

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ocrevus 300 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 300 mg de ocrelizumab em 10 ml, numa concentração de 30 mg/ml. A concentração final do medicamento após diluição é aproximadamente 1,2 mg/ml.

Ocrelizumab é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-CD20, produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Solução transparente a ligeiramente opalescente, e incolor a castanho claro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ocrevus é indicado para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla por surtos (EMS) com doença ativa, definida clínica ou imagiologicamente (ver secção 5.1).

Ocrevus é indicado para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla progressiva primária (EMPP) inicial em termos de duração da doença e nível de incapacidade, e com características imagiológicas de atividade inflamatória (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Ocrevus deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento de patologias neurológicas e que tenham acesso a suporte médico apropriado para controlar reações graves tais como reações relacionadas com a perfusão (RRP) graves.

Pré-medicação para reações relacionadas com a perfusão

Antes de cada perfusão de Ocrevus tem de ser administrada a seguinte pré-medicação para reduzir a frequência e gravidade das RRP (ver Reações relacionadas com a perfusão na secção 4.4 para medidas adicionais de minimização de RRP):

- 100 mg de metilprednisolona intravenosa (ou um equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de cada perfusão de Ocrevus;
- antihistamínico aproximadamente 30-60 minutos antes de cada perfusão de Ocrevus;

Adicionalmente, também poderá ser considerada a pré-medicação com um antipirético (por exemplo, paracetamol), aproximadamente 30-60 minutos antes de cada perfusão de Ocrevus.

Posologia

Dose inicial

A dose inicial de 600 mg é administrada em duas perfusões intravenosas separadas; uma primeira perfusão de 300 mg, seguida de uma segunda perfusão de 300 mg, 2 semanas depois (Tabela 1).

Doses subsequentes

As doses subsequentes de Ocrevus são administradas numa única perfusão intravenosa de 600 mg a cada 6 meses (Tabela 1). A primeira dose subsequente de 600 mg deve ser administrada seis meses após a primeira perfusão da dose inicial. Deve ser mantido um intervalo mínimo de 5 meses entre cada dose de Ocrevus.

Ajustes na perfusão em caso de RRP

Em caso de RRP durante qualquer perfusão, ver os seguintes ajustes. Pode ser encontrada informação adicional sobre RRP na secção 4.4.

RRP potencialmente fatais

Se durante uma perfusão houver sinais de uma RRP incapacitante ou potencialmente fatal, tais como hipersensibilidade aguda ou síndrome de dificuldade respiratória aguda, a perfusão tem de ser interrompida imediatamente e o doente deve receber tratamento adequado. Ocrevus tem de ser permanentemente descontinuado nestes doentes (ver secção 4.3).

RRP graves

Se um doente desenvolver uma RRP grave (por exemplo, dispneia) ou uma combinação de rubor, febre e sensação de opressão orofaríngea, a perfusão deve ser interrompida imediatamente e o doente deve receber tratamento sintomático. A perfusão só deve ser recomeçada após todos os sintomas estarem resolvidos. No recomeço, a velocidade inicial de perfusão deve ser metade da velocidade da perfusão no momento do início da reação. Não é necessário ajuste de perfusão para novas perfusões subsequentes, a não ser que o doente desenvolva uma RRP.

RRP ligeiras a moderadas

Se um doente desenvolver uma RRP ligeira a moderada (por exemplo, cefaleia), a velocidade de perfusão deve ser reduzida para metade da velocidade no início do evento. Esta velocidade reduzida deve ser mantida durante, pelo menos, 30 minutos. Se tolerado, a velocidade de perfusão pode depois ser aumentada de acordo com a velocidade inicial de perfusão do doente. Não é necessário ajuste de perfusão para novas perfusões subsequentes, a não ser que o doente desenvolva uma RRP.

Alterações da dose durante o tratamento

Os exemplos acima de interrupção da dose e redução da velocidade de administração (para RRP ligeiras/ moderadas e graves) irão resultar numa alteração da velocidade de perfusão e aumentar a duração total da perfusão, mas não a dose total.

Não se recomenda reduções na dose de Ocrevus.

Doses atrasadas ou esquecidas

No caso de esquecimento de uma perfusão de Ocrevus, esta deve ser administrada logo que possível; não espere até à próxima dose planeada. Para Ocrevus, deve manter-se o intervalo de tratamento de 6 meses (com um mínimo de 5 meses) entre doses (ver Tabela 1).

Populações especiais

Adultos com mais de 55 anos de idade e idosos

Com base nos dados limitados disponíveis (ver secção 5.1 e secção 5.2), não é necessário ajuste posológico em doentes com mais de 55 anos de idade. Os doentes incluídos nos ensaios clínicos em curso continuam a receber a dose de 600 mg de ocrelizumab, a cada 6 meses, após terem atingido e ultrapassado os 55 anos de idade.

Compromisso renal

A segurança e a eficácia de Ocrevus em doentes com compromisso renal não foram formalmente estudadas. Nos ensaios clínicos foram incluídos doentes com compromisso renal ligeiro. Não existe experiência em doentes com compromisso renal moderado e grave. Ocrevus é um anticorpo monoclonal e é eliminado por catabolismo (ou seja, degradação em peptídeos e aminoácidos), pelo que não se espera que seja necessário uma alteração de dose para os doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

A segurança e a eficácia de Ocrevus em doentes com compromisso hepático não foram formalmente estudadas. Nos ensaios clínicos foram incluídos doentes com compromisso hepático ligeiro. Não existe experiência em doentes com compromisso hepático moderado e grave. Ocrevus é um anticorpo monoclonal e é eliminado por catabolismo (em vez do metabolismo hepático), pelo que não se espera que seja necessário uma alteração de dose para os doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Ocrevus em crianças e adolescentes entre os 0 e os 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Após diluição, Ocrevus é administrado por perfusão intravenosa através de um sistema de perfusão exclusivo. As perfusões de Ocrevus não devem ser administradas por bólus intravenoso.

Tabela 1: Dose e esquema posológico de Ocrevus

		Quantidade de Ocrevus a ser administrada	Instruções de perfusão
Dose inicial (600 mg) dividida em 2 perfusões	Perfusão 1	300 mg em 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar a perfusão a uma velocidade de 30 ml/hora durante 30 minutos • A velocidade pode ser aumentada em frações de 30 ml/hora a cada 30 minutos, até um máximo de 180 ml/hora • Cada perfusão deve ser administrada aproximadamente ao longo de 2,5 horas
	Perfusão 2 (2 semanas depois)	300 mg em 250 ml	
Doses subsequentes (600 mg) a cada 6 meses	Perfusão única	600 mg em 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar a perfusão a uma velocidade de 40 ml/hora durante 30 minutos • A velocidade pode ser aumentada em frações de 40 ml/hora a cada 30 minutos, até um máximo de 200 ml/hora • Cada perfusão deve ser administrada aproximadamente ao longo de 3,5 horas

As soluções de Ocrevus para perfusão intravenosa são preparadas por diluição do medicamento num saco de perfusão de cloreto de sódio a 0,9%, para uma concentração final de aproximadamente 1,2 mg/ml. Para instruções sobre a diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Os doentes devem ser monitorizados durante a perfusão e, pelo menos, durante uma hora após o fim da perfusão (ver secção 4.4).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

- Infecção ativa atual (ver secção 4.4)
- Doentes com compromisso imunitário grave (ver secção 4.4)
- Neoplasias malignas ativas conhecidas (ver secção 4.4)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registados.

Doentes com compromisso imunitário grave não podem ser tratados até à resolução da condição.

Reações relacionadas com a perfusão (RRP)

Ocrevus está associado a RRP, as quais podem estar relacionadas com a libertação de citocinas e/ ou outros mediadores químicos.

Os sintomas das RRP podem ocorrer durante qualquer perfusão, mas foram notificados com maior frequência durante a primeira perfusão. As RRP podem ocorrer nas 24 horas após a perfusão. Estas reações podem manifestar-se como prurido, erupção cutânea, urticária, eritema, irritação orofaríngea, dor orofaríngea, dispneia, edema da faringe ou da laringe, rubor, hipotensão, pirexia, fadiga, cefaleia, tonturas, náuseas e taquicardia (ver secção 4.8).

Antes da perfusão:

- Controlo de reações graves: devem estar disponíveis recursos adequados para o controlo de reações graves, tais como RRP graves, reações de hipersensibilidade e/ou reações anafiláticas.
- Hipotensão: pode ocorrer como sintoma de uma RRP durante as perfusões de Ocrevus. Por conseguinte, deve ponderar-se a suspensão de tratamentos antihipertensores nas 12 horas anteriores e ao longo de cada perfusão de Ocrevus. Não foram estudados doentes com história de insuficiência cardíaca congestiva (graus III e IV da *New York Heart Association*).
- Pré-medicação: os doentes têm de receber pré-medicação para reduzir a frequência e gravidade das RRP (ver secção 4.2.).

Durante a perfusão:

- Devem ser tomadas as seguintes medidas nos doentes que desenvolvam sintomas pulmonares graves, tais como broncospasmos ou exacerbações da asma:
 - a perfusão tem de ser interrompida imediata e permanentemente
 - tem de ser administrado tratamento sintomático
 - o doente tem de ser monitorizado até que os sintomas pulmonares estejam resolvidos, uma vez que a melhoria inicial dos sintomas clínicos pode ser seguida de deterioração
- Pode ser difícil distinguir hipersensibilidade de uma RRP, do ponto de vista clínico. Caso se suspeite de uma reação de hipersensibilidade durante a perfusão, esta tem de ser interrompida imediata e permanentemente (ver “ Reações de hipersensibilidade” em baixo).

