

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Ocrevus[®] (F.F. Solución)

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Ocrevus[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Ocrelizumab

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

El frasco ampula contiene:

Ocrelizumab	300 mg
Vehículo cbp	10 mL

Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 de origen ADN recombinante expresado en células de ovario de hámster chino (CHO).

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Esclerosis Múltiple Recidivante

Ocrevus está indicado para el tratamiento de los pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple (EMR) para retardar la progresión de la discapacidad física y reducir la frecuencia de recaídas.

Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva

Ocrevus está indicado para el tratamiento de los pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) para retardar la progresión de la enfermedad y reducir el deterioro de la marcha.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de Ocrevus en los estudios en EM se describió mediante un modelo de dos compartimientos con depuración dependiente del tiempo y con los parámetros PK típicos para un anticuerpo monoclonal IgG1. La depuración y el volumen central se calcularon en 0.17 L/día y 2.78 L, el volumen periférico, la depuración entre compartimientos en 2.68 L y 0.294 L/día y la depuración inicial dependiente del tiempo en 0.0489 L/día, que disminuyó con una vida media de 33 semanas. La exposición global (ABC en los intervalos de dosificación de 24 semanas) fue idéntica en los estudios con 2 × 300 mg en EMPP y 1 × 600 mg en EMR, como era de esperarse dado que se administró una dosis idéntica. El área bajo la curva (ABC_T) después de la cuarta dosis de 600 mg de Ocrevus fue de 3510 µg/mL·día y la concentración máxima promedio (C_{max}) fue de 212 µg/mL en EMR (infusión de

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Ocrevus[®] (F.F. Solución)

600 mg) y de 141 µg/mL en EMPP (infusiones de 300 mg). La vida media terminal fue de 26 días.

Absorción

Ocrevus se administra como infusión IV. No se han efectuado estudios con otras rutas de administración.

Distribución

La farmacocinética poblacional estimada del volumen central de distribución fue de 2.78 L. El volumen periférico y depuración intercompartimientos se calcularon en 2.68 L y 0.294 L/día.

Metabolismo

No se ha estudiado directamente el metabolismo de Ocrevus, ya que los anticuerpos se depuran principalmente mediante catabolismo.

Eliminación

La constante de depuración se estimó en 0.17 L/día y la depuración inicial dependiente del tiempo en 0.0489 L/día, que disminuyó con una vida media de 33 semanas. La vida media de eliminación terminal fue de 26 días.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población Pediátrica

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de Ocrevus en niños y adolescentes (<18 años de edad).

Población Geriátrica

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de Ocrevus en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal

No se ha realizado un estudio farmacocinético formal. Los pacientes con insuficiencia renal leve fueron incluidos en los estudios clínicos y no se observó ningún cambio de la farmacocinética de Ocrevus en dichos pacientes.

Insuficiencia hepática

No se ha realizado un estudio farmacocinético formal. Los pacientes con insuficiencia hepática leve fueron incluidos en los estudios clínicos y no se observó ningún cambio de la farmacocinética de Ocrevus en dichos pacientes.

Inmunogenicidad

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Ocrevus® (F.F. Solución)

Los pacientes de los estudios en EM (WA21092, WA21093 y WA25046) fueron analizados en intervalos múltiples (basal y cada 6 meses después del tratamiento por la duración del estudio) respecto a anticuerpos anti fármaco o droga (ADA). De los 1311 pacientes tratados con ocrelizumab, 12 (~1%) resultaron positivos a los ADA emergentes del tratamiento, de los cuales dos pacientes resultaron positivos a anticuerpos neutralizantes. El impacto de los ADA emergentes del tratamiento sobre la seguridad y eficacia no se puede evaluar debido a la baja incidencia de ADA asociados con Ocrevus.

Los datos de la inmunogenicidad dependen en gran medida de la sensibilidad y especificidad de los métodos analíticos utilizados. Adicionalmente, la incidencia observada de un resultado positivo en un método analítico puede estar influenciada por diversos factores, incluyendo la manipulación de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, la interferencia de fármacos, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por tanto, la comparación de la incidencia de anticuerpos a Ocrevus con la incidencia de anticuerpos a otros productos puede ser engañosa.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido selectivamente a las células B que expresan CD20.

CD20 es un antígeno de superficie celular encontrado en las células pre B, células B maduras y de memoria, pero no expresado en las células madre linfoides y en las células plasmáticas.

Los mecanismos precisos a través de los cuales Ocrelizumab ejerce sus efectos clínicos terapéuticos en Esclerosis múltiple (EM) no están totalmente elucidados, pero se presume que involucran la inmunomodulación a través de la reducción del número y función de las células B que expresan CD20. Después de la unión a la superficie de la célula, Ocrelizumab agota selectivamente las células que expresan CD20 a través de la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (*antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP), la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) y la apoptosis. La capacidad de repleción de las células B (células madre y células pro-B) y la inmunidad humoral preexistente (células plasmáticas de corta y larga vida) se conservan. Adicionalmente, la inmunidad innata y el número total de células T no se ven afectados.

Efectos farmacodinámicos

En cuanto a la toxicidad no clínica el tratamiento con Ocrevus conduce a un rápido agotamiento o depleción de las células B CD19+ en la sangre 14 días después del tratamiento (primer intervalo de evaluación) como un efecto farmacológico esperado. Esto se sustentó a lo largo del período de tratamiento. Para los recuentos de células B se usa CD19, ya que la presencia de Ocrevus interfiere con el reconocimiento de CD20 por el análisis (Ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA-Mecanismo de acción).

En los estudios de fase III, entre cada dosis de Ocrevus, hasta 5% de los pacientes mostraron repleción de las células B (> límite inferior de lo normal (LIN) o basal) al menos en un intervalo. La

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Ocrevus® (F.F. Solución)

magnitud y duración de la depleción de las células B fue consistente en los estudios en EMPP y EMR.

El tiempo de seguimiento más prolongado después de la última infusión de OCREVUS (Fase II WA21493, N = 51) indica que la mediana del tiempo para la repleción de células B (regresó a la basal/LIN lo que ocurriera primero) fue de 72 semanas (rango 27-175 semanas). Noventa por ciento de todos los pacientes tuvieron una repleción de las células B hasta el LIN o basa los aproximadamente dos y medios años después de la última infusión.

Estudios clínicos/eficacia

Formas recidivantes de Esclerosis Múltiple (EMR)

La eficacia y seguridad de Ocrevus fueron evaluadas en dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, con doble simulación, controlados con comparador activo, de diseño idéntico, en pacientes con formas recidivantes de EM (de acuerdo con los criterios de McDonald 2010). El diseño del estudio y las características basales de la población en estudio se resumen en la Tabla 1.

Las características demográficas basales estuvieron bien equilibradas a través de los dos grupos en tratamiento. A los pacientes que recibieron Ocrevus (grupo A) se les administraron 600 mg cada 6 meses (dosis 1 como 2 infusiones IV × 300 mg, administradas con 2 semanas de diferencia) y las dosis siguientes se administraron como una infusión IV única de 600 mg. Los pacientes del grupo B recibieron interferón beta-1a (Rebif®) 44 mcg mediante inyección subcutánea (s.c.) 3 veces por semana.

