

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar OCREVUS de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de OCREVUS.

OCREVUS® (ocrelizumab) inyectable, para uso intravenoso
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2017

-----CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES-----

| | |
|-----------------------------------|--------|
| Posología y administración (2.1) | 8/2025 |
| Advertencias y precauciones (5.7) | 8/2025 |

-----INDICACIONES Y USO-----

OCREVUS es un anticuerpo citolítico dirigido contra el antígeno CD20 que está indicado para el tratamiento de:

- Formas recidivantes de la esclerosis múltiple (EM), con la inclusión del síndrome clínico aislado, la enfermedad recidivante-remite y la enfermedad secundaria progresiva activa en adultos (1)
- EM primaria progresiva en adultos (1)

-----POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN-----

- Debe efectuarse un análisis de detección del virus de la hepatitis B y obtener los niveles cuantitativos de inmunoglobulinas séricas, aminotransferasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con OCREVUS (2.1)
- Antes de cada infusión, se administra metilprednisolona (o un corticoesteroide equivalente) y un antihistamínico (p. ej., difenhidramina) a modo de medicación previa (2.2)
- OCREVUS se administra mediante infusión intravenosa
 - Dosis inicial: infusión intravenosa de 300 mg, seguida de una segunda infusión intravenosa de 300 mg administrada dos semanas más tarde (2.3)
 - Dosis posteriores: infusión intravenosa de 600 mg cada 6 meses (2.3)
- Debe diluirse antes de la administración (2.3, 2.6)
- Debe supervisarse minuciosamente a los pacientes mientras se administra la infusión y durante, al menos, una hora después de administrarla (2.3, 2.5)

-----FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES-----

- Inyección: 300 mg/10 ml (30 mg/ml) en vial monodosis (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

- Infección activa por el virus de la hepatitis B (4)
- Antecedentes de reacción potencialmente mortal a la infusión de OCREVUS (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Reacciones a la infusión: las recomendaciones para tratar casos de reacciones a la infusión dependen del tipo y la intensidad de la reacción. Debe suspenderse de forma permanente el uso de OCREVUS si se produce una reacción potencialmente mortal o incapacitante debido a la infusión (2.3, 5.1)
- Infecciones: se han producido infecciones graves, algunas potencialmente mortales y mortales. En los pacientes que tengan una infección activa, la

administración de OCREVUS debe posponerse hasta que dicha infección se resuelva. No se recomienda aplicar vacunas atenuadas o con microbios vivos durante el tratamiento con OCREVUS ni después de suspenderlo, hasta que se recuperen los valores de linfocitos B (5.2)

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): debe suspenderse el tratamiento con OCREVUS ante la aparición del primer signo o síntoma indicador de LMP (5.3)
- Disminución de los niveles de inmunoglobulinas: se debe controlar el nivel de inmunoglobulinas al inicio del tratamiento. Se debe controlar durante la suspensión del tratamiento con OCREVUS, y después de ello hasta que se recuperen los valores de linfocitos B, y especialmente cuando se sospechen infecciones graves recurrentes. Se debe considerar la suspensión del tratamiento con OCREVUS en pacientes que presenten infecciones graves recurrentes u oportunistas, y en el caso en que una hipogammaglobulinemia prolongada requiera tratamiento intravenoso con inmunoglobulinas (2.1, 5.4)
- Neoplasias malignas: al administrar OCREVUS, existe la posibilidad de que aumente el riesgo de neoplasias malignas, incluido el cáncer de mama (5.5)
- Colitis inmunomediada: se ha informado de colitis inmunomediada en el entorno posterior a la comercialización. Monitoree a los pacientes para detectar síntomas nuevos o persistentes de diarrea u otros síntomas gastrointestinales y evalúe de inmediato si hay sospecha de colitis (5.6)
- Lesión hepática: Se han producido casos de lesión hepática clínicamente significativa. Se deben obtener los niveles de aminotransferasas séricas, fosfatasa alcalina y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con OCREVUS y durante el tratamiento según la indicación clínica. Suspenda OCREVUS en pacientes que presenten pruebas de lesión hepática si no existe una etiología alternativa (5.7)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones adversas más frecuentes fueron:

- EMR (incidencia $\geq 10\%$ y $> \text{REBIF}^{\text{®}}$): infecciones de las vías respiratorias superiores y reacciones a la infusión (6.1)
- EMPP (incidencia $\geq 10\%$ y $> \text{placebo}$): infecciones de las vías respiratorias superiores, reacciones a la infusión, infecciones cutáneas e infecciones de las vías respiratorias inferiores (6.1)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Genentech al 1-888-835-2555 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*, FDA) al 1-800-FDA-1088 o a través de www.fda.gov/medwatch.

-----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

- Embarazo: de acuerdo con los datos en animales, este producto puede ocasionar daño fetal (8.1)

Consulte en la sección 17 la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 8/2025

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Evaluaciones previas a la primera dosis de OCREVUS
- 2.2 Preparación antes de cada infusión
- 2.3 Posología y administración recomendadas
- 2.4 Dosis atrasadas u omitidas
- 2.5 Modificaciones posológicas a causa de reacciones a la infusión
- 2.6 Preparación y conservación de la solución diluida para la infusión

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reacciones a la infusión
- 5.2 Infecciones
- 5.3 Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
- 5.4 Disminución de los niveles de inmunoglobulinas
- 5.5 Neoplasias malignas
- 5.6 Colitis inmunomediada
- 5.7 Lesión hepática

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad
- 6.3 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Tratamientos inmunodepresores o inmunomoduladores
- 7.2 Vacunas

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad de procrear
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Formas recidivantes de la esclerosis múltiple (EMR)
- 14.2 Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP)
- 14.3 Estudio sobre la seguridad de infusiones de 2 horas de duración

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

OCREVUS está indicado para el tratamiento de:

- Formas recidivantes de la esclerosis múltiple (EM), con la inclusión del síndrome clínico aislado, la enfermedad recidivante-remitente y la enfermedad secundaria progresiva activa en adultos
- EM primaria progresiva en adultos

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Evaluaciones previas a la primera dosis de OCREVUS

Análisis de detección del virus de la hepatitis B

Antes de iniciar el tratamiento con OCREVUS, debe efectuarse un análisis de detección del virus de la hepatitis B (VHB). OCREVUS está contraindicado en pacientes con infección activa por el VHB, confirmada mediante resultados positivos en pruebas de HBsAg y anti-VHB. En el caso de los pacientes que tengan resultados negativos para el antígeno de superficie (HBsAg) y resultados positivos para el anticuerpo central de la HB (HBcAb+), o que sean portadores del VHB (HBsAg+), se debe consultar a especialistas en hepatopatías antes de comenzar el tratamiento y durante su administración [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Inmunoglobulinas séricas

Antes de empezar el tratamiento con OCREVUS, se debe hacer un análisis cuantitativo para conocer los niveles de inmunoglobulinas séricas [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*]. En el caso de los pacientes que tengan niveles bajos de inmunoglobulinas séricas, se debe consultar a un inmunólogo antes de empezar el tratamiento con OCREVUS.

Vacunas

Dado que no se recomienda aplicar vacunas atenuadas o elaboradas con microbios vivos durante el tratamiento ni después de suspenderlo hasta que se recuperen los valores de linfocitos B, todas las vacunas deben administrarse conforme a las pautas de vacunación, al menos, 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con OCREVUS si se trata de vacunas elaboradas con microbios vivos o atenuadas y, siempre que sea posible, al menos, 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con OCREVUS si se trata de vacunas inactivadas [ver *Advertencias y precauciones (5.2)* y *Farmacología clínica (12.2)*].

Pruebas de la función hepática

Antes de iniciar OCREVUS, se deben obtener los niveles de aminotransferasas séricas (alanina aminotransferasa [ALT] y aspartato aminotransferasa [AST]), fosfatasa alcalina y bilirrubina [ver *Advertencias y precauciones (5.7)*].

2.2 Preparación antes de cada infusión

Evaluación de infecciones

Antes de cada infusión de OCREVUS, debe determinarse si existe una infección activa. De ser así, la infusión de OCREVUS se pospondrá hasta que dicha infección se resuelva [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Medicación previa recomendada

A modo de medicación previa, administre 100 mg de metilprednisolona (o un corticoesteroide equivalente) por vía intravenosa aproximadamente 30 minutos antes de cada infusión de OCREVUS, a fin de reducir la frecuencia y la intensidad de las reacciones a la infusión [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*]. A modo de medicación previa, administre un antihistamínico (p. ej., difenhidramina) aproximadamente 30 a 60 minutos antes de cada infusión de OCREVUS, a fin de lograr una mayor reducción en la frecuencia y la intensidad de las reacciones a la infusión.

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

2.3 Posología y administración recomendadas

OCREVUS se administra bajo la rigurosa supervisión de un profesional de la salud experimentado, con acceso a recursos médicos adecuados para tratar reacciones intensas, como las reacciones graves a la infusión.

- Dosis inicial: infusión intravenosa de 300 mg, seguida de una segunda infusión intravenosa de 300 mg administrada dos semanas más tarde.
- Dosis posteriores: una sola infusión intravenosa de 600 mg cada 6 meses.
- El paciente permanece bajo observación durante, al menos, una hora después de completar la infusión [ver Advertencias y precauciones (5.1)].

Tabla 1 Dosis, velocidad de infusión y duración de la infusión recomendadas en casos de EMR y EMPP

| | | Cantidad y volumen ¹ | Velocidad y duración de la infusión ³ |
|--|--|---------------------------------|--|
| Dosis inicial (dos infusiones) | Infusión 1 | 300 mg en 250 ml | <ul style="list-style-type: none"> • Velocidad inicial: 30 ml por hora • Incrementos de 30 ml por hora cada 30 minutos |
| | Infusión 2 (2 semanas más tarde) | 300 mg en 250 ml | <ul style="list-style-type: none"> • Velocidad máxima: 180 ml por hora • Duración: 2.5 horas o más |
| Dosis posteriores (una infusión cada 6 meses) ² | Opción 1 Infusión que dura aproximadamente 3.5 horas ³ | 600 mg en 500 ml | <ul style="list-style-type: none"> • Velocidad inicial: 40 ml por hora • Incrementos de 40 ml por hora cada 30 minutos • Velocidad máxima: 200 ml por hora • Duración: 3.5 horas o más |
| | U | | |
| | Opción 2 (si no hubo ninguna reacción grave a alguna infusión previa de OCREVUS) ⁴ Infusión que dura aproximadamente 2 horas ³ | 600 mg en 500 ml | <ul style="list-style-type: none"> • Velocidad inicial: 100 ml por hora durante los primeros 15 minutos • Incremento a 200 ml por hora durante los siguientes 15 minutos • Incremento a 250 ml por hora durante los siguientes 30 minutos • Incremento a 300 ml por hora durante los 60 minutos restantes • Duración: 2 horas o más |

¹ Las soluciones de OCREVUS para la infusión intravenosa se preparan diluyendo el producto farmacéutico en una bolsa de infusión que contiene solución salina al 0.9%, hasta alcanzar una concentración farmacológica final de aproximadamente 1.2 mg/ml.