Após a perfusão:

- Os doentes tratados com Ocrevus devem ser observados durante, pelo menos, 1 hora após a conclusão da perfusão relativamente a qualquer sintoma de RRP.
- Os médicos devem alertar os doentes para a possibilidade de ocorrerem RRP nas 24 horas após a perfusão.

Para orientações sobre a posologia em doentes que tenham desenvolvido sintomas de RRP, ver secção 4.2.

Reações de hipersensibilidade

Também poderá ocorrer uma reação de hipersensibilidade (reação alérgica aguda a um medicamento). As reações de hipersensibilidade agudas tipo I (mediadas por IgE) podem ser clinicamente indistinguíveis dos sintomas de RRP.

Durante qualquer perfusão pode surgir uma reação de hipersensibilidade, apesar de tipicamente não surgir durante a primeira perfusão. Para perfusões subsequentes, sintomas mais graves do que os anteriormente desenvolvidos ou novos sintomas graves deverão levar a considerar a possibilidade de reação de hipersensibilidade. Os doentes com hipersensibilidade conhecida a ocrelizumab, mediada por IgE, não podem receber tratamento com ocrelizumab (ver secção 4.3).

Infeção

Em doentes com uma infeção ativa, a administração de Ocrevus tem de ser adiada até que a infeção esteja resolvida.

Recomenda-se que seja avaliado o estado imunitário do doente antes do tratamento, dado que doentes com compromisso imunitário grave (por exemplo, com linfopenia, neutropenia, hipogamaglobulinemia) não devem ser tratados (ver secções 4.3 e 4.8).

A proporção global de doentes que desenvolveu uma infeção grave foi semelhante aos comparadores (ver secção 4.8). A frequência de infeções de grau 4 (potencialmente fatais) e grau 5 (fatais) foi baixa em todos os grupos de tratamento, mas na EMPP a frequência foi superior com Ocrevus comparativamente a placebo no caso de infeções potencialmente fatais (1,6% vs 0,4%) e fatais (0,6% vs 0%). Todas as infeções potencialmente fatais foram resolvidas sem a descontinuação de ocrelizumab.

Na EMPP, doentes com dificuldade na deglutição têm um risco mais elevado de pneumonia por aspiração. O tratamento com Ocrevus pode aumentar ainda mais o risco de pneumonia grave nestes doentes. Os médicos devem atuar rapidamente nos doentes que apresentem pneumonia.

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)

O risco de LMP não pode ser excluído uma vez que foram observados casos de infeções pelo vírus John Cunningham (JC) resultantes em LMP, em doentes tratados com anticorpos anti-CD20 e outras terapêuticas para a EM e associados a fatores de risco (por exemplo, população de doentes, polimedicação com imunossupressores). Os médicos devem estar atentos para a presença de sinais e sintomas precoces de LMP, os quais podem incluir qualquer novo início ou agravamento de sinais ou sintomas neurológicos, dado que estes podem mimetizar a EM.

Caso se suspeite de LMP, o tratamento com Ocrevus tem de ser suspenso. Deve ponderar-se uma avaliação que inclua ressonância magnética (RMN), preferencialmente com contraste (comparada com a RMN antes do tratamento), teste confirmatório de ácido desoxirribonucleico (ADN) do vírus John Cunningham (JC) no líquido cerebrospinal (LCE), e avaliações neurológicas repetidas. Caso se confirme LMP, o tratamento tem de ser descontinuado permanentemente.

Reativação da Hepatite B

Houve notificações de reativação do vírus da Hepatite B (VHB), em alguns casos resultando em hepatites fulminantes, insuficiência hepática e morte, em doentes tratados com outros anticorpos anti-CD20.

Seguindo as normas de orientação locais, deve ser realizada uma pesquisa do VHB em todos os doentes antes do início do tratamento com Ocrevus. Os doentes com VHB ativo (isto é, com infeção ativa confirmada por resultados positivos nos testes de AgHBs e anti-HB) não devem ser tratados com

Ocrevus. Os doentes com serologia positiva (isto é, negativos para os AgHBs e positivos para o anticorpo HB *core* (AcHBc+); portadores do VHB (positivos para o antigénio de superfície, AgHBs+) devem consultar um especialista em doenças hepáticas antes de iniciar o tratamento e devem ser monitorizados e controlados de acordo com os padrões médicos locais para prevenir a reativação da hepatite B.

Neoplasias malignas

Nos ensaios clínicos em doentes tratados com ocrelizumab foi observado um número aumentado de neoplasias malignas (incluindo cancro da mama), comparativamente aos grupos controlo. No entanto, a incidência estava dentro da taxa esperada para uma população com EM. Deve ser considerado o benefício-risco individual nos doentes com fatores de risco conhecidos para neoplasias malignas e nos doentes que estejam a ser ativamente monitorizados quanto à recorrência de doença maligna. Doentes com uma neoplasia maligna ativa conhecida não devem ser tratados com Ocrevus (ver secção 4.3). Os doentes devem seguir as normas de orientação locais para o rastreio do cancro da mama. Consultar a secção 4.2 para populações não estudadas.

No período de controlo dos ensaios clínicos, a incidência de cancros da pele não-melanoma foi baixa e não houve desequilíbrio entre os grupos de tratamento. Foi observado um aumento na incidência entre os 3 e os 4 anos de tratamento devido a carcinoma basocelular, o qual não foi observado nos anos subsequentes. A incidência mantém-se dentro da taxa esperada para uma população com EM.

Tratamento de doentes com compromisso imunitário grave

Doentes com compromisso imunitário grave não podem ser tratados até que a situação esteja resolvida (ver secção 4.3).

Noutras doenças autoimunes, a utilização concomitante de Ocrevus com medicamentos imunossupressores (por exemplo, corticosteroides crónicos, fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) biológicos e não-biológicos, micofenolato de mofetil, ciclofosfamida, azatioprina) resultou num aumento das infeções graves, incluindo infeções oportunistas. As infeções incluíram, entre outras, pneumonia atípica e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia de varicela, tuberculose e histoplasmose. Em casos raros, algumas destas infeções foram fatais. Uma análise exploratória identificou os seguintes fatores associados ao risco de infeções graves: doses mais elevadas de Ocrevus do que as recomendadas para a EM, outras comorbilidades e utilização crónica de imunossupressores/ corticosteroides.

Não se recomenda a utilização concomitante de outros imunossupressores com Ocrevus, à exceção dos corticosteroides para o tratamento sintomático dos surtos. Há limitações no conhecimento sobre se a utilização concomitante de esteroides no tratamento sintomático dos surtos está associada a um risco aumentado de infeções na prática clínica. Nos estudos principais com ocrelizumab na EM a administração de corticosteroides para o tratamento de surtos não foi associada a um risco aumentado de infeções graves.

Quando se inicia Ocrevus após uma terapêutica imunossupressora ou quando se inicia uma terapêutica imunossupressora após Ocrevus, deve ser tida em consideração a possibilidade de sobreposição dos efeitos farmacodinâmicos (ver secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas). Recomenda-se precaução ao prescrever Ocrevus, tendo em consideração a farmacodinâmica de outras terapêuticas modificadoras da doença para a EM.

Vacinação

Não foi estudada a segurança da imunização com vacinas vivas ou vivas-atenuadas, após o tratamento com Ocrevus, e não é recomendada a vacinação com vacinas vivas ou vivas-atenuadas durante o tratamento e até que ocorra repleção dos linfócitos B (em ensaios clínicos, o tempo médio para a repleção foi de 72 semanas). Ver secção 5.1.

Não existem dados disponíveis acerca dos efeitos da vacinação em doentes a receberem Ocrevus. Os médicos deverão rever o estado de imunização dos doentes que sejam considerados para o tratamento com Ocrevus. Os doentes que necessitem de vacinação devem completar a sua imunização, pelo menos, 6 semanas antes de iniciarem o tratamento com Ocrevus.

Ver secção 4.5 para mais informações sobre vacinação.

Exposição a ocrelizumab no útero e vacinação de crianças pequenas com vacinas vivas ou vivas-atenuadas

Devido à potencial depleção de linfócitos B em crianças pequenas de mães expostas a Ocrevus durante a gravidez, deve ser feita monitorização de depleção dos linfócitos B nas crianças pequenas e a vacinação com vacinas vivas ou vivas-atenuadas deve ser adiada até que a contagem de linfócitos B das crianças pequenas tenha recuperado. A segurança e o momento para a vacinação devem ser discutidos com o médico da criança pequena (ver secção 4.6).

Sódio

Este medicamento contém menos de 1mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos formais de interação, uma vez que não são esperadas interações medicamentosas através das enzimas do citocromo P450, outras enzimas de metabolização ou transportadores.

Vacinação

Não foi estudada a segurança da imunização com vacinas virais vivas ou vivas-atenuadas após o tratamento com Ocrevus.

Não existem dados disponíveis acerca dos efeitos da vacinação em doentes a receber Ocrevus. Ver secção 4.4.

Após o tratamento com Ocrevus ao longo de 2 anos, a proporção de doentes com títulos de anticorpos positivos contra *S. pneumoniae*, papeira, rubéola e varicela foi, no geral, semelhante às proporções no início.

Imunossuppressores

Não se recomenda a utilização concomitante de outros imunossuppressores com Ocrevus, à exceção dos corticosteroides para o tratamento sintomático dos surtos.

Ver secção 4.4 “Tratamento de doentes com compromisso imunitário grave” para informação sobre a utilização de imunossuppressores antes, durante ou após o tratamento com Ocrevus.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos enquanto recebem Ocrevus e durante 12 meses após a última perfusão de Ocrevus (ver em baixo e secção 5.1 e 5.2).

Gravidez

Ocrevus é um anticorpo monoclonal humanizado de um subtipo da imunoglobulina G1 e é conhecido que as imunoglobulinas atravessam a barreira placentária.