En la Tabla 2 y Figura 1 se presentan los resultados clínicos clave de eficacia y de imagen de resonancia magnética (IRM).

Tabla 1. Diseño del estudio y características demográficas

	Estudio 1		Estudio 2	
Nombre del estudio	WA21092 (OPERA I) (n=821)		WA21093 (OPERA II) (n=835)	
Diseño del estudio				
Población de estudio	Pacientes con formas recidivantes de EM			
Antecedentes de la enfermedad en la valoración	Al menos dos recidivas en los 2 años anteriores o una recidiva en el año anterior; EDSS entre 0 y 5.5, inclusive			
Duración del estudio	2 años (96 semanas)			
Grupos de tratamiento	Grupo A: Ocrevus 600 mg Grupo B: Interferón beta-1A (Rebif®), 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)

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Ocrevus® (F.F. Solución)

Edad promedio (años)	37.1	36.9	37.2	37.4
Distribución de género (% hombres/% mujeres)	34.1/65.9	33.8/66.2	35.0/65.0	33.0/67.0
Duración promedio/mediana de duración desde el inicio de los síntomas EM (años)	6.74/4.88	6.25/4.62	6.72/5.16	6.68/5.07
Duración promedio/mediana de duración desde el diagnóstico (años)	3.82/1.53	3.71/1.57	4.15/2.10	4.13/1.84
Número promedio de recidivas en el último año	1.31	1.33	1.32	1.34
Recuento promedio de lesiones T1 reforzadas por Gd	1.69	1.87	1.82	1.95
Recuento promedio de lesiones T2	51.04	51.06	49.26	51.01

Tabla 2. Resultados clínicos clave y objetivos de IRM de los estudios WA21092 y WA21093

	Estudio 1: WA21092 (OPERA I)		Estudio 2: A21093 (OPERA II)	
Objetivos	Ocrevus 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrevus 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Objetivos clínicos				
Tasa de recidiva anualizada (objetivo primario)	0.156	0.292	0.155	0.290
Reducción relativa	46% (p < 0.0001)		47% (p < 0.0001)	
Proporción de pacientes con progresión confirmada de la discapacidad a las 12 semanas ³	9.8% Ocrevus vs 15.2% IFN			
Reducción del riesgo (análisis combinados ¹)	40% (p=0.0006)			
Reducción del riesgo (estudios individuales ²)	43% (p=0.0139)		37% (p=0.0169)	

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Ocrevus® (F.F. Solución)

Proporción de pacientes con progresión confirmada de la discapacidad a las 24 semanas ³ Reducción del riesgo (análisis consolidado ¹) Reducción del riesgo (estudios individuales ²)	7.6% Ocrevus vs 12.0% IFN			
	40% (p=0.0025)			
	43% (p=0.0278)		37% (p=0.0370)	
Proporción de pacientes con mejoría confirmada de la discapacidad a las 12 semanas ⁴ (consolidado) Incremento relativo (análisis consolidado ¹) Incremento relativo (estudios individuales ²)	20.7% Ocrevus vs 15.6% IFN			
	33% (p=0.0194)			
	61% (p=0.0106)		14% (p=0.4019)	
Cambio promedio desde la basal de la medida funcional compuesta (MFC), de esclerosis múltiple Diferencia	0.213	0.174	0.276	0.169
	0.039 (p=0.3261)		0.107 (p=0.0040)	
Proporción de pacientes sin evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA) ⁵ Incremento relativo ²	48%	29%	48%	25%
	64% (p<0.0001)		89% (p<0.0001)	
Objetivos de la IRM				
Número promedio de lesiones T1 reforzadas por Gd por IRM Reducción relativa	0.016	0.286	0.021	0.416
	94% (p<0.0001)		95% (p<0.0001)	
Número promedio de lesiones T2 hiperintensas nuevas y/o agrandadas por IRM	0.323	1.413	0.325	1.904
	77% (p<0.0001)		83% (p<0.0001)	
Número promedio de lesiones T1 hipointensas nuevas (hoyos negros crónicos) por IRM Reducción relativa	0.420	0.982	0.449	1.255
	57% (p<0.0001)		64% (p<0.0001)	
Cambio porcentual del volumen cerebral de la semana 24 a la semana 96 Reducción relativa de la pérdida de volumen cerebral	-0.572	-0.741	-0.638	-0.750
	22.8% (p=0.0042) ⁶		14.9% (p=0.0900)	
Calidad de vida				

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Ocrevus® (F.F. Solución)

Cambio promedio desde la basal del componente físico SF-36	0.036	-0.657	0.326	-0.833
Diferencia	0.693 (p=0.2193)		1.159 (p=0.0404) ⁶	

¹Datos combinados prospectivamente de los estudios 1 y 2.

²Valor p no confirmatorio; el análisis no es parte de la jerarquía de análisis pre especificada.

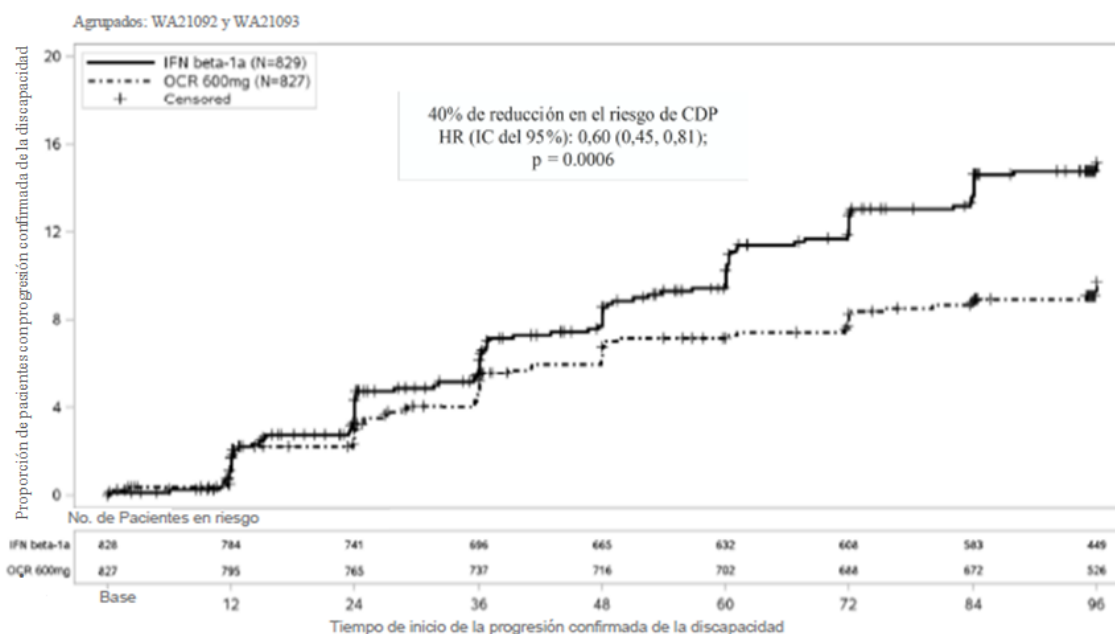
³Definido como un incremento de ≥ 1.0 punto del basal en la escala expandida del estado de discapacidad (*Expanded Disability Status Scale* ; EDSS) para los pacientes con puntajes basales de ≤ 5.5 , o ≥ 0.5 cuando el puntaje basal es >5.5 ; estimación de Kaplan- Meier en la semana 96.

