 12 semanas con el evento inicial de empeoramiento neurológico que ocurre durante el período de tratamiento doble ciego en estudios agrupados 1 y 2 en pacientes con EMR (población ITT agrupada)



* Análisis agrupado pre-especificado del Estudio 1 y 2

En el análisis exploratorio de subgrupo del Estudio 1 y Estudio 2, el efecto de OCREVUS sobre la tasa anualizada de recaídas y la progresión de discapacidad fue similar en pacientes femeninos y masculinos.

Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP)

El Estudio 3 fue un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con EMPP. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a recibir bien OCREVUS 600 mg o placebo como dos perfusiones intravenosas de 300 mg con 2 semanas de separación cada 24 semanas por al menos 120 semanas. El criterio de selección requirió una EDSS al inicio de 3 a 6.5 y una puntuación de 2 o mayor para el sistema funcional piramidal de EDSS debido a hallazgos en extremidad inferior. Las evaluaciones neurológicas fueron conducidas cada 12 semanas. Se obtuvo una resonancia magnética al inicio del estudio y en las semanas 24, 48 y 120.

En el Estudio 3, el resultado primario fue el tiempo para inicio de la progresión de la discapacidad atribuible a EM confirmada por estar presente en la siguiente evaluación neurológica al menos 12 semanas después. La progresión de la discapacidad ocurrió cuando la puntuación de la EDSS incrementó en 1 punto o más a partir de la EDSS en el punto basal si la EDSS en el punto basal era de 5.5 puntos o menos, o en 0.5 puntos o más si la EDSS en el punto basal era mayor que 5.5 puntos. En el Estudio 3, la progresión de la discapacidad confirmada también fue considerada como ocurrida si los pacientes que tenían inicio de progresión de discapacidad descontinuaron la participación en el estudio antes de la siguiente evaluación. Las mediciones adicionales de resultados incluyeron la caminata de 25 pies cronometrada y el porcentaje de cambio en el volumen de lesiones hiperintensas en T2.

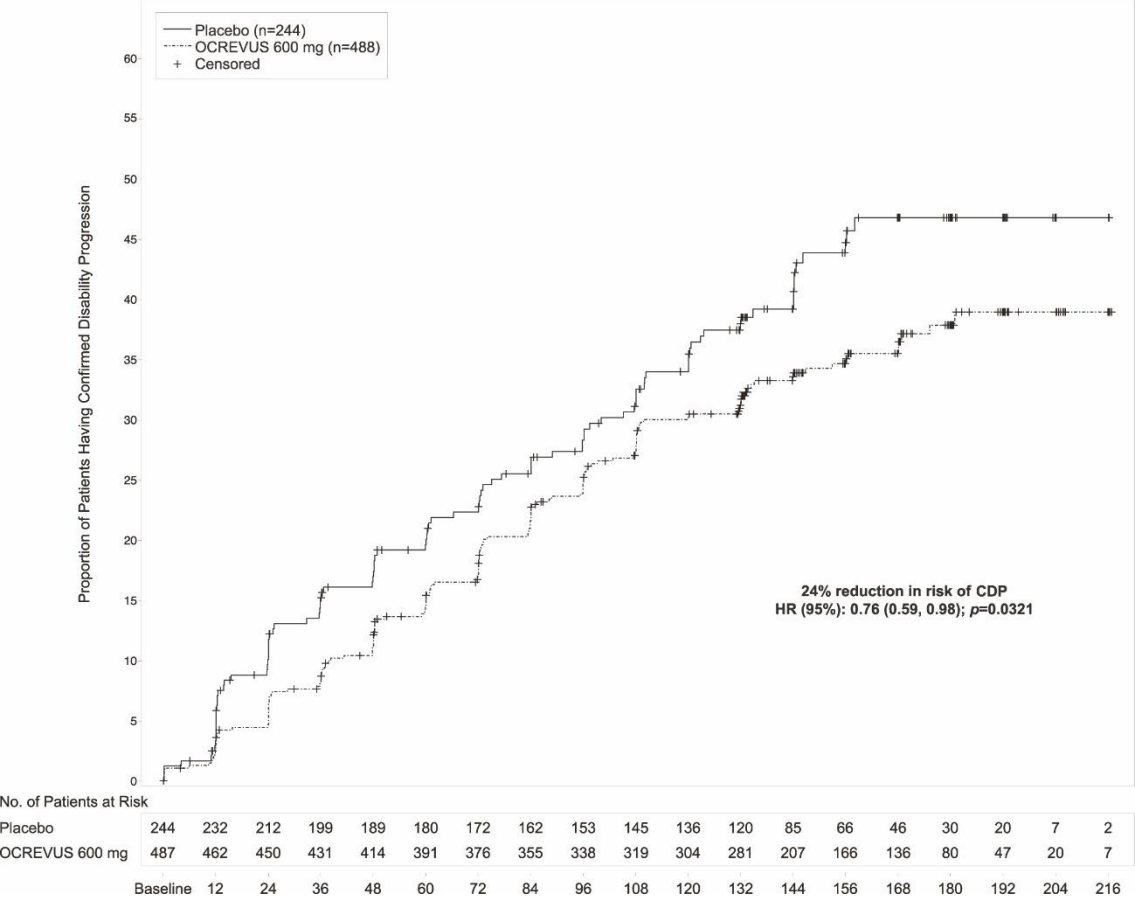
El Estudio 3 aleatorizó 488 pacientes a OCREVUS y 244 a placebo; 21% de los pacientes tratados con OCREVUS y 34% de los pacientes tratados con placebo no completaron el estudio. Las características demográficas y características de la enfermedad al inicio estuvieron balanceadas entre los dos grupos de tratamiento. Al inicio, la media de la edad de los pacientes fue 45; 49% eran mujeres. La media del tiempo entre el inicio de síntomas fue 6.7 años, la media de la puntuación de EDSS fue 4.7, y 26% tenía una o más lesiones potenciadas por Gd en T1 al inicio; 88% de los pacientes no habían sido tratados previamente con tratamiento no esteroideo para EM. El tiempo de inicio de la progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas luego del inicio fue significativamente más largo para los pacientes tratados con OCREVUS que para los pacientes tratados con placebo (véase la Figura 2). Los resultados para el Estudio 3 son presentados en la Tabla 5 y Figura 2.