A quantidade de dados sobre a utilização de Ocrevus em mulheres grávidas é limitada. Não foram recolhidos dados relativos à contagem de linfócitos B em crianças pequenas expostas a ocrelizumab e a potencial duração da depleção de linfócitos B em crianças pequenas é desconhecida (ver secção 4.4).

Foi reportada depleção transitória periférica de linfócitos B e linfopenia em recém-nascidos de mães expostas a outros anticorpos anti-CD20 durante a gravidez.

Os estudos em animais (toxicidade embriofetal) não indicam efeitos teratogénicos. Foi detetada depleção de linfócitos B no útero. Foi observada toxicidade reprodutiva em estudos de desenvolvimento pré- e pós-natal (ver secção 5.3).

Ocrevus deve ser evitado durante a gravidez, exceto se os potenciais benefícios para a mãe ultrapassarem os eventuais riscos para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se ocrelizumab/ metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/ toxicológicos em animais disponíveis mostraram haver excreção de ocrelizumab no leite (para mais detalhes, ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/ crianças pequenas. As mulheres devem ser aconselhadas a descontinuar a amamentação durante a terapêutica com Ocrevus.

Fertilidade

Dados pré-clínicos revelaram não existirem perigos relevantes para os humanos com base em estudos de fertilidade masculina e feminina em macacos cinomolgo.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Ocrevus sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são inexistentes ou desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas (RAMs) mais importantes e frequentemente notificadas foram as RRP e as infeções. Para mais detalhes ver secção 4.4 e secção 4.8 (subsecção “Descrição de reações adversas selecionadas”).

Lista tabular das reações adversas

O perfil de segurança global de Ocrevus na Esclerose Múltipla é baseado em dados de doentes de ensaios clínicos principais na EM (EMS e EMPP).

A Tabela 2 resume as RAMs associadas à utilização de Ocrevus que foram notificadas em 1311 doentes (3054 doentes-ano) durante os períodos de tratamento controlados dos ensaios clínicos na EM.

As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito raras ($< 1/10.000$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de frequência dentro de cada uma das Classes de Sistemas de Órgãos.

Tabela 2 RAMs notificadas com Ocrevus (na EMS ou EMPP)

MedDRA Classes de Sistemas de Órgãos (CSO)	Muito frequentes	Frequentes
Infeções e infestações	Infeção das vias respiratórias superiores, nasofaringite, influenza	Sinusite, bronquite, herpes oral, gastroenterite, infeção das vias respiratórias, infeção viral, herpes zóster, conjuntivite, celulite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse, expetoração
Exames complementares de diagnóstico	Imunoglobulina M no sangue diminuída	Imunoglobulina G no sangue diminuída
Doenças do sangue e do sistema linfático		Neutropenia
Complicações de intervenção relacionadas com lesões e intoxicações	Reação relacionada com a perfusão ¹	

¹ Sintomas notificados como RRP nas 24 horas após a perfusão são descritos em baixo em “Reações relacionadas com a perfusão”.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações relacionadas com a perfusão

Nos ensaios para a EMS e EMPP, os sintomas associados a RRP incluíram, entre outros, prurido, erupção cutânea, urticária, eritema, rubor, hipotensão, pirexia, fadiga, cefaleia, tonturas, irritação orofaríngea, dor orofaríngea, dispneia, edema da faringe ou da laringe, náuseas, taquicardia. Nos ensaios controlados não houve RRP fatais.

Nos ensaios clínicos controlados com comparador ativo (EMS), as RRP foram as reações adversas mais frequentes nos doentes tratados com Ocrevus, com uma incidência global de 34,3% comparativamente a uma incidência de 9,9% no grupo de tratamento com interferão beta-1a (perfusão de placebo). A incidência das RRP foi superior durante a Dose 1, perfusão 1 (27,5%), e diminuiu ao longo do tempo para <10%, na Dose 4. A maioria das RRP nos dois grupos de tratamento foram ligeiras a moderadas. Dos doentes tratados com Ocrevus, 21,7% e 10,1% desenvolveram RRP ligeiras e moderadas, respetivamente, 2,4% desenvolveram RRP graves e 0,1% desenvolveram RRP potencialmente fatais. Ver secção 4.4.

No ensaio clínico controlado por placebo (EMPP), as RRP foram as reações adversas mais frequentes nos doentes tratados com Ocrevus, com uma incidência global de 40,1% comparativamente a uma incidência de 25,5% no grupo placebo. A incidência das RRP foi maior durante a Dose 1, perfusão 1

(27,4%), e diminuiu com as doses subsequentes para <10%, na Dose 4. Uma maior proporção de doentes em cada grupo desenvolveu RRP com a primeira perfusão de cada dose comparativamente à segunda perfusão dessa dose. A maioria das RRP foram ligeiras a moderadas. Dos doentes tratados com Ocrevus, 26,7% e 11,9% desenvolveram RRP ligeiras e moderadas, respetivamente, e 1,4% desenvolveram RRP graves. Não houve RRP potencialmente fatais. Ver secção 4.4.

Infeção

Nos estudos controlados com comparador ativo na EMS, ocorreram infeções em 58,5% dos doentes a receber Ocrevus vs 52,5% dos doentes a receber interferão beta-1a. As infeções graves ocorreram em 1,3% dos doentes a receber Ocrevus vs 2,9% dos doentes a receber interferão beta-1a. No estudo controlado por placebo na EMPP, ocorreram infeções em 72,2% dos doentes a receber Ocrevus vs 69,9% dos doentes a receber placebo. As infeções graves ocorreram em 6,2% dos doentes a receber Ocrevus vs 6,7% dos doentes a receber placebo. Na EMS foi observado um aumento na taxa de infeções graves entre o 2º e o 3º ano, mas não nos anos subsequentes. Na EMPP não foi observado qualquer aumento.

Infeções das vias respiratórias

A proporção de infeções das vias respiratórias foi superior nos doentes tratados com Ocrevus comparativamente ao interferão beta-1a e placebo.

Nos ensaios clínicos da EMS, 39,9% dos doentes tratados com Ocrevus e 33,2% dos doentes tratados com interferão beta-1a desenvolveram uma infeção das vias respiratórias superiores, e 7,5% dos doentes tratados com Ocrevus e 5,2% dos doentes tratados com interferão beta-1a desenvolveram uma infeção das vias respiratórias inferiores.

No ensaio clínico da EMPP, 48,8% dos doentes tratados com Ocrevus e 42,7% dos doentes que receberam placebo desenvolveram uma infeção das vias respiratórias superiores, e 9,9% dos doentes tratados com Ocrevus e 9,2% dos doentes que receberam placebo desenvolveram uma infeção das vias respiratórias inferiores.

As infeções das vias respiratórias que foram notificadas em doentes tratados com Ocrevus foram predominantemente ligeiras a moderadas (80-90%).

Herpes

Nos ensaios clínicos controlados com comparador ativo (EMS), as infeções herpéticas foram notificadas com mais frequência nos doentes tratados com Ocrevus do que nos doentes tratados com interferão beta-1a, incluindo herpes zoster (2,1% vs 1,0%), herpes simplex (0,7% vs 0,1%), herpes oral (3,0% vs 2,2%), herpes genital (0,1% vs 0%) e infeção pelo vírus do herpes (0,1% vs 0%). As infeções foram predominantemente ligeiras a moderadas quanto à gravidade, e os doentes recuperaram com tratamento através de terapêuticas padrão.

No ensaio clínico controlado por placebo (EMPP) foi observado uma maior proporção de doentes com herpes oral (2,7% vs 0,8%) no braço de tratamento com Ocrevus.

Anomalias laboratoriais

Imunoglobulinas

O tratamento com Ocrevus resultou numa diminuição dos níveis totais de imunoglobulinas ao longo do período de controlo dos estudos, principalmente resultante da redução de IgM. Poderá haver uma associação entre uma diminuição mantida nas IgG, IgM ou IgA, e infeções graves, no entanto, devido à exposição e número de doentes limitados, não se pode retirar conclusões definitivas.

Nos estudos controlados com comparador ativo (EMS), a proporção de doentes no braço de tratamento com Ocrevus que notificou no início IgG, IgA e IgM < ao limite inferior do normal (LIN) foi de 0,5%, 1,5% e 0,1%, respetivamente. Após o tratamento, a proporção de doentes tratados com Ocrevus que notificou IgG, IgA e IgM < LIN na semana 96 foi de 1,5%, 2,4% e 16,5%, respetivamente.

No estudo controlado por placebo (EMPP), a proporção de doentes no braço de tratamento com Ocrevus que notificou no início IgG, IgA e IgM < LIN foi de 0,0%, 0,2% e 0,2%, respetivamente. Após o tratamento, a proporção de doentes tratados com Ocrevus que notificou IgG, IgA e IgM < LIN na semana 120 foi de 1,1%, 0,5% e 15,5%, respetivamente.

Linfócitos

Na EMS, foi observada uma diminuição da contagem linfocitária < LIN em 20,7% dos doentes tratados com Ocrevus comparativamente a 32,6% dos doentes tratados com interferão beta-1a. Na EMPP foi observada uma diminuição da contagem linfocitária < LIN em 26,3% dos doentes tratados com Ocrevus comparativamente a 11,7% dos doentes tratados com placebo.

A gravidade na maioria destas diminuições notificadas nos doentes tratados com Ocrevus foi de Grau 1 (< LIN - 800 células/mm³) e de Grau 2 (entre 500 e 800 células/mm³). Aproximadamente 1% dos doentes no grupo de Ocrevus teve uma linfopenia de Grau 3 (entre 200 e 500 células/mm³). Não foi notificada linfopenia de Grau 4 (< 200 células/mm³) em nenhum dos doentes.