² La primera dosis posterior se administra al cabo de 6 meses de haber administrado la infusión 1 de la dosis inicial.

³ El tiempo de infusión puede prolongarse si la infusión se interrumpe o si se reduce su velocidad [ver Posología y administración (2.5)].

⁴ [ver Reacciones adversas (6.1) y Estudios clínicos (14.3)].

2.4 Dosis atrasadas u omitidas

Si se omite una de las infusiones planificadas de OCREVUS, debe administrarse OCREVUS cuanto antes; no espere hasta la próxima dosis programada. Debe reprogramarse el cronograma de las dosis para que la próxima dosis secuencial se administre al cabo de 6 meses de haber recibido la dosis omitida. Las dosis de OCREVUS deben estar separadas por intervalos de, al menos, 5 meses [ver *Posología y administración* (2.3)].

2.5 Modificaciones posológicas a causa de reacciones a la infusión

Las modificaciones posológicas en respuesta a las reacciones a la infusión dependen de su intensidad.

Reacciones potencialmente mortales a causa de la infusión

Debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con OCREVUS y suspender de forma permanente su uso si aparecen signos de una reacción potencialmente mortal o incapacitante debido a la infusión [ver *Advertencias y precauciones* (5.1)]. Debe brindarse tratamiento de apoyo adecuado.

Reacciones intensas a la infusión

Debe interrumpirse inmediatamente la infusión y administrar tratamiento de apoyo adecuado, según sea necesario [ver *Advertencias y precauciones* (5.1)]. La infusión se debe reanudar únicamente después de que todos los síntomas se hayan resuelto. Al reanudar la infusión, se debe comenzar a la mitad de la velocidad de infusión aplicada en el momento de la aparición de la reacción a la infusión. Si esta velocidad se tolera, se incrementará según lo descrito en la tabla 1 [ver *Posología y administración* (2.3)]. Este cambio en la velocidad prolongará la duración total de la infusión, pero no aumentará la dosis total.

Reacciones leves a moderadas a la infusión

La velocidad de infusión se debe reducir a la mitad de la velocidad aplicada en el momento en que apareció la reacción a la infusión, y se debe mantener esta velocidad reducida durante, al menos, 30 minutos [ver *Advertencias y precauciones* (5.1)]. Si esta velocidad se tolera, se incrementará según lo descrito en la tabla 1 [ver *Posología y administración* (2.3)]. Este cambio en la velocidad prolongará la duración total de la infusión, pero no aumentará la dosis total.

2.6 Preparación y conservación de la solución diluida para la infusión

Preparación

La preparación de OCREVUS debe ser efectuada por un profesional de la salud, empleando una técnica aséptica. Se deben utilizar una aguja y una jeringa estériles para preparar la solución diluida para la infusión.

La solución se debe inspeccionar visualmente para detectar la presencia de partículas y alteración del color antes de la administración. No debe utilizarse la solución si presenta alteración del color o si contiene partículas extrañas distinguibles. No agite la solución.

Se extrae la dosis prevista y se continúa diluyendo en una bolsa de infusión con solución salina al 0.9%, hasta alcanzar una concentración farmacológica final de aproximadamente 1.2 mg/ml.

- Se extraen 10 ml (300 mg) de OCREVUS y se inyectan en 250 ml
- Se extraen 20 ml (600 mg) de OCREVUS y se inyectan en 500 ml

No deben utilizarse otros diluyentes para diluir OCREVUS, dado que no se ha evaluado su uso. El producto no contiene conservantes y está previsto exclusivamente para un solo uso.

Conservación de la solución para la infusión

Antes de comenzar la infusión intravenosa, el contenido de la bolsa de infusión debe estar a temperatura ambiente.

Utilice de inmediato la solución preparada para la infusión. Si no se utiliza de inmediato, puede conservarse durante un máximo de 24 horas en el refrigerador entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F) y 8 horas a temperatura ambiente de hasta 25 °C (77 °F); estos plazos abarcan el tiempo de infusión. En el caso de que una infusión intravenosa no pueda completarse en un solo día, debe desecharse el resto de la solución.

No se ha observado que OCREVUS presente incompatibilidades con las bolsas de policloruro de vinilo (PVC) o poliolefina (PO) y los equipos de administración intravenosa (iv).

Administración

La solución diluida para la infusión se administra a través de una vía exclusiva, empleando un equipo de infusión con un filtro en línea de 0.2 o 0.22 micrones.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: solución de 300 mg/10 ml (30 mg/ml), transparente o ligeramente opalescente, de incolora a marrón claro, envasada en un vial monodosis.

4 CONTRAINDICACIONES

OCREVUS está contraindicado en pacientes con:

- Infección activa por el VHB [*ver Posología y administración (2.1) y Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Antecedentes de reacción potencialmente mortal a la infusión de OCREVUS [*ver Advertencias y precauciones (5.1)*]

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones a la infusión

OCREVUS puede ocasionar reacciones a la infusión, las cuales pueden incluir prurito, erupción cutánea, urticaria, eritema, broncoespasmo, irritación de la garganta, dolor orofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, rubefacción, hipotensión, fiebre, cansancio, dolor de cabeza, mareos, náuseas, taquicardia y anafilaxia. En los ensayos clínicos sobre la esclerosis múltiple (EM), la incidencia de reacciones a la infusión en los pacientes tratados con OCREVUS (que, antes de cada infusión, recibieron metilprednisolona [o un corticoesteroide equivalente] y posiblemente otra medicación previa para reducir el riesgo de reacciones a la infusión) fue del 34 al 40%, y la incidencia más alta se observó con la primera infusión. No se notificaron casos mortales de reacciones a la infusión, pero el 0.3% de los pacientes con EM tratados con OCREVUS presentó reacciones a la infusión que fueron graves, y en algunos casos se requirió hospitalización.

Los pacientes tratados con OCREVUS deben permanecer bajo observación para detectar reacciones a la infusión mientras se administra la infusión y durante, al menos, una hora después de completar la infusión. Informe a los pacientes que pueden presentarse reacciones a la infusión hasta 24 horas después de administrarla.

Reducción del riesgo de reacciones a la infusión y tratamiento de las reacciones a la infusión

Se debe administrar medicación previa (p. ej., metilprednisolona o un corticoesteroide equivalente, y un antihistamínico) para reducir la frecuencia y la intensidad de las reacciones a la infusión. También puede considerarse la adición de un antipirético (p. ej., acetaminofeno) [*ver Posología y administración (2.2)*].

Las recomendaciones para tratar casos de reacciones a la infusión dependen del tipo y la intensidad de la reacción [*ver Posología y administración (2.5)*]. En caso de reacciones potencialmente mortales a causa de la infusión, interrumpa de forma inmediata y permanente el uso de OCREVUS y administre tratamiento de apoyo adecuado. En el caso de reacciones a la infusión que sean menos intensas, pueden tratarse mediante la interrupción temporal de la infusión, la reducción de la velocidad de infusión y/o la administración de tratamiento sintomático.

5.2 Infecciones

Se han notificado infecciones bacterianas, virales, parasitarias y micóticas graves en pacientes que recibieron OCREVUS, incluidos algunos casos potencialmente mortales o mortales. Se ha observado un mayor riesgo de infecciones (incluidas infecciones bacterianas, micóticas y virales nuevas o reactivadas graves y mortales) durante y luego de finalizar el tratamiento con terapias anti-CD20 que provocan la disminución de linfocitos B.

Hubo una mayor proporción de infecciones entre los pacientes tratados con OCREVUS en comparación con los pacientes que recibieron REBIF o un placebo. En los ensayos sobre la EMR, el 58% de los pacientes tratados con OCREVUS presentó una o más infecciones, en comparación con un 52% de los pacientes tratados con REBIF.

En el ensayo sobre la EMPP, el 70% de los pacientes tratados con OCREVUS presentó una o más infecciones, en comparación con un 68% de los pacientes tratados con un placebo. La administración de OCREVUS aumentó el riesgo de infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones de las vías respiratorias inferiores, infecciones cutáneas e infecciones herpéticas [ver *Reacciones adversas (6.1)*].

La administración de OCREVUS no estuvo asociada a un incremento en el riesgo de infecciones graves en los pacientes con EM en los ensayos controlados.

En los pacientes que tienen una infección activa, la administración de OCREVUS debe posponerse hasta que dicha infección se resuelva.

Infecciones respiratorias

Hubo una mayor proporción de infecciones respiratorias entre los pacientes tratados con OCREVUS en comparación con los pacientes que recibieron REBIF o un placebo. En los ensayos sobre la EMR, el 40% de los pacientes tratados con OCREVUS presentó infecciones de las vías respiratorias superiores, en comparación con un 33% de los pacientes tratados con REBIF; y el 8% de los pacientes tratados con OCREVUS presentó infecciones de las vías respiratorias inferiores, en comparación con un 5% de los pacientes tratados con REBIF. En el ensayo sobre la EMPP, el 49% de los pacientes tratados con OCREVUS presentó infecciones de las vías respiratorias superiores, en comparación con un 43% de los pacientes tratados con un placebo; y el 10% de los pacientes tratados con OCREVUS presentó infecciones de las vías respiratorias inferiores, en comparación con un 9% de los pacientes tratados con placebo. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas, y en su mayoría consistieron en infecciones de las vías respiratorias superiores y bronquitis.

Herpes

En los ensayos clínicos controlados con principio activo (EMR), se notificaron infecciones herpéticas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con OCREVUS que en los pacientes tratados con REBIF; los casos incluyeron herpes zóster (2.1% frente al 1.0%), herpes simple (0.7% frente al 0.1%), herpes bucal (3.0% frente al 2.2%), herpes genital (0.1% frente al 0%) e infección por el herpesvirus (0.1% frente al 0%). Las infecciones fueron predominantemente de intensidad leve a moderada.

En el ensayo clínico controlado con placebo (EMPP), se notificaron casos de herpes bucal con mayor frecuencia en los pacientes tratados con OCREVUS que en los pacientes tratados con el placebo (2.7% frente al 0.8%).

En el contexto posterior a la comercialización, se han notificado casos graves de infecciones causadas por el virus del herpes simple y el virus de la varicela-zóster, incluidas infecciones del sistema nervioso central (encefalitis y meningitis), infecciones intraoculares e infecciones diseminadas en la piel y los tejidos blandos, en pacientes con esclerosis múltiple tratados con OCREVUS. Dichas infecciones graves por el virus del herpes pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento con OCREVUS. Algunos casos fueron potencialmente mortales.