⁴Definido como una reducción de ≥ 1.0 punto desde la basal en la escala EDSS para los pacientes con un puntaje EDSS basal ≥ 2 y ≤ 5.5 , o ≥ 0.5 cuando el puntaje basal es >5.5 . Los pacientes con puntajes basales <2 no fueron incluidos en el análisis.

NEDA se definió como la ausencia de recidivas definidas en el protocolo, progresión confirmada de la discapacidad (CDP) y cualquier actividad en IRM (lesiones T1 reforzadas por Gd o lesiones T2 nuevas o agrandadas) durante todo el tratamiento de 96 semanas. Resultado exploratorio basado en la población ITT completa.

⁶Valor p no confirmatorio; procedimiento analítico jerárquico detenido antes de alcanzar el objetivo.

Figura 1. Diagrama de Kaplan-Meier del tiempo hasta la progresión de la discapacidad confirmada sostenida durante mínimo 12 semanas con el evento inicial de empeoramiento neurológico ocurriendo en el periodo de tratamiento doble ciego (población ITT consolidada) *



**Análisis combinado pre especificado de OPERA I y II*

Los resultados de los análisis consolidados pre especificados del tiempo hasta la CDP sostenida durante mínimo 12 semanas (40% de reducción del riesgo para Ocrevus comparado con interferón beta-1a, p=0.0006) fueron muy consistentes con los resultados sostenidos durante mínimo 24 semanas (40% de reducción del riesgo para Ocrevus comparado con interferón beta-1a, p=0.0025).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Ocrevus® (F.F. Solución)

EM primariamente progresiva (EMPP)

La eficacia y seguridad de Ocrevus también se evaluaron en un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con EM progresiva primaria (estudio WA25046). El diseño del estudio y las características basales de la población en estudio se presentan en la Tabla 3.

Las características demográficas y al inicio del estudio estuvieron bien balanceadas en los dos grupos de tratamiento.

A los pacientes que recibieron Ocrevus (grupo A) se les administraron 600 mg cada 6 meses como 2 infusiones IV de 300 mg, administradas con 2 semanas de diferencia. Los pacientes del grupo B recibieron placebo. Durante el estudio fase 3 en EMPP, los pacientes recibieron la dosis de 600 mg como dos infusiones de 300 mg, administradas con dos semanas de diferencia a lo largo del periodo de tratamiento. Las infusiones de 600 mg en EMR y las 2 infusiones de 300 mg en EMPP demostraron perfiles PK/PD consistentes. Los perfiles de las RAI (reacciones asociadas a una infusión) por infusión también son similares, independientemente de si la dosis de 600 mg se administró como una sola infusión de 600 mg o como dos infusiones de 300 mg separadas por dos semanas (ver las secciones REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS y FARMACOCINÉTICA), pero debido a que hubo en general más infusiones con el régimen de 2 de 300 mg, el número total de RAI es más alto. Por tanto, se recomienda que después de la dosis 1 se administre Ocrevus en una sola infusión de 600 mg (ver la Tabla 6) para reducir el número total de infusiones (con exposición simultánea de metilprednisolona profiláctica) y las reacciones relacionadas con la infusión.

Tabla 3. Diseño del estudio y características basales del estudio WA25046

Nombre del estudio	Estudio WA25046 ORATORIO (n=732)	
Diseño del estudio		
Población de estudio	Pacientes con la forma primaria progresiva de EM	
Duración del estudio	Guiado por eventos (<i>Mínimo 120 semanas y 253 eventos de progresión confirmada de la discapacidad</i>) <i>Mediana del tiempo de seguimiento: OCREVUS 3.0 años, placebo 2.8 años</i>	
Antecedentes de la enfermedad en la valoración	Edad 18-55 años, EDSS de 3.0 a 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 promedio (años)	44.7	44.4
Distribución de géneros (% hombres /% mujeres)	51.4/48.6	49.2/50.8
Duración promedio/mediana desde el inicio de los síntomas de EM (años)	6.7/6.0	6.1/5.5

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
Ocrevus® (F.F. Solución)

Duración promedio/mediana desde el diagnóstico de EMPP (años)	2.9/1.6	2.8/1.3
EDSS promedio	4.7	4.7

Los resultados clínicos y de IRM clave de eficacia se presentan en la Tabla 4 y Figura 2.

Tabla 4. Objetivos clínicos y de IRM clave del estudio WA25046 (PPMS)

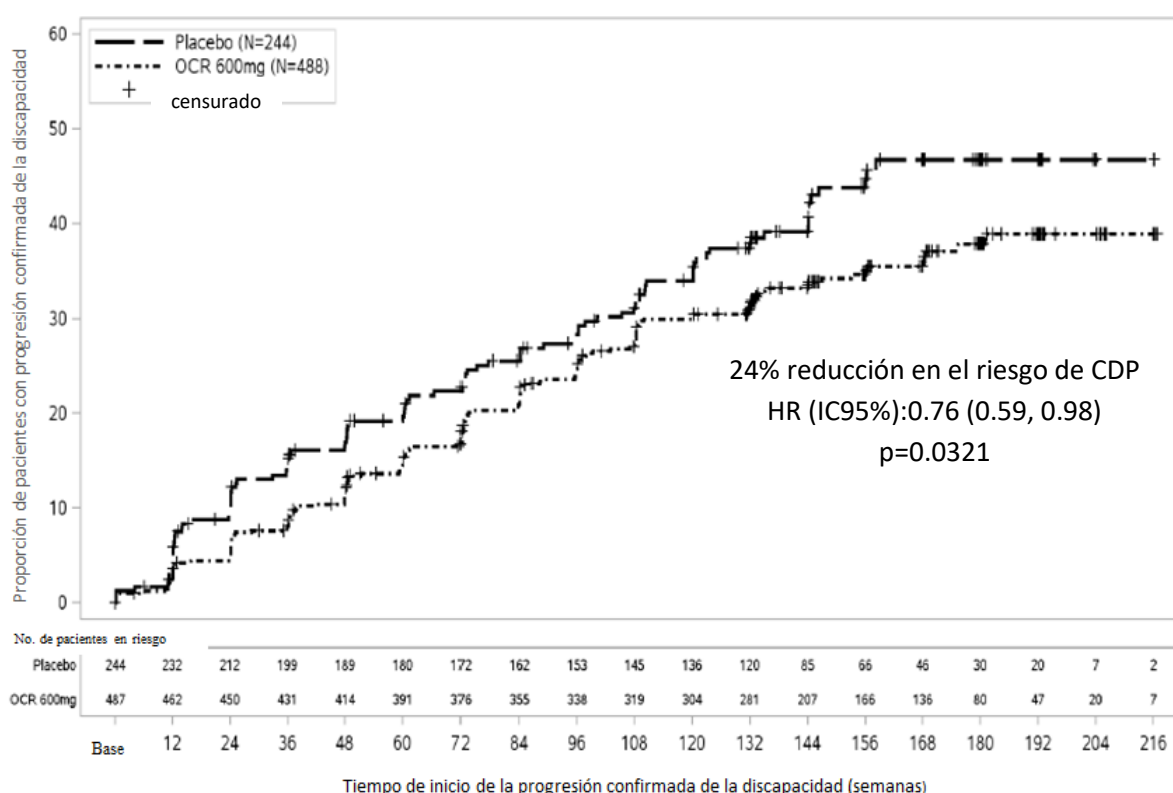
	Estudio 3	
	WA25046 (Oratorio)	
Objetivos	Ocrevus 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Objetivos clínicos		
Objetivo primario de eficacia Proporción de pacientes con 12 semanas de progresión confirmada de la discapacidad ¹ (Objetivo primario)	30.2%	34.0%
Reducción del riesgo	24% (p=0.0321)	
Proporción de pacientes con 24 semanas de progresión confirmada de la discapacidad ¹	28.3%	32.7%
Reducción del riesgo	25% (p=0.0365)	
Cambio porcentual en la caminata cronometrada de 25 pies desde la basal hasta la semana 120	38.9	55.1
Reducción relativa en la tasa de progresión del tiempo de caminata	29.4% (p=0.0404)	
Objetivos de IRM		
Cambio porcentual del volumen de lesiones T2 hiperintensas desde la basal hasta la semana 120	-3.4	7.4
	(p < 0.0001)	
Cambio porcentual del volumen cerebral de la semana 24 a la semana 120	-0.902	-1.093
Reducción relativa en la tasa de pérdida de volumen cerebral	17.5% (p=0.0206)	
Calidad de vida		
Cambio promedio desde la basal del componente físico SF-36	-0.731	-1.108
Diferencia	0.377 (p=0.6034)	