Nos doentes tratados com ocrelizumab foi observado um aumento na taxa de infeções graves coincidente com eventos confirmados de diminuição da contagem linfocitária total. O número de infeções graves foi demasiado baixo para se retirar conclusões definitivas.

Neutrófilos

No período de tratamento controlado com comparador ativo (EMS), foi observada uma diminuição nos neutrófilos < LIN em 14,7% dos doentes tratados com Ocrevus comparativamente a 40,9% dos doentes tratados com interferão beta-1a. No ensaio clínico controlado por placebo (EMPP), a proporção de doentes tratados com Ocrevus que apresentaram diminuição da contagem de neutrófilos foi superior (12,9%) à dos doentes tratados com placebo (10,0%); entre estes, uma percentagem superior de doentes (4,3%) no grupo de Ocrevus teve neutropenia de Grau 2 ou superior vs 1,3% no grupo placebo; aproximadamente 1% dos doentes no grupo de Ocrevus teve neutropenia de Grau 4 vs 0% no grupo placebo.

A maioria das diminuições de contagens de neutrófilos foi transitória (observada apenas uma vez para um dado doente tratado com Ocrevus) e de gravidade de Grau 1 (<1500 células/mm³) e Grau 2 (entre 1000 e 1500 células/mm³). Um doente com neutropenia de Grau 3 (entre 500 e 1000 células/mm³) e um doente com neutropenia de Grau 4 (<500 células/mm³) necessitaram de tratamento específico com um fator de estimulação de colónias de granulócitos e mantiveram o tratamento com ocrelizumab após a ocorrência.

Outros

Um doente que recebeu 2000 mg de Ocrevus morreu com síndrome de resposta inflamatória sistémica (SRIS) de etiologia desconhecida, após uma ressonância magnética (RMN) realizada 12 semanas após a última perfusão; poderá ter contribuído para a SRIS uma reação anafilática ao meio de contraste de gadolínio para a RMN.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A experiência em ensaios clínicos com doses superiores à dose intravenosa de Ocrevus aprovada é limitada. A dose mais elevada testada à data em doentes com EM é de 2000 mg, administrada em duas perfusões intravenosas de 1000 mg separadas por 2 semanas (estudo de fase II de determinação de dose na EMSR). As reações adversas medicamentosas foram consistentes com o perfil de segurança de Ocrevus nos estudos clínicos principais.

Consultar a secção 4.8 para informações sobre a síndrome de resposta inflamatória sistémica (SRIS) que ocorreu num doente tratado com Ocrevus 2000 mg.

Não existe um antídoto específico no caso de ocorrer uma sobredosagem; interromper a perfusão imediatamente e observar o doente relativamente a RRP (ver secção 4.4).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: grupo dos imunossuppressores seletivos, código ATC: L04AA36.

Mecanismo de ação

Ocrelizumab é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que se liga seletivamente a linfócitos B que expressam CD20.

O CD20 é um antigénio de superfície celular encontrado em linfócitos pré-B, linfócitos B maduros e de memória, mas não é expressado nem nas células estaminais linfoides nem nos plasmócitos.

O mecanismo exato através do qual ocrelizumab exerce o seu efeito terapêutico clínico na EM não é totalmente elucidado mas presume-se que envolva imunomodulação através da redução do número e da função de linfócitos B que expressam CD20. Após a ligação à superfície celular, ocrelizumab efetua uma depleção seletiva dos linfócitos B que expressam CD20 através de fagocitose celular dependente de anticorpo (ADCP), citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC), citotoxicidade dependente do complemento (CDC) e apoptose. A capacidade de reconstituição dos linfócitos B e a imunidade humoral pré-existente são preservadas. Além disso, a imunidade inata e o número total de linfócitos T não são afetados.

Efeitos farmacodinâmicos

Como efeito farmacológico esperado, o tratamento com Ocrevus leva à rápida depleção de linfócitos B CD19+ no sangue ao 14º dia após o tratamento (primeiro momento de avaliação). Este efeito foi mantido durante todo o período de tratamento. O CD19 é utilizado para a contagem de linfócitos B, uma vez que a presença de Ocrevus interfere com o teste de reconhecimento de CD20.

Nos estudos de fase III, entre cada dose de Ocrevus, até 5% dos doentes mostraram repleção de linfócitos B (> ao limite inferior do normal (LIN) ou valores iniciais) em, pelo menos, um dos pontos de medição. A extensão e duração da depleção dos linfócitos B foi consistente nos ensaios da EMPP e da EMS.

O período de seguimento mais prolongado após a última perfusão de Ocrevus (estudo de fase II WA21493, n=51) indica que o tempo médio de repleção dos linfócitos B (voltar aos valores iniciais/LIN, qualquer que ocorra primeiro) foi de 72 semanas (intervalo entre 27-175 semanas). 90% de todos os doentes tiveram repleção dos linfócitos B para o LIN ou valores iniciais em aproximadamente dois anos e meio após a última perfusão.

Eficácia e segurança clínicas

EM por surtos

A eficácia e segurança de Ocrevus foram avaliadas em dois ensaios clínicos aleatorizados, com desenho idêntico, em dupla ocultação, com dupla simulação, controlados com comparador ativo (WA21092 e WA21093), em doentes com EM por surtos (de acordo com os critérios de McDonald 2010) e evidência de atividade da doença (definida clínica ou imagiologicamente) nos últimos dois anos. O desenho do estudo e as características iniciais da população do estudo estão resumidas na Tabela 3.

As características iniciais e demográficas estavam bem equilibradas nos dois grupos de tratamento. Aos doentes a receberem Ocrevus (Grupo A), foram administrados 600 mg a cada 6 meses (Dose 1 em 2 perfusões intravenosas de 300 mg (2 x 300 mg), administradas com um intervalo de 2 semanas, e as doses subsequentes foram administradas numa única perfusão intravenosa de 600 mg). Aos doentes no Grupo B foi administrada uma injeção por via subcutânea de 44 µg de Interferão beta-1a (Rebif) 3 vezes por semana.

Tabela 3 Desenho do estudo, características demográficas e iniciais

	Estudo 1		Estudo 2	
Nome do estudo	WA21092 (OPERA I) (n=821)		WA21093 (OPERA II) (n=835)	
Desenho do estudo				
População do estudo	Doentes com EM por surtos			
História da doença no período de seleção	Pelo menos dois surtos durante os dois anos anteriores ou um surto durante o último ano; EDSS* entre 0 e 5,5, inclusive			
Duração do estudo	2 anos			
Grupos de tratamento	Grupo A: Ocrevus 600 mg Grupo B: interferão beta-1a 44 µg SC (IFN)			
Características iniciais	Ocrevus 600 mg (n=410)	IFN 44 µg (n=411)	Ocrevus 600 mg (n=417)	IFN 44 µg (n=418)
Idade média (anos)	37,1	36,9	37,2	37,4
Intervalo de idades (anos) na inclusão	18 - 56	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Distribuição por género (% masculino/% feminino)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Duração média/mediana da doença desde o diagnóstico (anos)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Doentes sem tratamento prévio com MMD (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Número médio de surtos no último ano	1,31	1,33	1,32	1,34
Proporção de doentes com lesões T1 captantes de gadolínio	42,5	38,1	39,0	41,4
EDSS* média	2,82	2,71	2,73	2,79

* Escala Expandida do Estado da Incapacidade

** Doentes que não tenham sido tratados com nenhum medicamento para a EM nos 2 anos anteriores à aleatorização.

Os principais resultados de eficácia clínicos e de RMN são apresentados na Tabela 4 e Figura 1.

Os resultados destes estudos mostram que Ocrevus suprimiu significativamente os surtos, a atividade subclínica da doença avaliada por RMN e a progressão da doença, comparativamente ao interferão beta-1a 44 µg subcutâneo.

Tabela 4 Principais endpoints clínicos e de RMN dos Estudos WA21092 e WA21093 (EMS)

Endpoints	Estudo 1: WA21092 (OPERA I)		Estudo 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrevus 600 mg (n=410)	IFN 44 µg (n=411)	Ocrevus 600 mg (n=417)	IFN 44 µg (n=418)
Endpoints clínicos				
Taxa anualizada de surtos (TAS) (endpoint primário) Redução Relativa	0,156	0,292	0,155	0,290
	46 % (p<0,0001)		47 % (p<0,0001)	
Proporção de doentes com Progressão da Incapacidade Confirmada (CDP) após 12 semanas ³ Redução de risco (Análise combinada ¹) Redução de risco (Estudos individuais ²)	9,8% Ocrevus vs 15,2% IFN 40% (p=0,0006) ⁷			
	43 % (p=0,0139) ⁷		37 % (p=0,0169) ⁷	
Proporção de doentes com Progressão da Incapacidade Confirmada (CDP) após 24 semanas ³ Redução de risco (Análise combinada ¹) Redução de risco (Estudos individuais ²)	7,6% Ocrevus vs 12,0% IFN 40% (p=0,0025) ⁷			
	43% (p=0,0278) ⁷		37% (p=0,0370) ⁷	
Proporção de doentes com Melhoria da Incapacidade Confirmada após, pelo menos, 12 semanas ⁴ Aumento Relativo (Análise combinada ¹) Aumento Relativo (Estudos individuais ²)	20,7% Ocrevus vs 15,6% IFN 33% (p=0,0194)			
	61% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
Proporção de doentes sem surtos nas 96 semanas ²	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
	(p<0,0001)		(p<0,0001)	
Proporção de doentes Sem Evidência de Atividade da Doença (NEDA) ⁵ Aumento relativo ²	48%	29%	48%	25%
	64% (p<0,0001)		89% (p<0,0001)	