Si se producen infecciones herpéticas graves, el tratamiento con OCREVUS deberá suspenderse o interrumpirse temporalmente hasta que se haya resuelto la infección, y deberán administrarse medidas terapéuticas adecuadas [ver *Información de orientación para el paciente (17)*].

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

En el contexto posterior a la comercialización, se notificaron casos de reactivación de la hepatitis B en los pacientes con EM tratados con OCREVUS. Se produjeron casos de hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte a causa de la reactivación del VHB en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20. Deben efectuarse análisis de detección del VHB en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con OCREVUS. No debe administrarse OCREVUS a los pacientes con infección activa por el VHB, confirmada mediante resultados positivos en pruebas de HBsAg y anti-HB. En el caso de los pacientes que tengan resultados negativos para el antígeno de superficie (HBsAg) y resultados positivos para el anticuerpo central de la HB (HBcAb+), o que sean portadores del VHB (HBsAg+), se debe consultar a especialistas en hepatopatías antes de comenzar el tratamiento y durante su administración.

Posible incremento en el riesgo de efectos inmunodepresores si se administra con otros inmunodepresores

Al iniciar el tratamiento con OCREVUS después de haber administrado inmunodepresores o al iniciar un tratamiento inmunodepresor después de haber administrado OCREVUS, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que aumenten los efectos inmunodepresores [ver *Interacciones medicamentosas (7.1)* y *Farmacología clínica (12.1, 12.2)*]. No se ha estudiado la administración de OCREVUS en combinación con otros tratamientos contra la EM.

Vacunas

Todas las vacunas deben administrarse conforme a las pautas de vacunación, al menos, 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con OCREVUS si se trata de vacunas elaboradas con microbios vivos o atenuadas y, siempre que sea posible, al menos, 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con OCREVUS si se trata de vacunas inactivadas.

OCREVUS puede interferir con la eficacia de las vacunas inactivadas [ver *Interacciones medicamentosas (7.2)*].

No se ha estudiado la seguridad de la vacunación con vacunas con microbios vivos o atenuadas luego del tratamiento con OCREVUS, y no se recomienda aplicar vacunas atenuadas o con microbios vivos durante el tratamiento y hasta que se recuperen los valores de linfocitos B [ver *Farmacología clínica (12.2)*].

Vacunación de lactantes nacidos de madres que recibieron tratamiento con OCREVUS durante el embarazo

En lactantes nacidos de madres expuestas a OCREVUS durante el embarazo, no administrar vacunas elaboradas con microbios vivos o atenuadas antes de confirmar la recuperación de los valores de linfocitos B medidos con linfocitos B CD19⁺. La reducción de linfocitos B en estos niños puede aumentar los riesgos derivados de las vacunas elaboradas con microbios vivos o atenuadas.

Podrán administrarse vacunas inactivadas, según se ha indicado, antes de la recuperación de la reducción de linfocitos B, si bien se debe considerar evaluar las respuestas inmunitarias a la vacuna, incluida la consulta con un experto, para valorar si se ha montado una respuesta inmunitaria protectora [ver *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

5.3 Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se ha informado de casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con EM tratados con OCREVUS en el entorno posterior a la comercialización. La LMP es una infección viral oportunista del cerebro ocasionada por el virus JC (VJC) que habitualmente se produce solo en pacientes que se encuentran inmunodeprimidos y que suele provocar la muerte o una discapacidad grave. La LMP se ha presentado en pacientes tratados con OCREVUS que no habían sido tratados previamente con natalizumab (que tiene una relación conocida con la LMP), que no estaban tomando ningún medicamento inmunosupresor o inmunomodulador relacionado con el riesgo de LMP antes o de manera concurrente con OCREVUS y que no tenían ninguna enfermedad sistémica conocida y continua que haya dado como resultado una función comprometida del sistema inmunitario.

La infección de VJC que ha producido LMP también se ha observado en pacientes tratados con otros anticuerpos de antígeno CD20 y otras terapias para la EM.

Ante la aparición del primer signo o síntoma indicador de LMP, debe suspenderse el tratamiento con OCREVUS y efectuarse una evaluación diagnóstica adecuada. Los síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, su progresión se extiende de días a semanas, e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o falta de coordinación en las extremidades, alteraciones en la visión, y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que generan confusión y alteraciones de la personalidad.

Los hallazgos de la RM pueden ser evidentes antes que los signos o síntomas clínicos. Se han notificado casos de LMP, diagnosticados en función de los hallazgos de la RM y la detección de ADN JCV en el líquido cefalorraquídeo sin la presencia de signos o síntomas clínicos específicos de la LMP, en pacientes tratados con otros medicamentos para la EM asociados con la LMP. Muchos de estos pacientes posteriormente desarrollaron síntomas de LMP. Por lo tanto, puede ser útil monitorear con resonancia magnética para detectar signos que puedan ser consistentes con LMP, y cualquier hallazgo sospechoso debe conducir a una mayor investigación para permitir un diagnóstico temprano de la LMP, si está presente. Después de la interrupción de otros medicamentos para la EM asociados con la LMP, se ha informado una menor mortalidad y morbilidad relacionada con la LMP en pacientes que inicialmente eran asintomáticos en el momento del diagnóstico en comparación con pacientes que tenían los signos y síntomas clínicos característicos en el momento del diagnóstico.

No se sabe si estas diferencias se deben a la detección temprana y la interrupción del tratamiento de la EM o a diferencias en la enfermedad de estos pacientes.

Si se confirma la LMP, debe discontinuarse el tratamiento con OCREVUS de manera permanente.

5.4 Disminución de los niveles de inmunoglobulinas

Según lo previsto ante un tratamiento que provoca disminución de linfocitos B, se observó una disminución en los niveles de inmunoglobulinas con el tratamiento con OCREVUS. Los datos combinados de los ensayos clínicos con OCREVUS (EMR y EMPP) y de sus extensiones abiertas (hasta 7 años de exposición, aproximadamente) demostraron una relación entre la disminución de los niveles de inmunoglobulina G (IgG < LIN) y un aumento en las tasas de infecciones graves. Se deben controlar los niveles cuantitativos de inmunoglobulinas séricas durante el tratamiento con OCREVUS y después de la suspensión del tratamiento, hasta que se recuperen los valores de linfocitos B, y especialmente en el contexto de infecciones graves recurrentes. Se debe considerar la suspensión del tratamiento con OCREVUS en pacientes que presenten infecciones graves recurrentes u oportunistas, y en el caso en que una hipogammaglobulinemia prolongada requiera tratamiento intravenoso con inmunoglobulinas [ver Reacciones adversas (6.1)].

5.5 Neoplasias malignas

Es posible que aumente el riesgo de neoplasias malignas al administrar OCREVUS. En los ensayos controlados, se produjeron neoplasias malignas, incluido el cáncer de mama, con mayor frecuencia en los pacientes tratados con OCREVUS. Se produjo cáncer de mama en 6 de 781 mujeres tratadas con OCREVUS y en ninguna de las 668 mujeres tratadas con REBIF o placebo. Los pacientes deben seguir las pautas habituales para la detección del cáncer de mama.

5.6 Colitis inmunomediada

Se ha informado de colitis inmunomediada, que puede presentarse como una forma de colitis severa y de aparición aguda, en pacientes que recibieron OCREVUS en el entorno posterior a la comercialización. Algunos casos de colitis fueron graves y requirieron hospitalización, y unos cuantos pacientes requirieron intervención quirúrgica. En muchos de estos pacientes se requirieron corticosteroides sistémicos. En estos casos, el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de los síntomas fue desde unas cuantas semanas hasta años. Monitoree a los pacientes para detectar la colitis inmunomediada durante el tratamiento con OCREVUS y evalúe de inmediato si se presentan signos y síntomas que puedan indicar una colitis inmunomediada, como diarrea nueva o persistente u otros signos y síntomas.

5.7 Lesión hepática

Se han reportado casos de lesión hepática clínicamente significativa, sin hallazgos de hepatitis viral, en el entorno posterior a la comercialización en pacientes tratados con terapias de reducción de células B anti-CD20 aprobadas para el tratamiento de la EM, incluida OCREVUS. Se han observado signos de lesión hepática, que incluyen niveles notablemente elevados de enzimas hepáticas séricas con niveles elevados de bilirrubina total, en las semanas a meses posteriores a la administración.

Los pacientes tratados con OCREVUS que registran niveles de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) mayores a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) con niveles de bilirrubina total mayores a 2 veces el LSN están en riesgo potencial de sufrir una lesión hepática inducida por fármacos.

Se deben efectuar pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con OCREVUS [ver *Posología y administración (2.1)*] y controlar si hay signos y síntomas de lesión hepática durante el tratamiento. Medir los niveles de aminotransferasas séricas, fosfatasa alcalina y bilirrubina de inmediato en pacientes que reporten síntomas que puedan indicar una lesión hepática, entre otros, fatiga nueva o que empeora, anorexia, náuseas, vómitos, molestia en la parte abdominal superior derecha, orina oscura o ictericia. Si hay lesión hepática y no se ha identificado una etiología alternativa, suspender OCREVUS.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se explican con mayor profundidad en otras secciones de la ficha técnica:

- Reacciones a la infusión [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Infecciones [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Disminución de los niveles de inmunoglobulinas [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Neoplasias malignas [ver *Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Colitis inmunomediada [ver *Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Lesión hepática [ver *Advertencias y precauciones (5.7)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un determinado fármaco no pueden compararse de manera directa con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

La seguridad de OCREVUS se ha evaluado en 1311 pacientes que participaron en distintos estudios clínicos sobre la EM: 825 pacientes en los ensayos clínicos controlados con principio activo realizados en pacientes con formas recidivantes de la EM (EMR) y 486 pacientes en un estudio controlado con placebo realizado en pacientes con EM primaria progresiva (EMPP).

Reacciones adversas en pacientes con formas recidivantes de la EM

En los ensayos clínicos controlados con principio activo (estudio 1 y estudio 2), 825 pacientes con EMR recibieron 600 mg de OCREVUS por vía intravenosa cada 24 semanas (el tratamiento inicial consistió en dos infusiones separadas de 300 mg, que se administraron en las semanas 0 y 2) [ver *Estudios clínicos (14.1)*]. La exposición total dentro del período de 96 semanas de tratamiento controlado fue de 1448 años-paciente.

Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos sobre la EMR (incidencia $\geq 10\%$) fueron infecciones de las vías respiratorias superiores y reacciones a la infusión. En la tabla 2, se resumen las reacciones adversas que se produjeron en los ensayos sobre la EMR (estudio 1 y estudio 2).