¹ Definido como un incremento de ≥ 1.0 puntos del puntaje EDSS desde la basal para los pacientes con puntajes basales de 5.5 o menos, o ≥ 0.5 cuando el puntaje basal es > 5.5 ; estimados de Kaplan-Meier en la semana 120

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Ocrevus® (F.F. Solución)

Figura 2. Diagrama de Kaplan-Meier del tiempo hasta el inicio de la progresión confirmada de la discapacidad sostenida durante al menos 12 semanas con el evento inicial de empeoramiento neurológico ocurrido en el periodo de tratamiento doble ciego (población ITT) *



*Todos los pacientes de este análisis tuvieron un seguimiento mínimo de 120 semanas. El análisis primario se basa en todos los eventos acumulados.

6. CONTRAINDICACIONES

Ocrevus está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a ocrelizumab o a alguno de los componentes de la fórmula.

Pacientes con inmunodeficiencias humorales primarias.

Neoplasias malignas conocidas.

No se administre en el embarazo y la lactancia, ni en menores de 18 años.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Generalidades

Con el fin de mejorar la rastreabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar (o indicar) claramente en el expediente del paciente el número de lote del producto administrado.

Reacciones asociadas a una infusión (RAI)

Ocrevus está asociado con RAI, las cuales pueden estar relacionadas con la liberación de citocinas y/u otros mediadores químicos.

Los síntomas de las RAI pueden ocurrir durante cualquier infusión, pero se han reportado más frecuentemente durante la primera infusión. Las RAI pueden ocurrir dentro de las 24 horas posteriores a la infusión. Estas reacciones pueden presentarse como prurito, erupciones, urticaria, eritema, irritación de la garganta, dolor orofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, rubefacción, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareos, náuseas y taquicardia (ver la sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Los pacientes tratados con Ocrevus deben ser observados por lo menos una hora después de concluir la infusión para cualquier síntoma de RAI. Los médicos deben alertar a los pacientes de que pueden ocurrir RAI 24 horas después de la infusión.

También puede ocurrir una reacción de hipersensibilidad (reacción alérgica aguda al medicamento). Las RAI pueden ser clínicamente indistinguibles de las reacciones de hipersensibilidad aguda tipo 1 (mediadas por IgE) (ver Reacciones de hipersensibilidad).

Para conocer la pre-medicación para reducir la frecuencia y severidad de las RAI, (ver la sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, Ajustes de la infusión durante el tratamiento).

Manejo de las reacciones asociadas a una infusión:

Para los pacientes que experimentan síntomas de RAI potencialmente mortales, severas, leves o moderadas, (ver la sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, Ajustes de la infusión durante el tratamiento). Los pacientes que experimenten síntomas pulmonares severos como broncoespasmo o exacerbación del asma, deben interrumpir su infusión inmediatamente y permanentemente. Después de administrar tratamiento sintomático, vigilar al paciente hasta que se hayan resuelto los síntomas pulmonares porque la mejoría inicial de los síntomas clínicos podría ir seguida por deterioro.

La hipotensión, como un síntoma de RAI, puede ocurrir durante las infusiones de Ocrevus. Por tanto, se debe considerar retener el tratamiento antihipertensivo 12 horas previas y durante cada infusión de Ocrevus. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva NYHA III y IV (*New York Heart Association*) no fueron estudiados.

Reacciones de hipersensibilidad

En los estudios clínicos controlados no se reportaron reacciones de hipersensibilidad a Ocrevus.

La hipersensibilidad puede ser difícil de distinguir de las RAI en términos de los síntomas. Una reacción de hipersensibilidad puede presentarse durante cualquier infusión, aunque generalmente

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Ocrevus[®] (F.F. Solución)

no se presenta durante la primera infusión. Para las infusiones siguientes, los síntomas más severos a los experimentados previamente, o los nuevos síntomas severos, deben desencadenar la consideración de una reacción de hipersensibilidad potencial. Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad durante la infusión, la infusión debe detenerse inmediatamente y permanentemente. Los pacientes con una hipersensibilidad mediada por IgE conocida a ocrelizumab no deben ser tratados (ver la sección CONTRAINDICACIONES).

Infecciones

Retrasar la administración de Ocrevus en los pacientes con una infección activa hasta que se haya resuelto la infección.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

En los estudios clínicos de Ocrevus no se identificaron casos de LMP. La infección por el virus de John Cunningham (JC) resultante en LMP se ha observado en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 y otras terapias para EM y está asociado con factores de riesgo (p. ej., población de pacientes, poli-terapia con inmunosupresores). Sin embargo, no se puede descartar el riesgo de LMP. Los médicos deben estar atentos a los signos y síntomas tempranos de LMP, los cuales pueden incluir cualquier nuevo inicio o empeoramiento de los signos o síntomas neurológicos, ya que estos pueden ser similares a una recidiva de la EM.

Si se sospecha de LMP, suspender la administración de Ocrevus. Se debe considerar valorar la LMP incluyendo preferentemente un escaneo por IRM con contraste (comparado con la IRM antes del tratamiento), análisis CSF confirmatorio para ADN virus JC y repetir las valoraciones neurológicas.

Si se confirma LMP, suspender el tratamiento permanentemente.

Reactivación de la hepatitis B

No hubo reportes de reactivación de la hepatitis B en pacientes con EM tratados con Ocrevus. La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), en algunos casos resulta en hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte, se ha reportado en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20.