Tabla 5. Criterios de valoración clínicos y de resonancia magnética clave en pacientes con EMPP para el Estudio 3

Criterios de valoración	Estudio 3	
	OCREVUS 600 mg (Dos perfusiones de 300 mg separadas por dos semanas cada 24 semanas) N = 488	Placebo N = 244
Resultados clínicos		
Proporción de pacientes con Progresión de Discapacidad Confirmada en la semana 12 ¹ Reducción de Riesgo	32.9%	39.3%
	24%; p = 0.0321	
Criterios de valoración por resonancia magnética		
Media de cambio en volumen de lesiones en T2, desde el basal hasta la Semana 120 (cm ³)	-0.39	0.79
	p < 0.0001	

¹Definido como un incremento de 1.0 puntos o más a partir de la puntuación de EDSS al inicio para pacientes con puntuación inicial de 5.5 o menos, o un incremento de 0.5 o más cuando la puntuación inicial es mayor que 5.5.

Figura 2. Gráfica Kaplan-Meier del tiempo para inicio de la progresión de discapacidad confirmada sostenida por al menos 12 semanas con el evento inicial de empeoramiento neurológico que ocurre durante el período de tratamiento doble ciego en el estudio 3*



*Todos los pacientes en este análisis tenían un mínimo de 120 semanas de seguimiento. El análisis primario está basado en todos los eventos de progresión de discapacidad acumulados incluyendo 21 sin EDSS confirmatoria a las 12 semanas.

En la población general en el Estudio 3, la proporción de pacientes con 20 por ciento de empeoramiento de la caminata de 25 pies cronometrada a las 12 semanas fue 49% en los pacientes tratados con OCREVUS comparado con 59% en pacientes tratados con placebo (reducción de riesgo de 25%).

En análisis exploratorio de subgrupo del Estudio 3, la proporción de pacientes femeninos con progresión de discapacidad confirmada a las 12 semanas luego del inicio fue similar en las pacientes tratadas con OCREVUS y en las pacientes tratadas con placebo (aproximadamente 36% en cada grupo). En pacientes masculinos, la proporción de pacientes con progresión de discapacidad confirmada a las 12 semanas luego del inicio fue aproximadamente 30% en los pacientes tratados con OCREVUS y 43% en pacientes tratados con placebo. Los criterios de valoración clínicos y de resonancia magnética que favorecieron generalmente a OCREVUS desde el punto de vista numérico en la población general, y que mostraron tendencias similares tanto en pacientes hombres y mujeres, incluyeron tasa anualizada de recaídas, el cambio de volumen de lesiones en T2, y número de lesiones en T2 nuevas o en crecimiento.

Estudio de seguridad de perfusiones por 2 horas

La seguridad de la perfusión de OCREVUS durante 2 horas fue evaluada en el Estudio 4 (NCT03085810), un sub-estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado, de brazo paralelo en pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente sin tratamiento previo con otros tratamientos no esteroideos para la EM y no experimentaron una reacción seria a la perfusión con ninguna infusión previa de OCREVUS. La primera dosis de OCREVUS fue administrada como dos infusiones de 300 mg (600 mg en total) separadas por 14 días. Después del enrolamiento en el subestudio, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a recibir infusiones durante aproximadamente 3.5 horas o 2 horas, después de la premedicación apropiada (véase la sección 2.2), cada 24 semanas. La aleatorización fue estratificada por región y la dosis a la cual los pacientes fueron aleatorizados inicialmente.