Endpoints	Estudo 1: WA21092 (OPERA I)		Estudo 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrevus 600 mg (n=410)	IFN 44 µg (n=411)	Ocrevus 600 mg (n=417)	IFN 44 µg (n=418)
Endpoints de RMN				
Número médio de lesões T1 captantes de gadolínio, por RMN	0,016	0,286	0,021	0,416
Redução relativa	94% (p<0,0001)		95% (p<0,0001)	
Número médio de lesões T2 hiperintensas, novas e/ ou de volume aumentado, por exame de RMN	0,323	1,413	0,325	1,904
Redução relativa	77% (p<0,0001)		83% (p<0,0001)	
Porcentagem da alteração no volume cerebral desde a semana 24 à semana 96	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Redução relativa na perda de volume cerebral	22,8% (p=0,0042) ⁶		14,9% (p=0,0900)	

¹ Dados combinados prospetivamente a partir do Estudo 1 e 2

² Análise não confirmatória do valor de p; não integra a hierarquia de testes pré-especificados

³ Definida como um aumento de $\geq 1,0$ pontos a partir da pontuação inicial da Escala Expandida do Estado da Incapacidade (EDSS), para doentes com pontuação inicial igual ou inferior a 5,5, ou $\geq 0,5$ quando a pontuação inicial é $>5,5$, estimativa Kaplan-Meier na semana 96

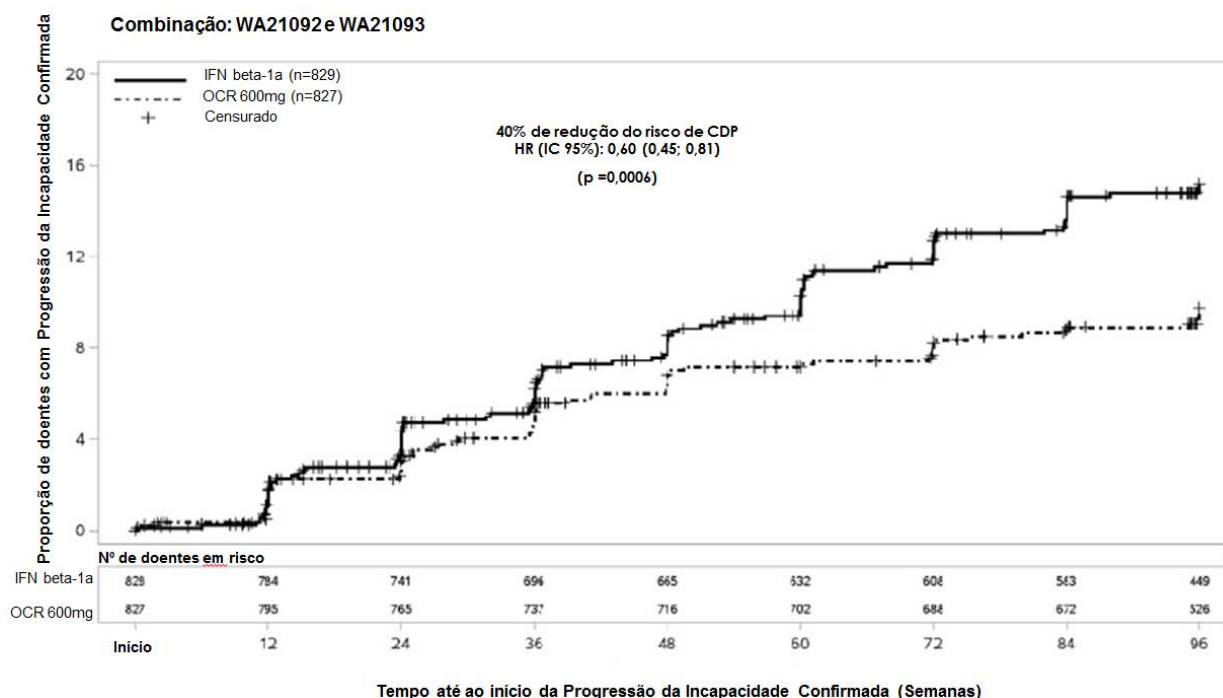
⁴ Definida como uma diminuição de $\geq 1,0$ pontos a partir da pontuação inicial da EDSS, para doentes com pontuação inicial da EDSS ≥ 2 e $\leq 5,5$, ou $\geq 0,5$ quando a pontuação inicial é $>5,5$. Não foram incluídos na análise os doentes com pontuação inicial < 2 .

⁵ NEDA definida como a ausência de surtos definidos no protocolo, de Progressão da Incapacidade Confirmada (CDP) após 12 semanas e de qualquer atividade na RMN (quer sejam lesões T1 captantes de gadolínio ou lesões T2 novas ou de volume aumentado) durante o período de 96 semanas. Resultados exploratórios baseados na população completa ITT.

⁶ Análise não confirmatória do valor de p; o procedimento de teste hierárquico foi interrompido antes de se atingir o endpoint.

⁷ Teste Log-rank

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier do tempo até ao início da Progressão da Incapacidade Confirmada mantida durante, pelo menos, 12 semanas, com o evento inicial de agravamento neurológico a ocorrer durante o período de tratamento de dupla ocultação (População WA21092 e WA21093 combinada ITT)*



* Análise combinada pré-especificada dos estudos WA21092 e WA21093

Os resultados da análise combinada pré-especificada do tempo até CDP mantida por, pelo menos, 12 semanas (40% de redução de risco para Ocrevus comparativamente ao interferão beta-1a, $p=0,0006$), foram altamente consistentes com os resultados mantidos por, pelo menos, 24 semanas (40% de redução de risco para Ocrevus comparativamente ao interferão beta-1a, $p=0,0025$).

Os estudos incluíram doentes com doença ativa, entre os quais doentes não tratados anteriormente e doentes anteriormente tratados com resposta inadequada, definida clínica ou imagiológicamente. Análises de populações de doentes com diferentes níveis iniciais de atividade da doença, incluindo doença ativa e muito ativa, demonstraram que a eficácia de Ocrevus na taxa anualizada de surtos (TAS) e na CDP após 12 semanas foi consistente com a população global.

EM progressiva primária

A eficácia e segurança de Ocrevus também foram avaliadas num ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, em doentes com EM progressiva primária (Estudo WA25046) que estavam num estadio inicial da doença de acordo com os principais critérios de inclusão, ou seja, idade entre os 18-55 anos, inclusive; EDSS entre 3,0 e 6,5 no período de seleção; duração da doença desde o início dos sintomas de EM inferior a 10 anos em doentes com EDSS $\leq 5,0$ no período de seleção, ou inferior a 15 anos em doentes com EDSS $> 5,0$ no período de seleção. Em relação à atividade da doença, as características de atividade inflamatória, mesmo na EM progressiva, podem traduzir-se imagiológicamente (ou seja, lesões T1 captantes de gadolínio e/ ou lesões T2 ativas [novas ou de volume aumentado]). A atividade inflamatória deve ser confirmada em todos os doentes utilizando dados da RMN. Não foram estudados doentes com idade superior a 55 anos. O desenho do estudo e as características iniciais da população do estudo são apresentadas na Tabela 5.

As características demográficas e iniciais estavam bem equilibradas nos dois grupos de tratamento. A RMN crânio-encefálica mostrou aspetos imagiológicos de atividade inflamatória traduzidos quer por lesões T1 captantes de gadolínio, quer por lesões T2.

Durante o estudo de Fase 3 na EMPP, os doentes receberam 600 mg de Ocrevus a cada 6 meses em duas perfusões de 300 mg, administradas com um intervalo de duas semanas, durante todo o período de tratamento. As perfusões de 600 mg na EMS e as perfusões de 2 x 300 mg na EMPP demonstraram perfis de farmacocinética/ farmacodinâmica consistentes. Os perfis de RRP por perfusão também foram semelhantes, independentemente da dose de 600 mg ter sido administrada numa única perfusão de 600 mg ou em duas perfusões de 300 mg separadas por duas semanas (ver secção 4.8 e 5.2), mas devido a um maior número total de perfusões com o regime de 2 x 300 mg, o número total de RRP foi superior. Consequentemente, após a Dose 1 recomenda-se que Ocrevus seja administrado numa única perfusão de 600 mg (ver secção 4.2) para reduzir o número total de perfusões (com exposição concomitante a profilaxia com metilprednisolona e antihistamínico) e de reações relacionadas com a perfusão.

Tabela 5 Desenho do estudo, características demográficas e iniciais para o estudo WA25046.

Nome do estudo	Estudo WA25046 ORATORIO (n=732)	
Desenho do estudo		
População do estudo	Doentes com EM progressiva primária	
Duração do estudo	Em função de eventos de progressão (<i>Mínimo de 120 semanas e 253 eventos de progressão da incapacidade confirmada</i>) (Tempo mediano de seguimento: Ocrevus 3,0 anos; Placebo 2,8 anos)	
História da doença no período de seleção	Idade dos 18-55 anos; EDSS de 3,0 a 6,5	
Grupos de tratamento	Grupo A: Ocrevus 600 mg Grupo B: Placebo, com aleatorização 2:1	
Características iniciais	Ocrevus 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Idade média (anos)	44,7	44,4
Intervalo de idades (anos) na inclusão	20 - 56	18 - 56
Distribuição por género (% masculino/% feminino)	51,4/48,6	49,2/50,8
Duração média/mediana desde o diagnóstico de EMPP (anos)	2,9/1,6	2,8/1,3
EDSS média	4,7	4,7

Os principais resultados de eficácia clínicos e de RMN são apresentados na Tabela 6 e Figura 2.