Tabla 2 Reacciones adversas en pacientes adultos con EMR que se produjeron con una incidencia de, al menos, el 5% al administrar OCREVUS y con una incidencia más alta que al administrar REBIF

| Reacciones adversas | Estudios 1 y 2 | |
|--|--|---|
| | OCREVUS 600 mg iv cada 24 semanas¹ (n=825) % | REBIF 44 mcg sc 3 veces por semana (n=826) % |
| Infecciones de las vías respiratorias superiores | 40 | 33 |
| Reacciones a la infusión | 34 | 10 |
| Depresión | 8 | 7 |
| Infecciones de las vías respiratorias inferiores | 8 | 5 |
| Dolor de espalda | 6 | 5 |
| Infecciones asociadas al herpesvirus | 6 | 4 |
| Dolor en las extremidades | 5 | 4 |

¹ La primera dosis se administró en forma de dos infusiones separadas de 300 mg en las semanas 0 y 2.

Reacciones adversas en pacientes con EM primaria progresiva

En un ensayo clínico controlado con placebo (estudio 3), un total de 486 pacientes con EMPP recibieron un ciclo de tratamiento con OCREVUS (600 mg de OCREVUS administrados en forma de dos infusiones de 300 mg separadas por un intervalo de dos semanas) por vía intravenosa cada 24 semanas, y 239 pacientes recibieron un placebo por vía intravenosa [ver *Estudios clínicos (14.2)*]. La exposición total dentro del período de tratamiento controlado fue de 1416 años-paciente, con una mediana de duración del tratamiento de 3 años.

Las reacciones adversas más frecuentes en el ensayo sobre la EMPP (incidencia $\geq 10\%$) fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, reacciones a la infusión, infecciones cutáneas e infecciones de las vías respiratorias inferiores. En la tabla 3, se resumen las reacciones adversas que se produjeron en el ensayo sobre la EMPP (estudio 3).

Tabla 3 Reacciones adversas en pacientes adultos con EMPP que se produjeron con una incidencia de, al menos, el 5% al administrar OCREVUS y con una incidencia más alta que al administrar el placebo

| Reacciones adversas | Estudio 3 | |
|--|--|--|
| | OCREVUS 600 mg iv cada 24 semanas¹ (n=486) % | Placebo (n=239) % |
| Infecciones de las vías respiratorias superiores | 49 | 43 |
| Reacciones a la infusión | 40 | 26 |
| Infecciones cutáneas | 14 | 11 |
| Infecciones de las vías respiratorias inferiores | 10 | 9 |
| Tos | 7 | 3 |
| Diarrea | 6 | 5 |
| Edema periférico | 6 | 5 |
| Infecciones asociadas al herpesvirus | 5 | 4 |

¹ Una dosis de OCREVUS (600 mg administrados en forma de dos infusiones de 300 mg separadas por un intervalo de dos semanas)

Reacciones adversas en pacientes que recibieron infusiones de 2 horas

El estudio 4 se diseñó para definir el perfil de tolerabilidad de las infusiones de OCREVUS administradas durante 2 horas en pacientes con esclerosis múltiple recidivante-remitente que no tuvieron una reacción grave a alguna infusión previa de OCREVUS. En este estudio, la incidencia, la intensidad y los tipos de síntomas de reacciones a la infusión fueron compatibles con los de las infusiones administradas durante 3.5 horas [ver *Estudios clínicos (14.3)*].

Anomalías en los análisis clínicos

Reducción en los niveles de inmunoglobulinas

OCREVUS redujo el nivel total de inmunoglobulinas, y la mayor reducción se observó en los niveles de IgM; sin embargo, se asoció una disminución de los niveles de IgG a un aumento de la tasa de infecciones graves.

Entre los pacientes (con EMR) tratados con OCREVUS que participaron en los ensayos controlados con principio activo (estudio 1 y estudio 2), la proporción de pacientes que inicialmente presentaron niveles de IgG, IgA e IgM por debajo del límite inferior de normalidad (LIN) fue del 0.5%, 1.5% y 0.1%, respectivamente. Luego del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con OCREVUS que presentaron niveles de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN al cabo de 96 semanas fue del 1.5%, 2.4% y 16.5%, respectivamente.

Entre los pacientes (con EMPP) tratados con OCREVUS que participaron en el ensayo controlado con placebo (estudio 3), la proporción de pacientes que inicialmente presentaron niveles de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN fue del 0.0%, 0.2% y 0.2%, respectivamente. Luego del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con OCREVUS que presentaron niveles de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN al cabo de 120 semanas fue del 1.1%, 0.5% y 15.5%, respectivamente.

Los datos combinados de los ensayos clínicos con OCREVUS (EMR y EMPP) y de sus extensiones abiertas (hasta 7 años de exposición, aproximadamente) demostraron una relación entre la disminución de los niveles de IgG y un aumento en las tasas de infecciones graves. El tipo, la intensidad, la latencia, la duración y las consecuencias de las infecciones graves que se observaron durante los episodios de niveles de inmunoglobulinas por debajo del LIN fueron compatibles con todas las infecciones graves que se observaron en los pacientes tratados con OCREVUS.

Reducción en los niveles de neutrófilos

En el ensayo clínico sobre la EMPP (estudio 3), se produjeron reducciones en los recuentos de neutrófilos en el 13% de los pacientes tratados con OCREVUS, en comparación con un 10% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de las reducciones en los recuentos de neutrófilos se observaron una sola vez para cada paciente en particular tratado con OCREVUS, y estuvieron entre el LIN ($1.5 \times 10^9/l$) y $1.0 \times 10^9/l$. En total, el 1% de los pacientes en el grupo de OCREVUS tuvo recuentos de neutrófilos inferiores a $1.0 \times 10^9/l$, y estos casos no estuvieron asociados a una infección.

6.2 Inmunogenicidad

Como sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Los datos de inmunogenicidad dependen en gran medida de la sensibilidad y la especificidad de los métodos analíticos empleados. Además, varios factores pueden influir en la incidencia observada de un resultado positivo en un método analítico, incluidos la manipulación de las muestras, el momento del muestreo, interferencias medicamentosas, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por lo tanto, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra OCREVUS con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede derivar en conclusiones erróneas.

Los pacientes que participaron en los ensayos sobre la EM (estudio 1, estudio 2 y estudio 3) fueron evaluados en múltiples momentos (al inicio y cada 6 meses después del tratamiento durante todo el ensayo) para detectar anticuerpos contra el fármaco (*anti-drug antibodies*, ADA). De los 1311 pacientes tratados con OCREVUS, 12 (~1%) tuvieron un resultado positivo de ADA, de los cuales 2 pacientes tuvieron un resultado positivo de

anticuerpos neutralizantes. Estos datos no son adecuados para evaluar la repercusión de los ADA en la seguridad y la eficacia de OCREVUS.

6.3 Experiencia posterior a la comercialización

Durante el uso posterior a la aprobación de OCREVUS se han identificado las reacciones adversas siguientes. Dado que estas reacciones se notifican de manera voluntaria y provienen de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular con precisión su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos gastrointestinales: colitis inmunomediada [*ver Advertencias y precauciones (5.6)*]

Trastornos hepato biliares: Lesión hepática [*ver Advertencias y precauciones (5.7)*]

Infecciones e infestaciones: Infecciones herpéticas graves [*ver Advertencias y precauciones (5.2)*], leucoencefalopatía multifocal progresiva [*ver Advertencias y precauciones (5.3)*] y babesiosis

Piel: Pioderma gangrenoso

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Tratamientos inmunodepresores o inmunomoduladores

Se prevé que el uso concomitante de OCREVUS y otros tratamientos inmunomoduladores o inmunodepresores, incluidas las dosis inmunodepresoras de corticoesteroides, aumente el riesgo de inmunodepresión. Debe considerarse el riesgo de los efectos aditivos en el sistema inmunitario cuando se coadministren tratamientos inmunodepresores con OCREVUS. Cuando se inicie el tratamiento con OCREVUS para reemplazar el uso de fármacos con efectos inmunitarios prolongados, como daclizumab, fingolimod, natalizumab, teriflunomida o mitoxantrona, debe considerarse la duración y el mecanismo de acción de estos fármacos debido a los efectos inmunodepresores aditivos [*ver Advertencias y precauciones (5.2)*].

7.2 Vacunas

En un estudio de fase 3b aleatorizado al descubierto se examinó el uso concomitante de OCREVUS y diversas vacunas inactivadas en adultos de 18 a 55 años de edad con formas recidivantes de EM (68 sujetos que recibían tratamiento con OCREVUS en el momento de la vacunación y 34 sujetos que no recibían tratamiento con OCREVUS en el momento de la vacunación). La exposición concomitante a OCREVUS atenuó las respuestas de los anticuerpos a la vacuna que contiene el toxoide tetánico, la neumocócica polisacárida, las vacunas antineumocócicas conjugadas y las vacunas estacionales inactivadas contra la gripe. Se desconoce el efecto de la atenuación observada en la eficacia de las vacunas en esta población de pacientes. No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de las vacunas elaboradas con microbios vivos o atenuadas administradas de manera concomitante con OCREVUS [*ver Advertencias y precauciones (5.2)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

OCREVUS es un anticuerpo monoclonal humanizado de un subtipo de la inmunoglobulina G1, y se sabe que las inmunoglobulinas atraviesan la barrera placentaria. No se dispone de datos adecuados sobre el riesgo para el desarrollo asociado al uso de OCREVUS en mujeres embarazadas. Sin embargo, se han notificado casos de reducción transitoria de linfocitos B periféricos y linfocitopenia en bebés cuyas madres estuvieron expuestas a otros anticuerpos anti-CD20 durante el embarazo. No se han estudiado en ensayos clínicos los niveles de linfocitos B en lactantes tras la exposición materna a OCREVUS. Se desconoce la duración posible de la reducción de linfocitos B en esos lactantes, así como el efecto de la reducción de linfocitos B sobre la seguridad y la eficacia de la vacuna [*ver Advertencias y precauciones (5.2)*].

Luego de administrar ocrelizumab a monas preñadas en dosis similares o mayores que las dosis empleadas en el contexto clínico, se observó un aumento de la mortalidad perinatal, reducción de las poblaciones de linfocitos B, y toxicidad renal, de la médula ósea y testicular en las crías sin signos de toxicidad materna [*ver Datos*].

En la población general estadounidense, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en los embarazos clínicamente confirmados es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente. Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada.

Datos

Datos en animales

Luego de la administración intravenosa de OCREVUS a monas durante la organogénesis (dosis de carga de 15 o 75 mg/kg en los días de gestación 20, 21 y 22, seguidas de dosis semanales de 20 o 100 mg/kg), se observó una reducción de los linfocitos B en el tejido linfático (bazo y ganglios linfáticos) de los fetos al administrar ambas dosis.