Se debe realizar una valoración de HBV en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento con Ocrevus, siguiendo las directrices locales. Los pacientes con virus de la hepatitis B (VHB) activo, (es decir, una infección activa confirmada por los resultados positivos en los análisis de HBsAg y anti-HB) no deben ser tratados con Ocrevus. Los pacientes con serología positiva (es decir, negativos a HBsAg y positivos al anticuerpo núcleo HB [HBcAb+]; los portadores de VHB [positivos al antígeno de superficie, HBsAg+]) deben consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser vigilados y manejados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Neoplasias malignas

Los fármacos inmunomoduladores pueden incrementar el riesgo de neoplasias malignas. En los ensayos clínicos controlados, las neoplasias, incluyendo el cáncer de mama, ocurrió más frecuentemente en los pacientes tratados con Ocrevus, a pesar de ello, la incidencia se encontró

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Ocrevus[®] (F.F. Solución)

dentro del rango del marco esperado para la población con esclerosis múltiple. Sin embargo, no se puede excluir el posible riesgo de neoplasias. Se debe analizar el beneficio riesgo individual en pacientes con factores de riesgo conocido 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. El manejo de estos pacientes deberá apegarse a las guías Nacionales.

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 tres y cuatro años 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 esclerosis múltiple.

Tratamiento con inmunosupresores antes, durante o después de la administración de Ocrevus

Al iniciar Ocrevus después de una terapia con inmunosupresores o al iniciar una terapia con inmunosupresores después de Ocrevus se debe tener en consideración el potencial de superposición de los efectos farmacodinámicos (ver la sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA-Mecanismo de acción, Efectos farmacodinámicos). Se debe tener precaución al prescribir Ocrevus, teniendo en consideración la farmacodinamia de otras terapias para EM modificadoras de la enfermedad. Ocrevus no se ha estudiado en combinación con otras terapias para EM modificadoras de la enfermedad.

Vacunación

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas vivas o vivas atenuadas después de la terapia con Ocrevus y no se recomienda la vacunación con vacunas vivas atenuadas o vivas durante el tratamiento y hasta la repleción de las células B (ver la sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA-Mecanismo de acción, Efectos farmacodinámicos).

Después del tratamiento con Ocrevus de más de 2 años, la proporción de pacientes con valores de anticuerpos positivos contra *S. pneumoniae*, paperas, rubeola y varicela generalmente fueron similares a las proporciones en la basal.

Es un estudio abierto aleatorizado, los pacientes EMR tratados con Ocrevus pudieron montar la respuesta humoral, aunque disminuidas, al toxoide tetánico, polisacárido neumocócico de 23-valencias, neoantígeno de hemocianina de lapa californiana, y vacuna contra la influenza estacional. Aún se recomienda vacunar a los pacientes que reciben Ocrevus. con vacunas contra la influenza estacional que están inactivadas,

Los médicos deben revisar el estatus de inmunización de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Ocrevus. Los pacientes que requieran vacunación deben completar sus inmunizaciones al menos 6 semanas antes del inicio de Ocrevus.

La exposición in útero a ocrelizumab y la vacunación de neonatos e infantes con vacunas vivas o vivas atenuadas

Debido a la reducción potencial de células B en neonatos e infantes de madres que han estado expuestas a Ocrevus durante el embarazo, se recomienda retrasar la vacunación con vacunas vivas o

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Ocrevus® (F.F. Solución)

vivas atenuadas hasta que se hayan recuperado los niveles de células B; por tanto, se recomienda la medición del nivel de células B CD19 positivo, en neonatos e infantes, antes de la vacunación.

Se recomienda que todas las vacunas que no sean vivas o vivas atenuadas sigan el programa local de inmunización y se debe considerar la medición de los títulos de respuesta inducida por la vacuna para verificar si las personas pueden montar una respuesta de protección inmune debido a la posible reducción de la efectividad de la vacuna.

Abuso y dependencia de drogas

No se han realizado estudios sobre abuso y dependencia de drogas.

Capacidad para conducir y operar maquinaria

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y operar maquinaria. La actividad farmacológica y los eventos adversos reportados hasta la fecha no indican que sea probable dicho efecto.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben usar anticonceptivos mientras están recibiendo Ocrevus y durante 6 meses tras la última infusión de Ocrevus (ver la sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA-Propiedades farmacocinéticas, Eliminación).

Embarazo

Ocrevus es un anticuerpo monoclonal humanizado del subtipo de la inmunoglobulina G1 y las inmunoglobulinas son conocidas por cruzar la barrera placentaria.

No se administre en el embarazo y la lactancia. No existen datos adecuados y bien controlados de estudios en mujeres embarazadas; sin embargo, se ha reportado la disminución transitoria de las células B periféricas, así como linfopenia en los infantes nacidos de madres expuestas a otros anticuerpos anti-CD20 durante el embarazo (ver sección PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD).

Se debe considerar posponer la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas en neonatos e infantes nacidos de madres que se han expuesto a Ocrevus en útero. Las células B en neonatos e infantes después de la exposición materna a Ocrevus no se ha estudiado en ensayos clínicos y se desconoce la duración potencial de la reducción de las células B en neonatos e infantes (ver sección PRECAUCIONES GENERALES-Generalidades, Vacunación).

Parto y alumbramiento

No se ha establecido el uso seguro de Ocrevus durante el parto y el alumbramiento.

Lactancia

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Ocrevus[®] (F.F. Solución)

Se desconoce si Ocrevus se excreta en la leche humana o si tiene algún efecto en el niño lactante y en la producción de leche. Los estudios en animales han demostrado la excreción de ocrelizumab en la leche materna (ver sección PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD). Debido a que la IgG humana se excreta en la leche materna y a que se desconoce el potencial de que la absorción de ocrelizumab provoque el agotamiento de las células B, se debe recomendar a las mujeres discontinuar la lactancia durante la terapia con Ocrevus.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Estudios clínicos

La seguridad de Ocrevus se evaluó en 1311 pacientes a través de estudios clínicos en EM, que incluyeron 825 pacientes en estudios clínicos controlados con tratamiento activo (EMR) y 486 pacientes en un estudio controlado con placebo (EMPP). La Tabla 5 resume las reacciones adversas al fármaco

(RAF) que se han reportado en asociación con el uso de Ocrevus en estudios clínicos. Las RAF reportadas más frecuente fueron RAI e infecciones de las vías respiratorias.

Formas recidivantes de EM

Las RAF descritas en esta sección se identificaron con base en los datos de dos estudios idénticos controlados con tratamiento activo, WA21092 y WA21093 para evaluar la eficacia y seguridad de Ocrevus en adultos con formas recidivantes de EM (EMR). En los dos estudios los pacientes recibieron Ocrevus 600 mg (n=825) cada 6 meses (con la primera dosis administrada como dos infusiones IV independientes de 300 mg separadas por 2 semanas y todas las dosis siguientes como una infusión única de 600 mg), o interferón beta-1a (IFN) 44 mcg (n=826) por vía subcutánea 3 veces por semana. El período controlado del estudio fue de 96 semanas (4 dosis de Ocrevus).

EM primariamente progresiva

Las RAF descritas en esta sección se identificaron con base en los datos de un estudio controlado con placebo, WA25046, para evaluar la eficacia y seguridad de Ocrevus en adultos con EM progresiva primaria (EMPP). Los pacientes recibieron 600 mg de Ocrevus (n=486) o placebo (n=239) cada 6 meses (administrado como dos infusiones de 300 mg separadas por 2 semanas durante todo el estudio).