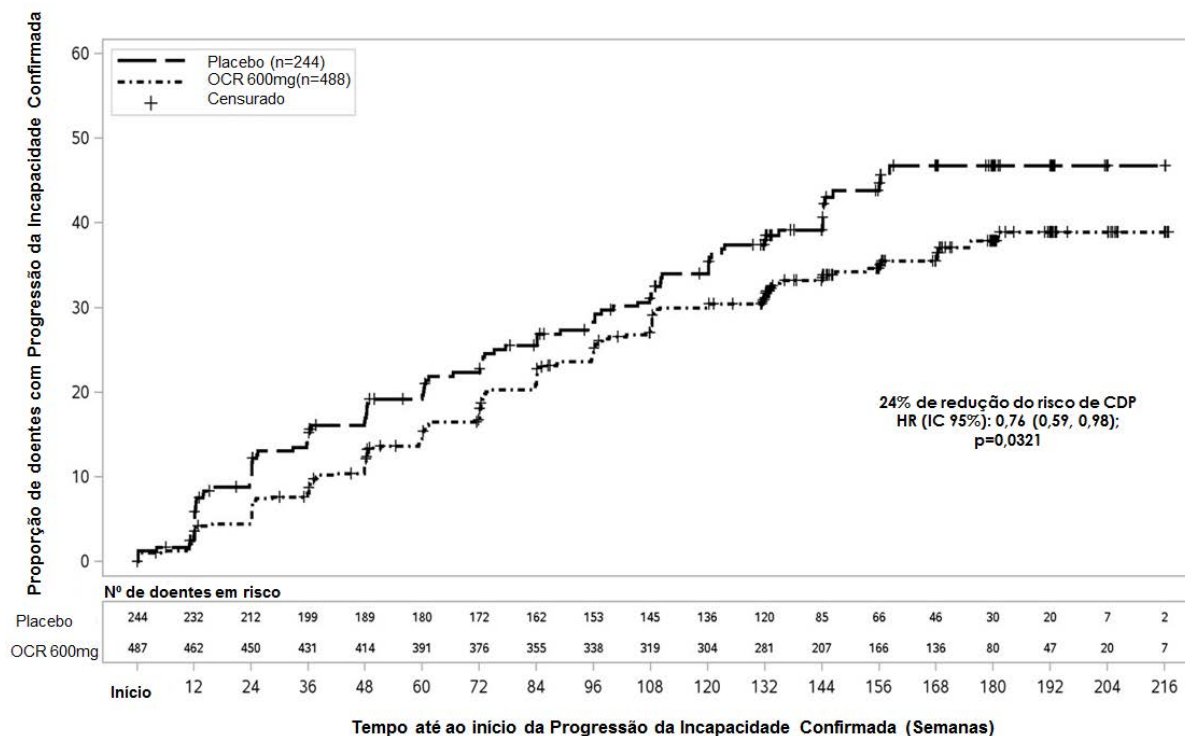
Os resultados deste estudo mostram que Ocrevus atrasa significativamente a progressão da doença e reduz a deterioração na velocidade de marcha comparativamente ao placebo.

Tabela 6 Principais endpoints clínicos e de RMN do Estudo WA25046 (EMPP)

Endpoints	Estudo 3	
	WA25046 (Oratorio)	
	Ocrevus 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Endpoints clínicos		
Endpoint primário de eficácia Proporção de doentes com Progressão da Incapacidade Confirmada (CDP) após 12 semanas ¹ (endpoint primário) Redução de risco	30,2%	34,0%
	24% (p=0,0321)	
Proporção de doentes com Progressão da Incapacidade Confirmada (CDP) após 24 semanas ¹ Redução de risco	28,3%	32,7%
	25% (p=0,0365)	
Percentagem da alteração na Marcha de 25 pés Cronometrada (T25FWT) desde o início até à semana 120 Redução relativa na taxa de progressão do tempo da marcha	38,9	55,1
	29,4% (p=0,0404)	
Endpoints de RMN		
Percentagem de alteração no volume de lesões T2 hiperintensas, desde o início até à semana 120	-3,4	7,4
	(p<0,0001)	
Percentagem da alteração no volume cerebral desde a semana 24 à semana 120 Redução relativa na taxa de perda de volume cerebral	-0,902	-1,093
	17,5% (p=0,0206)	

¹ Definida como um aumento $\geq 1,0$ pontos a partir da pontuação inicial EDSS, para doentes com pontuação inicial igual ou inferior a 5,5, ou $\geq 0,5$ quando a pontuação inicial é $>5,5$, estimativa Kaplan-Meier na semana 120.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier do tempo até ao início da Progressão da Incapacidade Confirmada mantida durante, pelo menos, 12 semanas, com o evento inicial de agravamento neurológico a ocorrer durante o período de tratamento de dupla ocultação (População WA25046 ITT)*



* Todos os doentes nesta análise tiveram um seguimento no mínimo de 120 semanas. A análise primária tem por base todos os eventos acumulados.

Uma análise de subgrupo não potenciada pré-especificada do endpoint primário sugere que doentes que são mais novos ou aqueles com lesões T1 captantes de gadolínio no início beneficiam mais do tratamento do que os doentes mais velhos ou sem lesões T1 captantes de gadolínio [≤ 45 anos de idade: HR 0,64 (0,45; 0,92), >45 anos de idade: HR 0,88 (0,62; 1,26); com lesões T1 captantes de gadolínio no início: HR 0,65 (0,40-1,06), sem lesões T1 captantes de gadolínio no início: HR 0,84 (0,62-1,13)].

Adicionalmente, análises *post-hoc* sugerem que doentes mais novos com lesões T1 captantes de gadolínio no início apresentam o melhor efeito terapêutico [≤ 45 anos de idade: HR 0,52 (0,27-1,00); ≤ 46 anos de idade (idade mediana no estudo WA25046): HR 0,48 (0,25-0,92); <51 anos de idade: HR 0,53 (0,31-0,89)].

Imunogenicidade

Os doentes em ensaios da EM (WA21092, WA21093 e WA25046) foram testados, em diversos momentos (no início e a cada 6 meses após o tratamento, durante todo o ensaio), quanto à presença de anticorpos antifármaco (AAF). Dos 1311 doentes tratados com Ocrevus, 12 (~1%) revelaram resultado positivo no teste a AAF decorrentes do tratamento, dos quais 2 doentes revelaram resultado positivo no teste a anticorpos neutralizantes. O impacto dos AAF decorrentes do tratamento na segurança e eficácia não pode ser avaliado dada a baixa incidência de AAF associada a Ocrevus.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Ocrevus em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da esclerose múltipla. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de ocrelizumab nos estudos de EM foi descrita através de um modelo de dois compartimentos com depuração dependente do tempo e com parâmetros farmacocinéticos típicos para um anticorpo monoclonal IgG1. Tal como esperado, a exposição global (AUC ao longo do intervalo de dose de 24 semanas) foi idêntica para 2 x 300 mg no estudo da EMPP e 1 x 600 mg no estudo da EMS, uma vez que foram administradas doses idênticas. A área sob a curva (AUC_τ) após a 4^a dose de 600 mg de ocrelizumab foi 3510 µg/ml•dia, e a concentração máxima (C_{max}) média foi 212 µg/ml na EMS (perfusão de 600 mg) e 141 µg/ml na EMPP (perfusões de 300 mg).

Absorção

Ocrevus é administrado por perfusão intravenosa. Não foram realizados estudos com outras vias de administração.

Distribuição

A estimativa populacional farmacocinética do volume de distribuição central foi de 2,78 l. O volume periférico e a depuração intercompartimental foram estimados em 2,68 l e 0,294 l/dia

Biotransformação

O metabolismo de Ocrevus não foi estudado diretamente, uma vez que os anticorpos são eliminados principalmente por catabolismo (ou seja, degradação em peptídeos e aminoácidos).

Eliminação

A depuração constante foi estimada em 0,17 l/dia e a depuração inicial dependente do tempo em 0,0489 l/dia, a qual diminui com uma semivida de 33 semanas. A semivida de eliminação terminal de ocrelizumab foi de 26 dias.

Farmacocinética em populações especiais

População pediátrica

Não se realizaram estudos para investigar a farmacocinética de ocrelizumab em crianças e adolescentes com idade < 18 anos.

Idosos

Não existem estudos de farmacocinética específicos de ocrelizumab em doentes com ≥55 anos devido a experiência clínica limitada (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Não foi realizado nenhum estudo farmacocinético formal. Nos ensaios clínicos foram incluídos doentes com compromisso renal ligeiro e não se observou alteração da farmacocinética de Ocrevus nestes doentes. Não existe informação disponível sobre a farmacocinética em doentes com compromisso renal moderado ou grave.

Compromisso hepático

Não foi realizado nenhum estudo farmacocinético formal. Nos ensaios clínicos foram incluídos doentes com compromisso hepático ligeiro e não se observou alteração da farmacocinética nestes doentes. Não existe informação disponível sobre a farmacocinética em doentes com compromisso hepático moderado ou grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos revelam não haver riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, e desenvolvimento embriofetal. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade nem estudos de mutagenicidade com ocrelizumab.

Num estudo de desenvolvimento pré e pós natal em macacas cinomolgo, a administração de ocrelizumab desde o dia 20 da gestação até aproximadamente 5 semanas após o parto foi associada a glomerulopatia, formação de folículos linfoides na medula óssea, inflamação renal linfoplasmocítica e diminuição da massa testicular na descendência. As doses maternas administradas neste estudo resultaram em concentrações séricas máximas (C_{máx}) médias que eram 4,5 e 21 vezes superiores às antecipadas no contexto clínico.