La administración intravenosa de OCREVUS (tres dosis de carga de 15 o 75 mg/kg diarios, seguidas de dosis semanales de 20 o 100 mg/kg) a monas preñadas durante todo el período de organogénesis y de forma continua hasta el período neonatal provocó muertes perinatales (algunas asociadas a infecciones bacterianas), toxicidad renal (glomerulopatía e inflamación), formación de folículos linfáticos en la médula ósea y disminuciones drásticas en los niveles de linfocitos B circulantes de los neonatos. La causa de las muertes neonatales es incierta; sin embargo, se detectó que ambos neonatos afectados presentaban infecciones bacterianas. Se observó una reducción en el peso testicular de los neonatos al administrar la dosis alta.

No se identificó una dosis que no produzca efectos adversos en el desarrollo; las dosis evaluadas en los monos son 2 y 10 veces mayores que la dosis humana recomendada de 600 mg, basada en mg/kg.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No se dispone de datos sobre la presencia de ocrelizumab en la leche materna humana, los efectos en los lactantes ni los efectos del fármaco en la producción de la leche materna. El ocrelizumab se excretó en la leche de las monas tratadas con ocrelizumab. La IgG humana se excreta en la leche materna humana, y se desconoce la posibilidad de que el ocrelizumab se absorba y provoque una reducción de los linfocitos B en los lactantes. Deben tenerse en cuenta tanto los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud como la necesidad clínica de la madre con respecto al uso de OCREVUS, además de los posibles efectos adversos en el lactante causados por OCREVUS o por la afección materna subyacente.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Métodos anticonceptivos

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben emplear un método anticonceptivo eficaz mientras estén en tratamiento con OCREVUS y durante los 6 meses posteriores a la última infusión de OCREVUS [*ver Farmacología clínica (12.3)*].

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de OCREVUS no incluyeron cantidades suficientes de sujetos de 65 años o más como para determinar si responden de modo diferente que los sujetos más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra los linfocitos B que expresan el CD20. El ocrelizumab es una inmunoglobulina G1 (IgG1) glucosilada que tiene una masa molecular de aproximadamente 145 kDa.

OCREVUS (ocrelizumab) inyectable para infusión intravenosa es una solución sin conservantes, estéril, transparente o ligeramente opalescente, de incolora a marrón claro, y acondicionada en viales monodosis. Cada ml de solución contiene 30 mg de ocrelizumab, ácido acético glacial (0.25 mg), polisorbato 20 (0.2 mg), acetato de sodio trihidratado (2.14 mg) y trehalosa dihidratada (40 mg) a pH 5.3.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo preciso por el cual el ocrelizumab ejerce sus efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple, pero se cree que está relacionado con la unión al CD20, un antígeno de la superficie celular presente en los prelinfocitos B y los linfocitos B maduros. Luego de la unión a la superficie celular de los linfocitos B, el ocrelizumab provoca una citólisis dependiente de los anticuerpos y una lisis mediada por el complemento.

12.2 Farmacodinámica

Para los recuentos de linfocitos B, se emplean ensayos de linfocitos B CD19⁺ porque la presencia de OCREVUS interfiere en el ensayo de CD20. El tratamiento con OCREVUS reduce los recuentos de linfocitos B CD19⁺ en la sangre al cabo de 14 días de haber administrado la infusión. En los estudios clínicos, los recuentos de linfocitos B se elevaron por encima del límite inferior de normalidad (LIN) o por encima de los recuentos basales entre una infusión y otra de OCREVUS, al menos, una vez en el 0.3% al 4.1% de los pacientes. En un estudio clínico de 51 pacientes, la mediana del tiempo transcurrido hasta que los recuentos de linfocitos B recuperaran los valores basales o alcanzaran el LIN fue de 72 semanas (intervalo: 27-175 semanas) después de la última infusión de OCREVUS. En el plazo de los 2.5 años posteriores a la última infusión, los recuentos de linfocitos B se elevaron hasta alcanzar los valores basales o el LIN en el 90% de los pacientes.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de OCREVUS en los estudios clínicos sobre la EM se adapta a un modelo bicompartimental con una depuración dependiente del tiempo. La exposición total en estado estacionario (área bajo la curva [ABC] durante los intervalos de 24 semanas para la administración de las dosis) de OCREVUS fue de 3,510 mcg/ml por día. En los estudios clínicos realizados en pacientes con EM, las dosis de mantenimiento de ocrelizumab consistieron en infusiones de 600 mg cada 6 meses (pacientes con EMR) o dos infusiones de 300 mg separadas por intervalos de 14 días y administradas cada 6 meses (pacientes con EMPP). La concentración máxima media fue de 212 mcg/ml en los pacientes con EMR (infusión de 600 mg durante 3.5 horas) y 141 mcg/ml en los pacientes con EMPP (dos infusiones de 300 mg administradas durante 2.5 horas dentro del plazo de dos semanas). La concentración máxima media ($C_{\text{máx}}$) de ocrelizumab en pacientes con esclerosis múltiple recidivante-remitente (EMRR) que se observó después de la infusión de 3.5 horas fue de 202 ± 42 (media \pm SD) y de 200 ± 46 mcg/ml después de la infusión de 2 horas, en comparación con la $C_{\text{máx}}$ de 212 mcg/ml que se había informado antes. La farmacocinética de ocrelizumab fue prácticamente lineal y proporcional a la dosis entre los niveles posológicos de 400 mg y 2000 mg.

Distribución

El cálculo de farmacocinética poblacional para el volumen de distribución central fue de 2.78 l. Se calculó que el volumen periférico y la depuración intercompartimental eran de 2.68 l y de 0.29 l/día, respectivamente.

Eliminación

Se calculó que la depuración constante era de 0.17 l/día, y que la depuración inicial dependiente del tiempo era de 0.05 l/día, que se redujo con una semivida de 33 semanas. La semivida de eliminación terminal fue de 26 días.

Metabolismo

El metabolismo de OCREVUS no se ha estudiado de manera directa porque los anticuerpos se eliminan principalmente mediante su catabolismo.

Poblaciones específicas

Disfunción renal

En los ensayos clínicos se incluyeron pacientes con disfunción renal leve. No se observó un cambio significativo en la farmacocinética de OCREVUS en esos pacientes.

Disfunción hepática

En los ensayos clínicos se incluyeron pacientes con disfunción hepática leve. No se observó un cambio significativo en la farmacocinética de OCREVUS en esos pacientes.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han efectuado estudios de carcinogenia para evaluar el potencial carcinógeno de OCREVUS.

No se han efectuado estudios para evaluar el potencial mutágeno de OCREVUS. Dado que se trata de un anticuerpo, no se prevé que OCREVUS interactúe de manera directa con el ADN.

No se observaron efectos en los órganos reproductores de los monos machos tratados con ocrelizumab mediante inyección intravenosa (tres dosis de carga de 15 o 75 mg/kg, seguidas de dosis semanales de 20 o 100 mg/kg) durante 8 semanas. Tampoco se observaron efectos en el ciclo estral de las monas tratadas con ocrelizumab durante tres ciclos menstruales aplicando el mismo esquema posológico. Las dosis evaluadas en los monos son 2 y 10 veces mayores que la dosis humana recomendada de 600 mg, basada en mg/kg.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Formas recidivantes de la esclerosis múltiple (EMR)

La eficacia de OCREVUS se demostró en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, con doble simulación, controlados con comparador activo, de idéntico diseño, realizados en pacientes con EMR que recibieron tratamiento durante 96 semanas (estudio 1 y estudio 2). La dosis de OCREVUS fue de 600 mg cada 24 semanas (como tratamiento inicial, se administraron dos infusiones iv de 300 mg separadas por un intervalo de 2 semanas, mientras que las dosis posteriores se administraron en forma de infusión iv única de 600 mg), y se administraron inyecciones subcutáneas (sc) del placebo 3 veces por semana. La dosis de REBIF, el comparador activo, fue de 44 mcg administrados en forma de inyecciones subcutáneas 3 veces por semana, y se administraron infusiones iv del placebo cada 24 semanas. Ambos estudios incluyeron pacientes que habían presentado, al menos, una recidiva dentro del último año, o dos recidivas dentro de los últimos dos años, y que tenían una puntuación de 0 a 5.5 según la escala ampliada del estado de discapacidad (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS). Se excluyeron los pacientes que tuvieran formas primarias progresivas de la esclerosis múltiple (EM). Se efectuaron evaluaciones neurológicas cada 12 semanas y cuando se sospechaba de una recidiva. Se efectuaron RM encefálicas al inicio y en las semanas 24, 48 y 96.

El criterio principal de valoración tanto del estudio 1 como del estudio 2 fue la tasa anualizada de recidivas (TAR). Otros criterios de valoración incluyeron la proporción de pacientes con progresión confirmada de la discapacidad, la cantidad media de lesiones realizadas con gadolinio (Gd) en T1 según la RM en las semanas 24, 48 y 96, y lesiones hiperintensas nuevas o en crecimiento en T2 según la RM. La progresión de la discapacidad se definió como un incremento de 1 punto o más respecto de la puntuación EDSS basal atribuible a la EM cuando la puntuación EDSS basal era de 5.5 puntos o inferior, o un incremento de 0.5 puntos o superior cuando la puntuación EDSS basal era mayor de 5.5. La progresión de la discapacidad se consideraba confirmada cuando, en una de las visitas programadas regularmente, el incremento en la puntuación EDSS se constataba 12 semanas después de la documentación inicial del agravamiento neurológico. La población principal para el análisis de la progresión confirmada de la discapacidad fue la población combinada de los estudios 1 y 2.

En el estudio 1, se aleatorizaron 410 pacientes para recibir OCREVUS y 411 para recibir REBIF; el 11% de los pacientes tratados con OCREVUS y el 17% de los pacientes tratados con REBIF no completaron el período de 96 semanas de tratamiento doble ciego. Las características demográficas y de la enfermedad basales estuvieron equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. En la situación basal, la media etaria de los pacientes era de 37 años; el 66% era de sexo femenino. La media del tiempo desde el diagnóstico de EM hasta la aleatorización era de 3.8 años, la cantidad media de recidivas en el último año era de 1.3, y la puntuación EDSS media era de 2.8; el 74% de los pacientes no había recibido un tratamiento sin corticoesteroides para la EM en los 2 años previos al estudio. En la situación basal, el 40% de los pacientes tenía una o más lesiones realizadas con Gd en T1 (media: 1.8).

En el estudio 2, se aleatorizaron 417 pacientes para recibir OCREVUS y 418 para recibir REBIF; el 14% de los pacientes tratados con OCREVUS y el 23% de los pacientes tratados con REBIF no completaron el período de 96 semanas de tratamiento doble ciego. Las características demográficas y de la enfermedad basales estuvieron equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. En la situación basal, la media etaria de los pacientes era de 37 años; el 66% era de sexo femenino. La media del tiempo desde el diagnóstico de EM hasta la aleatorización era de 4.1 años, la cantidad media de recidivas en el último año era de 1.3, y la puntuación EDSS media era de 2.8; el 74% de los pacientes no había recibido un tratamiento sin corticoesteroides para la EM en los 2 años previos al estudio. En la situación basal, el 40% de los pacientes tratados con OCREVUS tenía una o más lesiones realizadas con Gd en T1 (media: 1.9).