Las frecuencias se definieron como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $<1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $<1/1000$) y muy rara ($<1/10,000$). Las reacciones adversas se presentan en orden descendente de frecuencia.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Ocrevus[®] (F.F. Solución)

Tabla 5. Resumen de las RAF asociadas con Ocrevus (en EMR o EMPP) con una incidencia \geq 2% o mayor que el comparador ¹

RAF (MedDRA)	EMR WA21092 y WA21093 combinados		EMPP ² WA25046		Categoría de frecuencia para Ocrevus
	Ocrevus n=825	Interferón beta- 1a n=826	Ocrevus n=486	Placebo n=239	
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento					
Reacción asociada a una infusión ³	283 (34.3%)	82 (9.9%)	195 40.1%)	61 (25.5%)	Muy común
Infecciones e infestaciones					
Infección del tracto respiratorio superior	125 (15.2%)	88 (10.7%)	59 (12.1%)	14 (5.9%)	Muy común
Nasofaringitis	123 (14.9%)	84 (10.2%)	117 (24.1%)	67 (28.0%)	Muy común
Sinusitis	46 (5.6%)	45 (5.4%)	19 (3.9%)	7 (2.9%)	Común
Bronquitis	42 (5.1%)	29 (3.5%)	31 (6.4%)	15 (6.3%)	Común
Influenza	38 (4.6%)	39 (4.7%)	57 (11.7%)	20 (8.4%)	Muy común
Gastroenteritis	25 (3.0%)	19 (2.3%)	22 (4.5%)	12 (5.0%)	Común
Herpes oral	25 (3.0%)	18 (2.2%)	13 (2.7%)	2 (0.8%)	Común
Infección del tracto respiratorio	19 (2.3%)	17 (2.1%)	13 (2.7 %)	2 (0.8%)	Común
Infección vírica	18 (2.2%)	23 (2.8%)	15 (3.1%)	4 (1.7%)	Común
Herpes zóster	17 (2.1%)	8 (1.0%)	8 (1.6%)	4 (1.7%)	Común
Conjuntivitis	9 (1.1%)	5 (0.6%)	10 (2.1%)	1 (0.4%)	Común
Celulitis	7 (0.8%)	5 (0.6%)	11 (2.3%)	1 (0.4%)	Común
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino					
Tos	25 (3.0%)	12 (1.5%)	34 (7.0%)	8 (3.3%)	Común
Catarro	0	0	10 (2.1%)	2 (0.8%)	Común

¹ Interferón beta-1a 44 mcg s.c. o placebo.

² Los pacientes con EMPP fueron aleatorizados 2:1 (Ocrevus: placebo).

³ Los síntomas reportados como RAI a las 24 horas de la infusión se describen a continuación en "Reacciones asociadas a una infusión".

Descripción de reacciones seleccionadas adversas al fármaco a partir de ensayos clínicos

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Ocrevus® (F.F. Solución)

Reacciones asociadas a una infusión

A través de los estudios en EMR y EMPP, los síntomas asociados con las RAI incluyeron, sin limitaciones, prurito, erupciones, urticaria, eritema, rubefacción, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareos, irritación de la garganta, dolor orofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, náuseas, taquicardia. En los estudios clínicos controlados no hubo RAI fatales.

En los estudios clínicos controlados con tratamiento activo (EMR), las RAI fueron el evento adverso más común en los pacientes tratados con Ocrevus 600 mg con una incidencia global de 34.3% comparado con una incidencia de 9.9% en el grupo en tratamiento con interferón beta-1a (infusión de placebo). La incidencia de las RAI fue más alta durante la dosis 1, infusión 1 (27.5%) y disminuyó con el tiempo a <10% con la dosis 4. La mayoría de las RAI en ambos grupos en tratamiento fueron de leves a moderadas (ver sección PRECAUCIONES GENERALES-GENERALIDADES-Generalidades, Reacciones asociadas a una infusión).

En el estudio clínico controlado con placebo (EMPP), la incidencia de las RAI fue más alta durante la dosis 1, infusión 1 (27.4%) y disminuyó con las dosis subsecuentes a <10% con la dosis 4. Una mayor proporción de pacientes en cada grupo experimentó RAI con la primera infusión de cada dosis comparada con la segunda infusión de esa dosis. La mayoría de las RAI fueron leves o moderadas (ver sección PRECAUCIONES GENERALES-GENERALIDADES-Generalidades, Reacciones asociadas a una infusión).

Infección

No hubo ningún incremento de las infecciones serias asociadas con la terapia con Ocrevus (en los pacientes con EMR la tasa de infecciones serias fue más baja que para interferón beta-1a y en los pacientes con EMPP la tasa fue similar a la del placebo).

En los estudios clínicos controlados con tratamiento activo (EMR) y con placebo (EMPP), las infecciones del tracto respiratorio y las infecciones por herpes (ambas predominantemente leves o moderadas) se reportaron más frecuentemente en el grupo en tratamiento con Ocrevus.

Infecciones del tracto respiratorio

La proporción de infecciones del tracto respiratorio fue más alta en los pacientes tratados con Ocrevus comparado con interferón y placebo. Las infecciones fueron predominantemente leves o moderadas y consistieron principalmente en infecciones del tracto respiratorio superior (incluyendo nasofaringitis) y bronquitis (ver la Tabla 5).

Herpes

En los estudios clínicos controlados con tratamiento activo (EMR), las infecciones por herpes se reportaron más frecuentemente en los pacientes tratados con Ocrevus que entre los pacientes tratados con interferón beta-1a, incluyendo herpes zóster (2.1% vs 1.0%), herpes simple (0.7% vs 0.1%) y herpes oral (3.0% vs 2.2%), herpes genital (0.1% vs 0%), infección por virus del herpes (0.1% vs 0%). Las infecciones fueron predominantemente de intensidad leves o moderadas y los pacientes se recuperaron con tratamiento con terapias estándar. No hubo reportes de herpes diseminado.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Ocrevus[®] (F.F. Solución)

En el estudio clínico controlado con placebo (EMPP), se observó una proporción más alta de pacientes con herpes oral (2.7% vs 0.8%) en el grupo en tratamiento con Ocrevus.

Infecciones serias de los estudios clínicos en enfermedades autoinmunes diferentes a EM

Ocrevus en combinación con medicamentos inmunosupresores concomitantes (p. ej., glucocorticoides crónicos, medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos y biológicos [FARME], micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, azatioprina) se han estudiado en otras enfermedades autoinmunes.

La mayor parte de la información disponible proviene de los estudios en pacientes con artritis reumatoide (AR), en donde se observó un desequilibrio de las infecciones serias incluyendo, sin limitaciones, neumonía atípica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía por varicela, tuberculosis, histoplasmosis en el grupo de Ocrevus-inmunosupresores. En casos raros algunas de esas infecciones fueron fatales. Las infecciones serias se reportaron con mayor frecuencia en el grupo de dosis de 1000 mg comparado con el grupo de dosis de 400 mg o en el grupo de inmunosupresores-placebo.

Los factores de riesgo de infecciones serias en estos estudios incluyeron otras comorbilidades, el uso crónico de inmunosupresores/esteroides y a los pacientes Asiáticos.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se han realizado estudios formales de interacción del fármaco, ya que no se esperan interacciones del fármaco por medio del CYP y otras enzimas metabolizantes o transportadores.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Anormalidades de laboratorio

Inmunoglobulinas

El tratamiento con Ocrevus resultó en una reducción del total de inmunoglobulinas en el período controlado de los estudios, ocasionado principalmente por la reducción de la IgM, sin una asociación aparente con las infecciones serias.