Foram registadas duas fatalidades, uma atribuída à fraqueza devido a nascimento prematuro acompanhada por infeção oportunista e outra devido a uma meningoencefalite infecciosa envolvendo o cerebelo do recém-nascido de uma fêmea materna com infeção ativa (mastite). O quadro de ambas as infeções neonatais poderá ter sido influenciado pela depleção de linfócitos B. Detetou-se que os recém-nascidos descendentes de animais maternos expostos a ocrelizumab apresentaram depleção das populações de linfócitos B durante o período pós-natal. Durante o período de amamentação, foram detetados níveis quantificáveis de ocrelizumab no leite (aproximadamente 0,2% dos níveis séricos mínimos no estado estacionário).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Acetato de sódio trihidratado
Ácido acético glacial
Trealose dihidratada
Polissorbato 20
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não foram observadas incompatibilidades entre Ocrevus e os sacos ou sistemas de administração intravenosos de cloreto de polivinilo (PVC) ou poliolefina (PO).

Não utilize diluentes além do indicado na secção 6.6 para diluir Ocrevus, uma vez que a sua utilização não foi testada.

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

18 meses

Solução diluída para perfusão intravenosa

Foi demonstrada estabilidade química e física durante 24 horas a 2-8°C e subsequentemente durante 8 horas à temperatura ambiente.

Do ponto de vista microbiológico, a perfusão preparada deve ser utilizada de imediato. Se não for utilizada imediatamente, o tempo e condições de armazenamento anteriores à utilização são da

responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas a 2-8°C e subsequentemente a 8 horas à temperatura ambiente, exceto se a diluição tiver ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Caso a perfusão intravenosa não possa ser completada no mesmo dia, a restante solução deve ser descartada.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

10 ml de concentrado num frasco para injetáveis de vidro. Embalagem de 1 ou 2 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções para diluição

Ocrevus deve ser preparado por um profissional de saúde utilizando uma técnica asséptica. Não agitar o frasco para injetáveis.

O medicamento destina-se a uma utilização única.

Não utilize a solução se estiver descolorada ou se a solução contiver partículas estranhas (ver secção 3 para a descrição da solução).

O medicamento Ocrevus tem de ser diluído antes da administração. As soluções de Ocrevus para perfusão intravenosa são preparadas por diluição do medicamento num saco de perfusão contendo solução isotónica de cloreto de sódio 0,9% (300 mg/250 ml ou 600 mg/500 ml), para uma concentração final do fármaco de aproximadamente 1,2 mg/ml.

A solução diluída para perfusão tem de ser administrada utilizando um sistema de perfusão com filtro em linha de 0,2 ou 0,22 micrómetros.

Antes do início da perfusão intravenosa, o conteúdo do saco de perfusão tem de estar à temperatura ambiente para evitar uma reação à perfusão devido à administração da solução a baixas temperaturas.

Eliminação

Eliminação de medicamentos não utilizados ou fora do prazo de validade

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

<{DD de mês de AAAA}>

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
Estados Unidos

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Whylen
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

· **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

· **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ocrevus 300 mg concentrado para solução para perfusão
Ocrelizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis contém 300 mg de ocrelizumab em 10 ml (30 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Acetato de sódio trihidratado
Ácido acético glacial
Trealose dihidratada
Polissorbato 20
Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
300 mg/10 ml
1 frasco para injetáveis
2 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Para uso intravenoso após diluição
Não agitar o frasco para injetáveis

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1231/001 – embalagem com 1 frasco para injetáveis

EU/1/17/1231/002 – embalagem com 2 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

<Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.>

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

<Não aplicável.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ocrevus 300 mg concentrado para solução para perfusão
Ocrelizumab

IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

300 mg/ 10 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Ocrevus 300 mg concentrado para solução para perfusão ocrelizumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ocrevus e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Ocrevus
3. Como é administrado Ocrevus
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Ocrevus
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ocrevus e para que é utilizado

O que é Ocrevus

Ocrevus contém a substância ativa “ocrelizumab”. É um tipo de proteína chamada “anticorpo monoclonal”. Os anticorpos atuam ligando-se a alvos específicos no seu corpo.

Para que é utilizado Ocrevus

Ocrevus é utilizado para tratar adultos com:

- Esclerose múltipla por surtos (EMS)
- Esclerose múltipla progressiva primária (EMPP) inicial

O que é a Esclerose Múltipla

A esclerose múltipla (EM) afeta o sistema nervoso central, sobretudo os nervos no cérebro e a medula espinhal. Na EM, o sistema imunitário (o sistema de defesa do corpo) não funciona corretamente e ataca uma camada protetora (chamada bainha de mielina) à volta das células nervosas e provoca inflamação. A degradação da bainha de mielina impede os nervos de funcionar de forma adequada.

Os sintomas da EM dependem da parte do sistema nervoso central que é afetada e podem incluir problemas a andar e de equilíbrio, fraqueza, dormência, visão dupla e turva, fraca coordenação e problemas com a bexiga.

- **Na EM por surtos** o doente tem ataques repetidos de sintomas (surtos). Os sintomas podem aparecer de repente em poucas horas, ou lentamente ao longo de vários dias. Os sintomas desaparecem ou melhoram entre surtos mas os danos podem acumular-se e levar a incapacidade permanente.
- **Na EM progressiva primária** os sintomas geralmente agravam-se de forma contínua, desde o início da doença.

Como atua Ocrevus

Ocrevus liga-se a linfócitos B específicos, que são um tipo de células brancas do sangue que fazem parte do sistema imunitário e que desempenham um papel na EM. Ocrevus identifica e elimina esses linfócitos B específicos. Isto reduz a inflamação e os ataques na bainha de mielina, reduz a probabilidade de ter um surto e atrasa a progressão da sua doença.

- **Na EM por surtos (EMS)**, Ocrevus ajuda a reduzir significativamente o número de ataques (surtos) e atrasa significativamente a progressão da doença. Ocrevus também aumenta significativamente a probabilidade de um doente não ter evidência de atividade da doença (lesões no cérebro, surtos e agravamento da incapacidade).
- **Na EM progressiva primária (EMPP)**, Ocrevus ajuda a atrasar a progressão da doença e a reduzir a deterioração na velocidade a caminhar.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Ocrevus

Não lhe pode ser administrado Ocrevus:

- se tem alergia ao ocrelizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se atualmente tem uma infeção
- se lhe foi dito que tem problemas graves no seu sistema imunitário
- se tem cancro

Se tiver dúvidas fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Ocrevus.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Ocrevus se alguma das situações seguintes se aplicar a si. O seu médico poderá decidir adiar o seu tratamento com Ocrevus, ou decidir que não pode receber Ocrevus se:

- tem uma **infeção**. O seu médico irá aguardar até que a infeção esteja resolvida antes de lhe dar Ocrevus.
- alguma vez teve **hepatite B** ou é um portador do vírus da hepatite B. Isto porque medicamentos como Ocrevus podem fazer com que o vírus da hepatite B volte a ficar ativo. Antes do tratamento com Ocrevus, o seu médico irá verificar o seu risco de infeção pelo vírus da hepatite B. Doentes que tenham tido hepatite B ou que sejam portadores do vírus da hepatite B irão fazer uma análise ao sangue e vão ser vigiados por um médico para detetar sinais de hepatite B.
- tem **cancro** ou já teve cancro. O seu médico poderá decidir adiar o seu tratamento com Ocrevus.

Efeito no sistema imunitário:

- **Doenças que afetam o seu sistema imunitário:** se tiver outra doença que afeta o sistema imunitário poderá não ser possível ser tratado com Ocrevus.
- **Medicamentos que afetam o seu sistema imunitário:** se alguma vez já tomou, está a tomar ou planeia tomar medicamentos que afetam o sistema imunitário – tais como quimioterapia, imunossuppressores ou outros medicamentos utilizados para tratar a EM. O seu médico poderá decidir adiar o seu tratamento com Ocrevus ou poderá pedir-lhe para parar estes medicamentos antes de iniciar o tratamento com Ocrevus. Ver “Outros medicamentos e Ocrevus” em baixo, para mais informações.

Reações relacionadas com a perfusão

- As reações relacionadas com a perfusão são o efeito secundário mais comum do tratamento com Ocrevus.

- **Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se tiver qualquer reação relacionada com a perfusão** (ver secção 4 para a lista das reações relacionadas com a perfusão). As reações relacionadas com a perfusão podem ocorrer durante a perfusão ou até 24 horas após a perfusão.
- Para reduzir o risco de uma reação relacionada com a perfusão, o médico irá dar-lhe outros medicamentos antes de cada perfusão com Ocrevus (ver secção 3) e será cuidadosamente vigiado durante a perfusão e, pelo menos, durante uma hora após a perfusão.

Infeções

- Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Ocrevus se pensa que tem uma infeção. O seu médico irá aguardar até que a infeção esteja resolvida antes de lhe dar Ocrevus.
- Poderá ter infeções mais facilmente com Ocrevus. Isto porque as células imunitárias às quais o Ocrevus se liga também ajudam a combater infeções.
- Antes de iniciar o tratamento com Ocrevus e antes das perfusões seguintes, o seu médico poderá pedir-lhe para fazer um exame ao sangue para avaliar o seu sistema imunitário porque podem ocorrer infeções mais frequentemente em caso de problemas graves com o seu sistema imunitário.
- Se for tratado com Ocrevus para esclerose múltipla progressiva primária e tiver dificuldades em engolir, Ocrevus pode aumentar o risco de pneumonia grave.
- **Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se tiver qualquer um destes sinais de infeção durante ou após o tratamento com Ocrevus:**
 - febre ou arrepios
 - tosse que não passa
 - herpes (tais como herpes no lábio, nos genitais ou zona).
- **Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se pensa que a sua EM está piorar ou se reparar em qualquer sintoma novo.** Isto deve-se ao facto de uma infeção no cérebro muito rara e potencialmente fatal, chamada “Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva” (LMP), que pode causar sintomas semelhantes aos da EM. A LMP pode ocorrer em doentes a tomar medicamentos semelhantes a Ocrevus, e outros medicamentos utilizados no tratamento da EM. **Informe o seu companheiro ou cuidador** sobre o seu tratamento com Ocrevus. Eles poderão reparar em sintomas de LMP dos quais não se apercebe e que o seu médico poderá ter de investigar, tais como falhas de memória, dificuldade em pensar, dificuldade em andar, perda de visão, alterações na fala.