En el estudio 1 y el estudio 2, OCREVUS redujo significativamente la tasa anualizada de recidivas y la proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada 12 semanas luego de la aparición, en comparación con REBIF. Los resultados del estudio 1 y del estudio 2 se presentan en la tabla 4 y la figura 1.

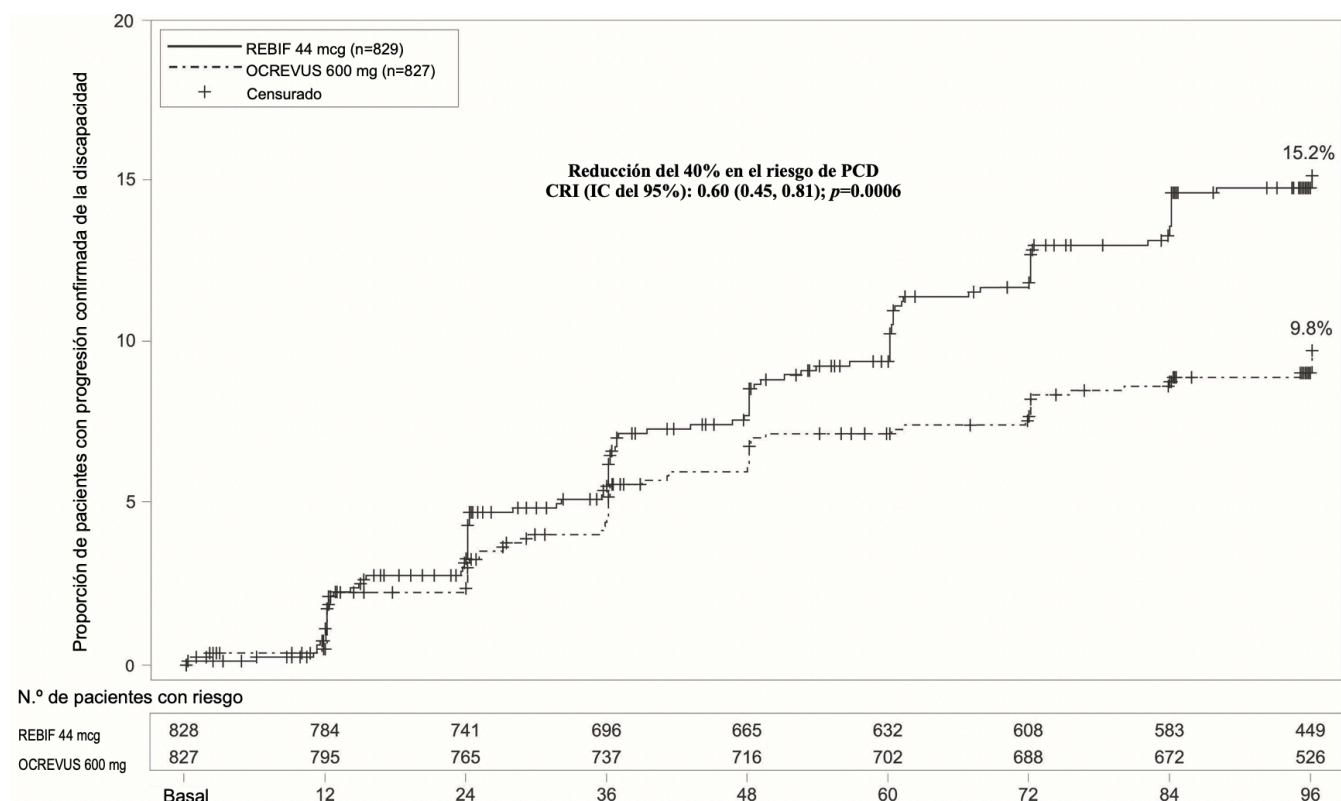
Tabla 4 Criterios de valoración clínicos y de RM clave en los pacientes con EMR de los estudios 1 y 2

| Criterios de valoración | Estudio 1 | | Estudio 2 | |
|--|--|---|--------------------------------------|---|
| | OCREVUS 600 mg cada 24 semanas | REBIF 44 mcg tres veces por semana | OCREVUS 600 mg cada 24 semanas | REBIF 44 mcg tres veces por semana |
| | N=410 | N=411 | N=417 | N=418 |
| Criterios de valoración clínicos | | | | |
| Tasa anualizada de recidivas (criterio principal de valoración) | 0.156 | 0.292 | 0.155 | 0.290 |
| Reducción relativa | 46% (p<0.0001) | | 47% (p<0.0001) | |
| Proporción sin recidiva | 83% | 71% | 82% | 72% |
| Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas ¹ | 9.8% para OCREVUS frente al 15.2% para REBIF | | | |
| Reducción del riesgo (análisis combinado ²) | 40%; p=0.0006 | | | |
| Criterios de valoración de RM | | | | |
| Cantidad media de lesiones realizadas con Gd en T1 según la RM | 0.016 | 0.286 | 0.021 | 0.416 |
| Reducción relativa | 94% (p<0.0001) | | 95% (p<0.0001) | |
| Cantidad media de lesiones hiperintensas nuevas o en crecimiento en T2 según la RM | 0.323 | 1.413 | 0.325 | 1.904 |
| Reducción relativa | 77% (p<0.0001) | | 83% (p<0.0001) | |

¹ Definida como un incremento de 1.0 punto o más respecto de la puntuación basal según la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) para los pacientes con una puntuación basal de 5.5 o inferior, o un incremento de 0.5 o superior cuando la puntuación basal es mayor de 5.5; cálculos de Kaplan-Meier en la semana 96.

² Datos combinados de manera prospectiva a partir del estudio 1 y del estudio 2.

Figura 1 Gráfico de Kaplan-Meier* sobre el tiempo hasta la aparición de la progresión confirmada de la discapacidad, sostenida durante, al menos, 12 semanas, cuyo evento inicial de agravamiento neurológico tuvo lugar durante el período de tratamiento doble ciego en los estudios 1 y 2 combinados en pacientes con EMR (población combinada del análisis por intención de tratar)



*Análisis combinado preespecificado de los estudios 1 y 2

En los análisis exploratorios por subgrupo del estudio 1 y del estudio 2, el efecto de OCREVUS en la tasa de recidiva anualizada y la progresión de la discapacidad fue similar entre los pacientes de sexo masculino y de sexo femenino.

14.2 Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP)

El estudio 3 fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en pacientes con EMPP. Se aleatorizó a los pacientes en una proporción 2:1 para recibir 600 mg de OCREVUS o para recibir el placebo, que se administraron en forma de dos infusiones intravenosas de 300 mg, separadas por un intervalo de 2 semanas, cada 24 semanas, durante, al menos, 120 semanas. Los criterios de selección exigían una puntuación EDSS basal de 3 a 6.5 y una puntuación de 2 o mayor para el sistema funcional piramidal de la EDSS debido a hallazgos en las extremidades inferiores. Se efectuaron evaluaciones neurológicas cada 12 semanas. Se obtuvo una RM al inicio y en las semanas 24, 48 y 120.

En el estudio 3, el criterio principal de valoración fue el tiempo hasta la aparición de la progresión de la discapacidad atribuible a la EM y cuya presencia se confirmara en la siguiente evaluación neurológica, al menos, 12 semanas más tarde. La progresión de la discapacidad ocurría cuando la puntuación EDSS aumentaba 1 punto o más respecto de la puntuación EDSS basal en caso de que la puntuación EDSS basal fuera de 5.5 puntos o inferior, o cuando aumentaba 0.5 puntos o más en caso de que la puntuación EDSS basal fuera superior a 5.5 puntos. En el estudio 3, la progresión confirmada de la discapacidad también se consideraba que habría ocurrido si los pacientes que habían presentado la aparición de una progresión de la discapacidad suspendían su participación en el estudio antes de la siguiente evaluación. Otros criterios de valoración incluyeron la prueba cronometrada de la marcha de 25 pies y el cambio porcentual en el volumen de las lesiones hiperintensas en T2.

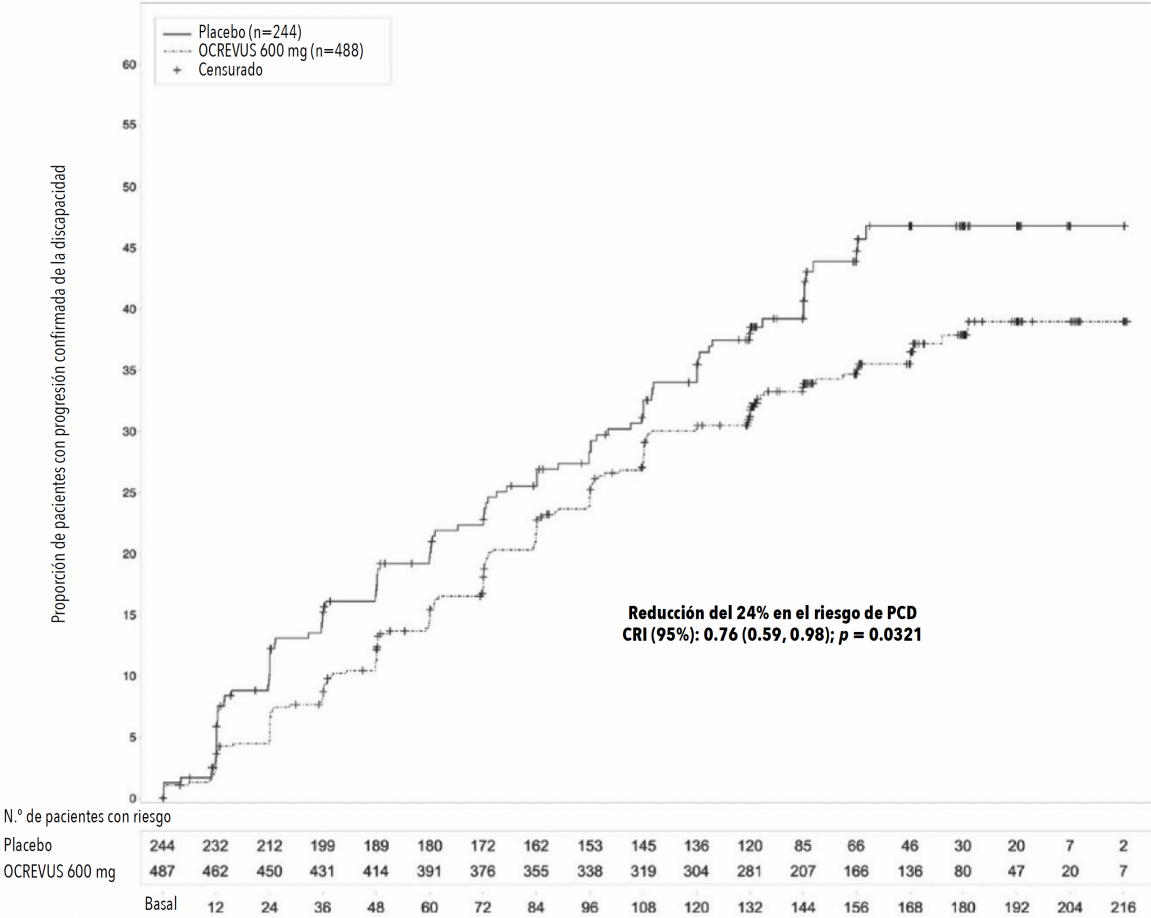
En el estudio 3, se aleatorizaron 488 pacientes para recibir OCREVUS y 244 para recibir el placebo; el 21% de los pacientes tratados con OCREVUS y el 34% de los pacientes tratados con el placebo no completaron el ensayo. Las características demográficas y de la enfermedad basales estuvieron equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. En la situación basal, la media etaria de los pacientes era de 45; el 49% era de sexo femenino. La media del tiempo desde la aparición de los síntomas era de 6.7 años, la puntuación EDSS media era de 4.7, y el 26% tenía una o más lesiones realzadas con Gd en T1 en la situación basal; el 88% de los pacientes no había recibido tratamiento previo sin corticoesteroides para la EM. El tiempo hasta la aparición de la progresión de la discapacidad confirmada 12 semanas luego de la aparición fue significativamente más prolongado para los pacientes tratados con OCREVUS que para los pacientes tratados con el placebo (ver la figura 2). Los resultados del estudio 3 se presentan en la tabla 5 y la figura 2.