En los estudios controlados con tratamiento activo (EMR), la proporción de pacientes que reportaron IgG, IgA e IgM < límite inferior de lo normal (LIN) en la basal en el grupo en tratamiento con Ocrevus fue de 0.5%, 1.5% y 0.1%, respectivamente. Después del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con Ocrevus que reportaron IgG, IgA e IgM <LIN a las 96 semanas fue de 1.5%, 2.4% y 16.5%, respectivamente.

En el estudio controlado con placebo (EMPP) la proporción de pacientes que reportaron IgG, IgA e IgM <LIN en la basal en el grupo en tratamiento con Ocrevus fue de 0.0%, 0.2% y 0.2%, respectivamente. Después del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con Ocrevus que reportaron IgG, IgA e IgM <LIN a las 120 semanas fue de 1.1%, 0.5% y 15.5%, respectivamente.

Neutrófilos

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Ocrevus[®] (F.F. Solución)

En el período controlado con tratamiento activo (EMR), se observó una reducción de los neutrófilos en 14.7% de los pacientes de Ocrevus comparado con 40.9% de los pacientes tratados con interferón beta-1a. En el estudio clínico controlado con placebo (EMPP), la proporción de pacientes de Ocrevus que presentaron reducción de los neutrófilos fue ligeramente más alta (12.9%) que para los pacientes del placebo (10.0%).

La mayoría de las reducciones de los neutrófilos fueron transitorias (observadas solamente una vez para un paciente determinado tratado con Ocrevus) y fueron de severidad Grado 1 y 2.

En general, aproximadamente 1% de los pacientes del grupo Ocrevus tuvieron neutropenia de Grado 3 o 4 y no estuvo temporalmente asociada con una infección.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Para determinar la toxicidad no clínica, los estudios muestran:

Carcinogénesis

No se han efectuado estudios de carcinogénesis ya que no están disponibles modelos animales o *in vitro* apropiados para valorar el potencial carcinogénico de Ocrevus.

Genotoxicidad

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el potencial mutagénico de Ocrevus. Como anticuerpo, no se espera que Ocrevus interactúe directamente con el ADN u otro material cromosómico.

Afectación de la fertilidad

Los datos no clínicos no revelaron riesgos especiales para los humanos basados en los estudios de fertilidad en monos *Cynomolgus* machos y hembras.

Toxicidad reproductiva

Se desconoce si Ocrevus puede provocar daños al feto cuando se administra a mujeres embarazadas o si afecta la capacidad de reproducción. En un estudio de desarrollo embrionario/fetal en monos *Cynomolgus*, no hubo evidencia de toxicidad materna, teratogénesis, o toxicidad embrionaria después de la administración de Ocrevus a 75/100 mg/kg (dosis de carga/dosis de estudio). Debido a que se sabe que las moléculas IgG cruzan la barrera placentaria, Ocrevus provocó el agotamiento de las células B en los fetos de los monos *Cynomolgus* tratados.

En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en monos *Cynomolgus*, la administración de Ocrevus (15/20 y 75/100 mg/kg dosis de carga/de estudio, que corresponde a las dosis humanas equivalentes de aproximadamente 3000 mg (aproximadamente 5 x dosis clínica) y 15,000 mg (aproximadamente 25 x dosis clínica), respectivamente) estuvo asociada con glomerulopatía (7/24 animales), formación de folículos linfoides en la médula ósea (9/24 animales) así como inflamación linfoplasmocítica en el riñón (2/24 animales). Los pesos testiculares de los neonatos se redujeron

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Ocrevus® (F.F. Solución)

considerablemente en el grupo de 75/100 mg/kg comparado con los controles. Hubo dos casos de animales moribundos en el estudio (2/24), uno atribuido a la debilidad derivada del nacimiento prematuro acompañado por una infección oportunista y el otro a una meningoencefalitis infecciosa que involucró el cerebelo de la cría de una madre con una infección activa (mastitis). El curso de ambas infecciones neonatales pudo haber estado potencialmente afectado por el agotamiento de células B. En las crías recién nacidas de los animales maternos expuestos a Ocrevus se observaron poblaciones agotadas de células B durante la fase postnatal. Se detectaron niveles medibles de Ocrevus en la leche (aproximadamente 0.2% de los niveles séricos mínimos en fase estable) durante el período de lactancia (ver sección RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA-Lactancia).

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Intravenosa.

Generalidades

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico aprobado para la indicación requiere el consentimiento del médico que prescribe.

Administración de Ocrevus

Ocrevus se administra como infusión intravenosa (IV) a través de un equipo de infusión para línea exclusiva en la administración del medicamento, bajo la estrecha supervisión de un profesional de la salud experimentado que pueda brindar el soporte médico adecuado para el manejo de las reacciones graves como las reacciones asociadas a una infusión (RAI) severa. Las infusiones de Ocrevus no deben administrarse como inyección intravenosa rápida o en bolo. Utilizar solución isotónica de cloruro de sodio al 0.9% como vehículo de infusión. En caso de que una infusión IV no pueda completarse el mismo día, el líquido restante en la bolsa de infusión debe ser desechado (ver sección RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO).

Observar al paciente durante mínimo una hora después de completar la infusión (ver sección- PRECAUCIONES GENERALES-Generalidades, Reacciones asociadas a una infusión).

Dosis

Ocrevus se administra mediante infusión IV, una dosis de 600 mg cada 6 meses.

Premedicación para las reacciones asociadas a una infusión

Premedicar con 100 mg de metilprednisolona IV (o el equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de cada infusión de Ocrevus (ver sección PRECAUCIONES GENERALES) y con un antihistamínico (p. ej. difenhidramina) aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusión de Ocrevus para reducir la frecuencia y severidad de las reacciones asociadas a una infusión.

La adición de un antipirético (p. ej., acetaminofén/paracetamol) también podría considerarse aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusión de Ocrevus.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Ocrevus® (F.F. Solución)

Dosis inicial

La dosis inicial de 600 mg se administra como dos infusiones IV independientes; primero como una infusión de 300 mg, seguida 2 semanas después por una segunda infusión de 300 mg (ver Tabla 6).

Dosis siguientes

Las dosis siguientes de Ocrevus se administran como una sola infusión IV de 600 mg cada 6 meses (ver Tabla 6).

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

Tabla 6. Dosis y programa de Ocrevus

		Cantidad de Ocrevus a administrar*	Instrucciones para la infusión
Dosis inicial (600 mg) dividida en 2 infusiones	Infusión 1	300 mg en 250 mL	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar la infusión a una velocidad de 30 mL/hora. • Posteriormente la velocidad se puede aumentar en incrementos de 30 mL/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 180 mL/hora. • Cada infusión administrarse en aproximadamente 2.5 horas.
	Infusión 2 (2 semanas después)	300 mg en 250 mL	
Dosis siguientes** (600 mg) una vez cada 6 meses	Infusión única	600 mg en 500 mL	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar la infusión a una velocidad de 40 mL/hora. • Posteriormente la velocidad se puede aumentar en incrementos de 40 mL/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 200 mL/hora. • Cada infusión debe administrarse en aproximadamente 3.5 horas.