El criterio de valoración primario del subestudio fue la proporción de pacientes con reacciones a la perfusión que ocurrieron durante o dentro de las 24 horas luego de la primera perfusión aleatorizada de OCREVUS. El análisis primario fue hecho cuando 580 pacientes fueron aleatorizados, tiempo en el cual 469/579 (81%) de los pacientes tratados habían recibido solamente una única perfusión aleatorizada de OCREVUS. Las proporciones de los pacientes con reacciones a la perfusión que ocurrieron durante o dentro de las 24 horas después de la primera perfusión aleatorizada en este subestudio fueron similares entre los grupos de perfusión a las 2 horas y a las 3.5 horas (24.4% versus 23.3%, respectivamente). En general, en todas las dosis aleatorizadas, 27.1% de los pacientes en el grupo de perfusión durante 2 horas y 25.0% de los pacientes en el grupo de perfusión durante 3.5 horas reportaron reacciones a la perfusión leves o moderadas; dos reacciones a la perfusión fueron severas en intensidad, y una reacción severa a la perfusión (0.3%) reportada en un paciente en cada grupo en este subestudio (véase la sección 2.4). No hubo reacción a la perfusión potencialmente mortal, fatal, o seria en este subestudio.

3.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de OCREVUS en los estudios clínicos de EM se ajusta a un modelo de dos compartimentos con aclaramiento dependiente del tiempo. La exposición general en estado estable (AUC sobre intervalos de dosificación de 24 semanas) de OCREVUS fue 3510 mcg/mL por día. En los estudios clínicos en pacientes con EM, las dosis de mantenimiento de ocrelizumab fueron 600 mg cada 6 meses (pacientes con EMR) o dos perfusiones de 300 mg separadas por 14 días cada 6 meses (pacientes con EMPP). La media de la concentración máxima fue 212 mcg/mL en pacientes con EMR (perfusión de 600 mg durante 3.5 horas) y 141 mcg/mL en pacientes con EMPP (dos perfusiones de 300 mg administradas dentro de dos semanas durante 2.5 horas). La media de la concentración máxima (C_{max}) de ocrelizumab en pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente (EMRR) observada luego de una perfusión por 3.5 horas y 2 horas fue 202 ± 42 (media $\pm$ SD) y 200 ± 46 mcg/mL, respectivamente, comparado con la C_{max} previamente reportada de 212 mcg/mL. La farmacocinética de ocrelizumab fue esencialmente lineal y proporcional a la dosis entre 400 mg y 2000 mg.

Distribución

El estimado de la farmacocinética poblacional del volumen de distribución central fue 2.78 L. El volumen periférico y la depuración inter-compartmental fueron estimados en 2.68 L y 0.29 L/día, respectivamente.

Eliminación

La depuración constante fue estimada en 0.17 L/día, y la depuración inicial tiempo-dependiente en 0.05 L/día, la cual declinó con una vida media de 33 semanas. La vida media de eliminación terminal fue 26 días.

Metabolismo

El metabolismo de OCREVUS no ha sido estudiado directamente porque los anticuerpos son depurados principalmente por catabolismo.

Población específica

Insuficiencia Renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve fueron incluidos en estudios clínicos. No fue observado ningún cambio significativo en la farmacocinética de OCREVUS en dichos pacientes.

Insuficiencia Hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve fueron incluidos en estudios clínicos. No fue observado ningún cambio significativo en la farmacocinética de OCREVUS en dichos pacientes.

3.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis, mutagénesis, daño de fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad para evaluar el potencial carcinogénico de OCREVUS.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico de OCREVUS. Como un anticuerpo, no se espera que OCREVUS interactúe directamente con el ADN.

No se observaron efectos sobre los órganos reproductivos en monos machos que recibieron la administración de ocrelizumab por inyección intravenosa (tres dosis de carga de 15 o 75 mg/kg, seguido por dosis semanales de 20 o 100 mg/kg) por 8 semanas. Tampoco hubo efectos sobre el ciclo estral en monos hembras que recibieron la administración de ocrelizumab durante tres ciclos menstruales utilizando el mismo régimen de dosificación. Las dosis analizadas en monos son 2 y 10 veces la dosis humana recomendada de 600 mg, sobre una base de mg/kg.

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 los sets de administración intravenosa (IV) y bolsas de cloruro de polivinilo (PVC) o poliolefina (PO).

4.3. Periodo de validez

24 meses

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.
- Use la solución para perfusiones preparada inmediatamente. Si no es utilizada inmediatamente almacene hasta por 24 horas en el refrigerador entre 2 °C – 8 °C y 8 horas a temperatura ambiente hasta 25 °C, lo que incluye el tiempo de perfusión. En el caso en que una perfusión intravenosa no pueda ser completada el mismo día descarte la solución remanente.

4.5. Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón conteniendo 1 vial de vidrio de tipo I incoloro x 10 mL.

4.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

Fecha de Revisión: Setiembre 2024

Producto biológico: Guárdese fuera del alcance de los niños