Tabla 5 Criterios de valoración clínicos y de RM clave en los pacientes con EMPP del estudio 3

| Criterios de valoración | Estudio 3 | |
|--|---|----------------------------------|
| | OCREVUS 600 mg (dos infusiones de 300 mg, separadas por dos semanas, cada 24 semanas) N=488 | Placebo N=244 |
| Criterios de valoración clínicos | | |
| Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas ¹ | 32.9% | 39.3% |
| Reducción del riesgo | 24%; p=0.0321 | |
| Criterios de valoración de RM | | |
| Cambio medio en el volumen de las lesiones en T2, desde la situación basal hasta la semana 120 (cm³) | -0.39 | 0.79 |
| | p<0.0001 | |

¹ Definida como un incremento de 1.0 punto o más respecto de la puntuación EDSS basal para los pacientes con una puntuación basal de 5.5 o inferior, o un incremento de 0.5 o superior cuando la puntuación basal es mayor de 5.5

Figura 2 Gráfico de Kaplan-Meier sobre el tiempo hasta la aparición de la progresión confirmada de la discapacidad, sostenida durante, al menos, 12 semanas, cuyo evento inicial de agravamiento neurológico tuvo lugar durante el período de tratamiento doble ciego en el estudio 3*



*Todos los pacientes incluidos en este análisis tuvieron un mínimo de 120 semanas de seguimiento. El análisis primario se basa en todos los eventos de progresión de la discapacidad acumulados, que incluyen 21 casos sin puntuación EDSS de confirmación al cabo de 12 semanas.

En la población global del estudio 3, la proporción de pacientes con un empeoramiento del 20% confirmado al cabo de 12 semanas en la prueba cronometrada de la marcha de 25 pies fue del 49% en los pacientes tratados con OCREVUS, en comparación con un 59% en los pacientes tratados con el placebo (25% de reducción en el riesgo).

En los análisis exploratorios por subgrupo del estudio 3, la proporción de pacientes de sexo femenino con progresión de la discapacidad confirmada 12 semanas luego de la aparición fue similar entre los pacientes tratados con OCREVUS y los pacientes tratados con el placebo (aproximadamente un 36% en cada grupo). En los pacientes de sexo masculino, la proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada 12 semanas luego de la aparición fue aproximadamente del 30% en los pacientes tratados con OCREVUS y del 43% en los pacientes tratados con el placebo. Los criterios de valoración clínicos y de RM que, en términos generales, favorecieron numéricamente a OCREVUS en la población global y mostraron tendencias similares en los pacientes tanto de sexo masculino como de sexo femenino, incluyeron la tasa anualizada de recidivas, el cambio en el volumen de las lesiones en T2 y la cantidad de lesiones nuevas o en crecimiento en T2.

14.3 Estudio sobre la seguridad de infusiones de 2 horas de duración

En el estudio 4 (NCT03085810) se evaluó la seguridad de la infusión de 2 horas de OCREVUS. Este fue un subestudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado, con grupos paralelos realizado en pacientes con esclerosis múltiple recidivante-remitente que no habían recibido otro tratamiento sin corticoesteroides

para la EM y no tuvieron una reacción grave a alguna infusión previa de OCREVUS. La primera dosis de OCREVUS se administró en forma de dos infusiones de 300 mg (600 mg en total) separadas por un intervalo de 14 días. Después de la inscripción en el subestudio, se aleatorizó a los pacientes en una proporción 1:1 para recibir infusiones durante 3.5 horas o 2 horas aproximadamente, después de la administración de la medicación previa correspondiente [ver *Posología y administración (2.2)*], cada 24 semanas. La aleatorización se estratificó según la región y la dosis que recibieron los pacientes en la primera aleatorización.

El criterio de valoración principal del subestudio fue la proporción de pacientes que tuvieron reacciones a la infusión en el plazo de 24 horas después de la primera infusión aleatorizada de OCREVUS. El análisis principal se realizó cuando se aleatorizaron 580 pacientes, momento en el que 469/579 (81%) de los pacientes tratados habían recibido una única infusión aleatorizada de OCREVUS. La proporción de pacientes que tuvo reacciones a la infusión en el plazo de 24 horas después de la primera infusión aleatorizada en este subestudio fue similar entre el grupo que recibió la infusión durante 2 horas y el que la recibió durante 3.5 horas (24.4% frente a 23.3%, respectivamente). En total, en todas las dosis aleatorizadas, el 27.1% de los pacientes del grupo de la infusión de 2 horas y el 25.0% de los pacientes del grupo de la infusión de 3.5 horas informaron reacciones leves o moderadas a la infusión; dos reacciones fueron intensas, cada una informada por un paciente de cada grupo de este subestudio (0.3%) [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*]. En este subestudio, no se informaron casos de reacciones a la infusión graves, potencialmente mortales o mortales.

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

OCREVUS (ocrelizumab) inyectable es una solución sin conservantes, estéril, transparente o ligeramente opalescente, de incolora a marrón claro, y acondicionada en una caja que contiene un solo vial monodosis de 300 mg/10 ml (30 mg/ml) (NDC 50242-150-01).

Los viales de OCREVUS deben conservarse entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F) dentro de la caja externa para protegerlos de la luz. No se deben congelar ni agitar.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Indique al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento).

Reacciones a la infusión

Informe a los pacientes acerca de los signos y síntomas de reacciones a la infusión, y que pueden presentarse reacciones a la infusión hasta 24 horas después de administrarla. Indique a los pacientes que se comuniquen inmediatamente con su proveedor de atención médica si surgen signos o síntomas de reacciones a la infusión [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Infección

Indique a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si surgen signos de infección durante el tratamiento o después de la última dosis [ver *Farmacología clínica (12.2)*]. Los signos incluyen fiebre, escalofríos, tos constante, disuria o signos de herpes, como llagas labiales, culebrillas o llagas genitales [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Indique a los pacientes que OCREVUS puede ocasionar una reactivación de la hepatitis B y que requerirán supervisión si se encuentran en riesgo [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Indique a los pacientes que durante el tratamiento con OCREVUS se han producido infecciones por herpes, incluso infecciones herpéticas graves con afectación del sistema nervioso central, la piel y los ojos. Indique a los pacientes que se comuniquen sin demora con su proveedor de atención médica en caso de presentar signos o síntomas de infecciones herpéticas, tales como: síntomas bucales o genitales; fiebre; erupción cutánea; dolor; picazón; disminución de la agudeza visual; enrojecimiento o dolor ocular; dolor de cabeza; rigidez del cuello o alteración del estado mental [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Vacunas

Indique a los pacientes que todas las vacunas necesarias elaboradas con microbios vivos o atenuadas deben aplicarse, al menos, 4 semanas antes y, siempre que sea posible, las vacunas inactivadas deben aplicarse, al menos, 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con OCREVUS. No se recomienda administrar vacunas atenuadas o con microbios vivos durante el tratamiento con OCREVUS y hasta que se recuperen los valores de linfocitos B [ver *Advertencias y precauciones* (5.2)].

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Informe al paciente que se han presentado casos de LMP en pacientes que recibieron OCREVUS. Informe al paciente que la LMP se caracteriza por una progresión de deficiencias, y suele provocar la muerte o una discapacidad grave al cabo de semanas o meses. Indique al paciente la importancia de comunicarse con su proveedor de atención médica si presenta cualquier síntoma indicador de LMP. Informe al paciente que los síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, su progresión se extiende de días a semanas, e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o falta de coordinación en las extremidades, alteraciones en la visión, y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que generan confusión y alteraciones de la personalidad [ver *Advertencias y precauciones* (5.3)].

Neoplasias malignas

Indique a los pacientes que, al administrar OCREVUS, existe la posibilidad de que aumente el riesgo de neoplasias malignas, incluido el cáncer de mama. Indique a los pacientes que deben seguir las pautas habituales para la detección del cáncer de mama [ver *Advertencias y precauciones* (5.5)].

Colitis inmunomediada

Indique a los pacientes que contacten de inmediato a su proveedor de atención médica si experimentan cualquier signo o síntoma de colitis, incluidos diarrea, dolor abdominal y sangre en las heces [ver *Advertencias y precauciones* (5.6)].

Lesión hepática

Informe a los pacientes que se han reportado casos de lesión hepática con terapias de reducción de células B anti-CD20, incluida OCREVUS. Indique a los pacientes tratados con OCREVUS que reporten de inmediato todo síntoma que pueda indicar lesión hepática, entre otros, fatiga, anorexia, náuseas, vómitos, molestia en la parte abdominal superior derecha, orina oscura o ictericia. Se debe efectuar una prueba de sangre antes de que los pacientes inicien la terapia y durante el tratamiento según la indicación clínica [ver *Advertencias y precauciones* (5.7)].

Anticoncepción

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben emplear un método anticonceptivo eficaz mientras estén en tratamiento con OCREVUS y durante los 6 meses posteriores a la última infusión de OCREVUS [ver *Farmacología clínica* (12.3)]. Indique a las pacientes que, si están embarazadas o planean quedar embarazadas mientras están bajo tratamiento con OCREVUS, deben informar a su proveedor de atención médica [ver *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

OCREVUS® [ocrelizumab]

Fabricado por:

Genentech, Inc.