* Las soluciones de Ocrevus para infusión IV se preparan diluyendo el medicamento en una bolsa de infusión que contiene cloruro de sodio al 0.9% hasta una concentración final del medicamento de aproximadamente 1.2 mg/mL.

** La primera infusión única se debe administrar 6 meses después de la infusión 1 de la dosis inicial.

Dosis retrasadas u omitidas

Si se omite una infusión programada de Ocrevus, se debe administrar tan pronto como sea posible; no esperar hasta la siguiente dosis programada. Se debe mantener entre dosis el intervalo de tratamiento para Ocrevus.

Ajustes de la infusión durante el tratamiento

No se recomiendan las reducciones de la dosis de Ocrevus.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Ocrevus[®] (F.F. Solución)

En caso de reacciones asociadas a una infusión (RAI) durante cualquier infusión, consultar los siguientes ajustes (ver sección PRECAUCIONES GENERALES-Generalidades, Reacciones asociadas a una infusión).

RAI potencialmente mortales

Detener inmediatamente Ocrevus si hay signos de una reacción asociada a una infusión que amenace la vida o que sea incapacitante, como la hipersensibilidad aguda o el síndrome de dificultad respiratoria aguda. El paciente debe recibir el tratamiento de apoyo apropiado. Discontinuar permanentemente Ocrevus en estos pacientes.

RAI severas

Si un paciente experimenta una reacción asociada a una infusión severa o un complejo de rubefacción, sofoco, fiebre y síntomas de dolor de garganta, la infusión debe interrumpirse inmediatamente y el paciente debe recibir tratamiento sintomático. La infusión solamente debe reanudarse después de que se hayan resuelto todos los síntomas. La velocidad inicial de infusión al reinicio debe ser a la mitad de la velocidad de infusión al momento del inicio de la reacción.

RAI leves o moderadas

Si un paciente experimenta una reacción asociada a una infusión de leve a moderada (p. ej., cefalea), la velocidad de infusión debe reducirse a la mitad de la velocidad de infusión al momento del inicio del evento. Esta velocidad reducida debe mantenerse durante un mínimo de 30 minutos. Si se tolera, entonces se puede incrementar la velocidad de infusión de acuerdo con el programa inicial de infusión del paciente.

Ver sección PRECAUCIONES GENERALES-Generalidades, Reacciones asociadas a una infusión para consultar la descripción completa de los síntomas asociados con las RAI.

Instrucciones especiales de dosificación

Uso pediátrico

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Ocrevus en niños y adolescentes (<18 años).

Uso geriátrico

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Ocrevus en pacientes \geq 65 años de edad.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado formalmente la seguridad y eficacia de Ocrevus en pacientes con insuficiencia renal. No se espera que sea necesario un cambio de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Ocrevus® (F.F. Solución)

No se ha estudiado formalmente la seguridad y eficacia de Ocrevus en pacientes con insuficiencia hepática. No se espera que sea necesario un cambio de la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática.

Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Ocrevus debe ser preparado por un profesional de cuidados de la salud utilizando una técnica aséptica.

El producto no contiene conservadores y está previsto únicamente para uso único.

Ocrevus puede contener partículas finas traslúcidas y/o reflejantes asociadas con una opalescencia intensificada. No usar la solución si está decolorada o si la solución contiene discretas partículas extrañas.

El medicamento Ocrevus debe ser diluido antes de la administración. Las soluciones de Ocrevus para administración IV se preparan diluyendo el medicamento en una bolsa de infusión que contiene cloruro de sodio al 0.9% (300 mg/250 mL o 600 mg/500 mL) a una concentración final del medicamento de aproximadamente 1.2 mg/mL.

La solución para infusión diluida se debe administrar utilizando un juego de infusión con un filtro en línea de 0.2 o 0.22 micras.

Antes de comenzar la infusión IV, el contenido de la bolsa para infusión debería estar a temperatura ambiente.

Incompatibilidades

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

No usar otros diluyentes para diluir Ocrevus, ya que su uso no ha sido probado.

Eliminación de los medicamentos no usados/caducos

Debe minimizarse la liberación de productos farmacéuticos al ambiente. Los medicamentos no deben ser desechados a través del desagüe y se debe evitar eliminarlos en los desechos domésticos. Utilizar los “sistemas de recolección” establecidos si están disponibles en su localidad.

Se debe mantener un estricto apego a los siguientes puntos referentes al uso y eliminación de las jeringas y otros productos sanitarios cortantes:

- Las agujas y jeringas nunca deben reutilizarse.
- Colocar todas las agujas y jeringas usadas en un contenedor para artículos punzocortantes (Contenedor desechable a prueba de material punzocortante).

Cualquier medicamento no usado o material de desecho debe ser eliminado de conformidad con los requisitos locales.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Ocrevus[®] (F.F. Solución)

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Existe una experiencia limitada en ensayos clínicos con dosis superiores a la dosis intravenosa aprobada de Ocrevus. La dosis más alta probada hasta la fecha en pacientes con EM es 2000 mg, administrados como dos infusiones IV de 1000 mg separadas por 2 semanas (estudio Fase II de búsqueda de dosis en EMR). Las reacciones adversas al medicamento fueron consistentes con el perfil de seguridad para OCREVUS en los estudios clínicos pivotaes.

No existe un antídoto específico en caso de sobredosis; interrumpa la infusión inmediatamente y observe al paciente para las reacciones asociadas a una infusión (ver sección PRECAUCIONES GENERALES-Generalidades, Reacciones relacionadas a la infusión).

15. PRESENTACIÓN

Caja con un frasco ampola con 300 mg/10 mL e instructivo(s) anexo(s).

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese entre 2 °C–8 °C.

Protéjase de la luz.

No se congele. No se agite.

La solución diluida para infusión debe usarse inmediatamente. Si la solución no se utiliza de inmediato, se puede almacenar por hasta 24 horas entre 2 °C – 8 °C, y posteriormente 8 horas a temperatura ambiente a no más de 25 °C, una vez transcurrido este tiempo deberá desecharse.

En caso de que la infusión IV no se pueda completar el mismo día, la solución restante debe ser desechada.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Este medicamento deberá ser prescrito por médicos especialistas.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Literatura exclusiva para médicos.

Este medicamento no debe ser usado después de la fecha de caducidad mostrada en el empaque.

Si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

No se administre si el cierre ha sido violado.

No se use en el embarazo y la lactancia.

No se use en menores de 18 años.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

También reporte las sospechas de reacciones adversas a través del centro de información médica y la unidad de farmacovigilancia de Roche:

Tels: [55] 52585225, 52585099, 018008218887

Correo: mexico.info@roche.com

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
Ocrevus® (F.F. Solución)

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Titular del Registro:

F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Grenzacherstrasse 124,
4070 Basilea, Suiza.

Representante Legal:

Productos Roche, S.A. de C.V.

Cerrada de Bezares No. 9,
Col. Lomas de Bezares, C.P. 11910,
Deleg. Miguel Hidalgo,
Ciudad de México, México.

(Logo ROCHE)

®Marca Registrada

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. 222M2018 SSA IV