Miembro del grupo Roche

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990

Licencia en los EE. UU. n.º 1048

OCREVUS es una marca comercial registrada de Genentech, Inc.

©2025 Genentech, Inc.

GUÍA DEL MEDICAMENTO

OCREVUS® (oak-rev-us)

(ocrelizumab)

inyectable,

para uso intravenoso

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de OCREVUS?

OCREVUS puede ocasionar efectos secundarios graves, entre los que se incluyen:

- **Reacciones a la infusión:** Las reacciones a la infusión son un efecto secundario frecuente de OCREVUS que puede ser grave y requerir hospitalización. Permanecerá bajo observación mientras le administran la infusión y durante, al menos, 1 hora después de cada infusión de OCREVUS para detectar signos y síntomas de una reacción a la infusión. Informe a su proveedor de atención médica o al personal de enfermería si presenta cualquiera de estos síntomas:

- | | | | |
|----------------------|---|------------------------------|----------------------------|
| ○ picazón en la piel | ○ dificultad para respirar | ○ náuseas | ○ falta de aire |
| ○ erupción cutánea | ○ irritación o dolor de garganta | ○ dolor de cabeza | ○ fatiga |
| ○ urticaria | ○ sensación de desmayo | ○ inflamación de la garganta | ○ ritmo cardíaco acelerado |
| ○ cansancio | ○ fiebre | ○ mareos | |
| ○ tos o sibilancia | ○ enrojecimiento del rostro (rubefacción) | | |

Estas reacciones a la infusión pueden surgir hasta 24 horas después de la infusión. Es importante que llame de inmediato a su proveedor de atención médica si presenta cualquiera de los signos o síntomas antes mencionados después de cada infusión.

Si presenta reacciones a la infusión, puede ser necesario que su proveedor de atención médica interrumpa o reduzca la velocidad de la infusión.

- **Infección:**

- Las infecciones son un efecto secundario frecuente. OCREVUS aumenta el riesgo de presentar infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones de las vías respiratorias inferiores, infecciones cutáneas e infecciones herpéticas. Se pueden producir infecciones graves con OCREVUS, que pueden ser potencialmente mortales o mortales. Informe a su proveedor de atención médica si presenta una infección o cualquiera de los siguientes signos de infección, incluidos fiebre, escalofríos, tos persistente o dolor al orinar. Los signos de una infección por herpes comprenden:

- | | | |
|-------------------|--------------------|-----------|
| • llagas labiales | • llagas genitales | • dolor |
| • culebrillas | • erupción cutánea | • picazón |

Los signos de una infección por herpes más grave comprenden:

- | | | |
|--------------------------------------|---|-------------|
| • alteraciones de la visión | • dolor de cabeza intenso o persistente | • confusión |
| • enrojecimiento o dolor de los ojos | • rigidez del cuello | |

Los signos de infección pueden surgir durante el tratamiento o después de haber recibido la última dosis de OCREVUS. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta una infección. Su proveedor de atención médica debe posponer el tratamiento con OCREVUS hasta que la infección se cure.

- **Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB):** Antes de comenzar el tratamiento con OCREVUS, su proveedor de atención médica le realizará análisis de sangre para detectar cualquier infección por el virus de la hepatitis B. Si alguna vez tuvo una infección por el virus de la hepatitis B, este virus podría volver a activarse durante o después del tratamiento con OCREVUS. Si el virus de la hepatitis B se vuelve nuevamente activo (lo que se denomina reactivación), puede ocasionar problemas hepáticos graves, incluso insuficiencia hepática o la muerte. Si usted está en riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B, su proveedor de atención médica le realizará controles durante el tratamiento con OCREVUS y después de detener la administración.
- **Debilitación del sistema inmunitario:** La administración de OCREVUS antes o después de otros medicamentos que debilitan el sistema inmunitario podría aumentar su riesgo de contraer infecciones.
- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):** La LMP es una infección cerebral poco común que generalmente provoca la muerte o una discapacidad grave y se ha informado en tratamientos con OCREVUS. Los síntomas de la LMP empeoran en un plazo de días o semanas. Es importante que llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene signos o síntomas neurológicos nuevos que hayan durado varios días o un empeoramiento, incluidos los problemas con:

- | | |
|------------------|--------------------------------------|
| ○ el pensamiento | ○ el equilibrio |
| ○ la vista | ○ debilidad en un lado del cuerpo |
| ○ la fuerza | ○ el uso de los brazos o las piernas |

- **Reducción en los niveles de inmunoglobulinas:** OCREVUS puede ocasionar la disminución de algunos tipos de anticuerpos. Su proveedor de atención médica le hará algunos análisis de sangre para controlar sus niveles de inmunoglobulinas en sangre.

Para obtener más información sobre los efectos secundarios, consulte “**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de OCREVUS?**”.

¿Qué es OCREVUS?

OCREVUS es un medicamento de venta con receta empleado para tratar:

- formas recidivantes de la esclerosis múltiple (EM), con la inclusión del síndrome clínico aislado, la enfermedad recidivante-remitente y la enfermedad secundaria progresiva activa en adultos.
- EM primaria progresiva en adultos.

No se ha establecido si OCREVUS es seguro y eficaz en niños.

¿Quiénes no deben recibir OCREVUS?

- **No** reciba OCREVUS si tiene una infección activa por el virus de la hepatitis B (VHB).
- **No** reciba OCREVUS si ha tenido una reacción alérgica potencialmente mortal a OCREVUS. Informe a su proveedor de atención médica si ha tenido anteriormente una reacción alérgica a OCREVUS o a cualquiera de sus ingredientes. Consulte “**¿Cuáles son los ingredientes de OCREVUS?**” para ver una lista completa de los ingredientes de OCREVUS.

Antes de recibir OCREVUS, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas las afecciones médicas que tenga, lo que incluye si usted:

- tiene o cree tener una infección. Lea “**¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de OCREVUS?**”.
- recibe, planea recibir o alguna vez ha recibido medicamentos que afectan el sistema inmunitario, u otros tratamientos contra la EM. Estos medicamentos podrían aumentar su riesgo de contraer una infección.
- alguna vez tuvo hepatitis B o es portador del virus de la hepatitis B.
- tiene antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal o colitis.
- tiene antecedentes de problemas hepáticos.
- se ha vacunado recientemente o tiene programada alguna vacuna.
 - **Todas las vacunas elaboradas con microbios vivos o atenuadas necesarias deben aplicarse, al menos, 4 semanas antes de comenzar el tratamiento con OCREVUS. No deben aplicarse** vacunas elaboradas con microbios vivos o atenuadas durante el tratamiento con OCREVUS y hasta que el proveedor de atención médica indique que el sistema inmunitario ya no se encuentra debilitado.
 - **Cuando sea posible, todas las vacunas inactivadas deben aplicarse, al menos, 2 semanas antes de comenzar el tratamiento con OCREVUS.** Si está interesado en recibir vacunas inactivadas, incluida la vacuna estacional de la gripe, durante el tratamiento con OCREVUS, es necesario consultar con su proveedor de atención médica.
 - Si tiene un bebé y recibió OCREVUS durante el embarazo, es importante que se lo informe al proveedor de atención médica del bebé para que pueda estipular cuándo debería vacunarlo.
- está embarazada, cree que podría estar embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si OCREVUS dañará al bebé en gestación. Se recomienda utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento con OCREVUS y durante los 6 meses posteriores a la última infusión de OCREVUS. Consulte a su proveedor de atención médica cuál es el método anticonceptivo adecuado para usted en este momento. Informe a su proveedor de atención médica si queda embarazada durante su tratamiento con OCREVUS.
- está amamantando o planea amamantar. No se ha determinado si OCREVUS pasa a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica acerca de la mejor manera de alimentar a su bebé si usted está en tratamiento con OCREVUS.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que utiliza, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbarios.

¿Cómo se me administrará OCREVUS?

- OCREVUS se administra a través de una aguja que se coloca en una vena (infusión intravenosa) del brazo.
- Antes del tratamiento con OCREVUS, su proveedor de atención médica le administrará un corticoesteroide y un antihistamínico para ayudar a reducir las reacciones a la infusión (para que sean menos frecuentes y menos intensas). También puede recibir otros medicamentos que ayudan a reducir las reacciones a la infusión. Consulte “**¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de OCREVUS?**”.
- Su primera dosis completa de OCREVUS se administrará en forma de 2 infusiones separadas por un intervalo de 2 semanas. Cada infusión durará alrededor de dos horas y media.
- Sus dosis posteriores de OCREVUS se administrarán mediante 1 sola infusión cada 6 meses. Estas infusiones durarán alrededor de dos a tres horas y media según la velocidad de infusión indicada por el proveedor de atención médica.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de OCREVUS?

OCREVUS puede ocasionar efectos secundarios graves, entre los que se incluyen:

- lea “¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de OCREVUS?”.
- **riesgo de cánceres (neoplasias malignas), incluido el cáncer de mama.** Siga las instrucciones de su proveedor de atención médica con respecto a las pautas habituales para la detección del cáncer de mama.
- **Inflamación de colon o colitis:** Informe a su proveedor de atención médica si tiene cualquier síntomas de colitis, como:
 - Diarrea (deposiciones líquidas) o movimientos intestinales más frecuentes que lo usual
 - Heces negras, alquitranadas, pegajosas o con sangre o moco
 - Dolor o sensibilidad severos en el área del estómago (abdomen)
- **Daño hepático:** OCREVUS puede causar daño hepático. Su proveedor de atención médica le realizará pruebas de sangre para controlar su hígado antes de iniciar OCREVUS y durante su tratamiento con OCREVUS si es necesario. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene síntomas de daño hepático, por ejemplo:
 - coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia)
 - náuseas
 - vómitos
 - oscurecimiento atípico de la orina
 - sensación de cansancio o debilidad

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de OCREVUS.

Llame a su médico para obtener asesoramiento profesional acerca de los efectos secundarios. Puede notificar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de OCREVUS.

En ocasiones, los medicamentos se recetan con fines distintos de los indicados en la guía del medicamento. Puede solicitar a su farmacéutico o proveedor de atención médica que le proporcionen la información sobre OCREVUS redactada para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de OCREVUS?

Principio activo: ocrelizumab.

Excipientes: ácido acético glacial, polisorbato 20, acetato de sodio trihidratado, trehalosa dihidratada.

Fabricado por: Genentech, Inc., Miembro del grupo Roche, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990

Licencia en los EE. UU. n.º 1048

Para obtener más información, visite www.OCREVUS.com o llame al 1-844-627-3887.

Esta guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Revisado: 8/2025