Vacinação

- Informe o seu médico se lhe administraram recentemente alguma vacina, ou poderão vir a administrar uma vacina em breve.
- Enquanto estiver a ser tratado com Ocrevus, não lhe devem ser administradas vacinas “vivas” ou “vivas-atenuadas” (por exemplo a BCG para a tuberculose ou vacinas contra a febre amarela). Não se sabe como é que Ocrevus irá afetar a sua resposta a outros tipos de vacinas.
- O seu médico irá verificar se necessita de alguma vacina antes de iniciar o tratamento Ocrevus. Qualquer vacina deve ser administrada, pelo menos, 6 semanas antes de começar o tratamento com Ocrevus.

Crianças e adolescentes

Ocrevus não se destina a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, isto porque ainda não foi estudado nestas idades.

Outros medicamentos e Ocrevus

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Em particular, informe o seu médico se:

- alguma vez tomou, está a tomar ou planeia tomar medicamentos que **afetam o sistema imunitário** – tais como quimioterapia, imunossuppressores ou outros medicamentos utilizados para tratar a EM. O efeito destes medicamentos com Ocrevus no sistema imunitário pode ser demasiado forte. O seu médico poderá decidir adiar o seu tratamento com Ocrevus ou poderá pedir-lhe para parar estes medicamentos antes de iniciar o tratamento com Ocrevus.
- está a tomar **medicamentos para a tensão arterial alta** uma vez que Ocrevus pode diminuir a tensão arterial. O seu médico poderá pedir-lhe para parar de tomar os seus medicamentos para a tensão arterial nas 12 horas antes de cada perfusão de Ocrevus.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou caso não tenha a certeza), fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Ocrevus.

Gravidez

- Informe o seu médico antes de lhe ser administrado Ocrevus se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, isto porque Ocrevus pode atravessar a placenta e afetar o seu bebé.
- Não utilize Ocrevus se está grávida a não ser que tenha discutido isto com o seu médico. O seu médico irá ponderar o benefício de utilizar Ocrevus face ao risco para o seu bebé.

Contraceção para mulheres

Se puder ficar grávida, tem de utilizar um método contraceptivo:

- durante o tratamento com Ocrevus
- durante 12 meses após a sua última perfusão de Ocrevus.

Amamentação

Não amamente enquanto estiver a ser tratada com Ocrevus. Isto porque Ocrevus pode passar para o leite humano.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se sabe se Ocrevus tem algum efeito na sua capacidade de conduzir veículos ou utilizar ferramentas ou máquinas. O seu médico dir-lhe-á se a sua EM pode afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar ferramentas e máquinas com segurança.

Ocrevus contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como é administrado Ocrevus

Ocrevus será administrado por um médico ou enfermeiro com experiência na utilização deste tratamento.

Será cuidadosamente vigiado enquanto estiver a receber este medicamento para o caso de ter quaisquer efeitos secundários. Ocrevus será sempre administrado através de um saco de soro, gota a gota (perfusão intravenosa).

Medicamentos que irá receber antes de lhe ser administrado Ocrevus

Antes de lhe ser administrado Ocrevus, irá receber outros medicamentos para prevenir ou reduzir possíveis efeitos secundários tais como reações relacionadas com a perfusão (ver secções 2 e 4 para informações sobre reações relacionadas com a perfusão).

Irá receber um corticosteroide e um antihistamínico antes de cada perfusão e também poderá receber medicamentos para reduzir a febre.

Como é administrado Ocrevus

- Ocrevus será administrado por um médico ou um enfermeiro. Será administrado por perfusão numa veia (perfusão intravenosa ou perfusão IV).
- Será cuidadosamente vigiado enquanto lhe estiver a ser administrado Ocrevus e, pelo menos, durante 1 hora após a perfusão ter sido administrada, para o caso de ter quaisquer efeitos secundários tais como reações relacionadas com a perfusão. Caso tenha uma reação relacionada com a perfusão, e dependendo da gravidade (ver secções 2 e 4 para informações sobre reações relacionadas com a perfusão), a perfusão poderá ter de ser abrandada, interrompida temporariamente ou de forma definitiva.

Que quantidade e com que frequência ser-lhe-á administrado Ocrevus

Será administrada uma dose total de 600 mg de Ocrevus a cada 6 meses.

- A primeira dose de 600 mg de Ocrevus será administrada em 2 perfusões separadas (de 300 mg cada), com um intervalo de 2 semanas. Cada perfusão durará cerca de 2 horas e 30 minutos.
- As doses seguintes de 600 mg de Ocrevus serão administradas numa única perfusão. Cada perfusão durará cerca de 3 horas e 30 minutos.

Se falhar uma perfusão de Ocrevus

- Se falhar uma perfusão de Ocrevus, informe o seu médico para remarcá-la assim que possível. Não espere até à sua próxima perfusão planeada.
- Para ter todo o benefício de Ocrevus, é importante que cada perfusão lhe seja administrada no devido momento.

Se parar o tratamento com Ocrevus

- É importante que continue o seu tratamento durante o tempo que o seu médico, em conjunto consigo, decidir que seja benéfico para si.
- Alguns efeitos secundários podem estar relacionados com o baixo número de linfócitos B. Após parar o tratamento com Ocrevus, ainda poderá ter efeitos secundários até que os seus linfócitos B tenham regressado ao normal. Os seus linfócitos B do sangue vão aumentar gradualmente até aos níveis normais. Isto pode demorar entre 6 meses a dois anos e meio, ou até vários anos em casos raros.
- Antes de começar qualquer outro medicamento, informe o seu médico quando ocorreu a sua última perfusão de Ocrevus.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos secundários foram notificados com Ocrevus:

Reações relacionadas com a perfusão

- As reações relacionadas com a perfusão são o efeito secundário mais frequente do tratamento com Ocrevus (muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas). Na maioria dos casos estas reações são ligeiras, mas podem ocorrer algumas reações graves.
- **Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se tiver qualquer sinal ou sintoma de uma reação relacionada com a perfusão durante a perfusão ou até 24 horas após a perfusão.** Os sintomas podem incluir, entre outros:
 - comichão na pele
 - erupção na pele
 - urticária
 - vermelhidão da pele
 - irritação ou dor de garganta
 - falta de ar
 - inchaço da garganta
 - vermelhidão
 - tensão arterial baixa
 - febre
 - cansaço
 - dor de cabeça
 - tonturas
 - enjoos (náuseas)
 - batimentos cardíacos acelerados.
- Se tiver uma reação relacionada com a perfusão, ser-lhe-ão administrados medicamentos para tratá-la e a perfusão poderá ter de ser abrandada ou interrompida. Assim que a reação tenha passado, a perfusão pode continuar. Se a reação relacionada com a perfusão for potencialmente fatal, o seu médico irá interromper permanentemente o seu tratamento com Ocrevus.

Infeções

- Poderá ter infeções mais facilmente com Ocrevus. As seguintes infeções foram observadas em doentes tratados com Ocrevus na EM:
 - **Muito frequentes:** podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas
 - infeção das vias respiratórias superiores
 - gripe.
 - **Frequentes:** podem afetar até 1 em cada 10 pessoas
 - sinusite
 - bronquite (inflamação dos brônquios)
 - infeção por herpes (herpes labial ou zona)
 - infeção do estômago e intestino (gastroenterite)
 - infeção das vias respiratórias
 - infeção viral
 - infeção da pele (celulite)

Algumas delas podem ser graves.

- **Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se reparar em qualquer um destes sinais de infeção:**
 - febre ou arrepios
 - tosse que não passa
 - herpes (tais como herpes no lábio, nos genitais ou zona)

Outros efeitos secundários:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- diminuição de proteínas específicas no sangue (imunoglobulinas) que ajudam a proteger contra infeções

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- tosse
- acumulação de muco espesso no nariz, garganta ou peito
- quantidades reduzidas de um tipo de células brancas do sangue (neutropenia)

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ocrevus

Ocrevus vai ser conservado por um profissional de saúde no hospital ou numa clínica sob as seguintes condições:

- Este medicamento deve ser mantido fora da vista e do alcance das crianças.
- Este medicamento não pode ser utilizado após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após 'EXP'. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Ocrevus tem de ser diluído antes de lhe ser administrado. A diluição será realizada por um profissional de saúde. Recomenda-se que o medicamento seja utilizado imediatamente após diluição. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e condições de armazenamento anteriores à utilização são da responsabilidade do profissional de saúde e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas a 2°C-8°C e, subsequentemente, a 8 horas à temperatura ambiente.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ocrevus

- A substância ativa é o ocrelizumab. Cada frasco para injetáveis contém 300 mg de ocrelizumab em 10 ml, numa concentração de 30 mg/ml.
- Os outros componentes são o acetato de sódio trihidratado, ácido acético glacial, trealose dihidratada, polissorbato 20 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Ocrevus e conteúdo da embalagem

- Ocrevus é uma solução transparente a ligeiramente opalescente, e incolor a castanho claro.
- É fornecido num concentrado para solução para perfusão.
- Este medicamento está disponível em embalagens contendo 1 ou 2 frascos para injetáveis (frascos para injetáveis com 10 ml de concentrado). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Fabricante

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(see United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}>

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Para mais informações ler o RCM.

Posologia

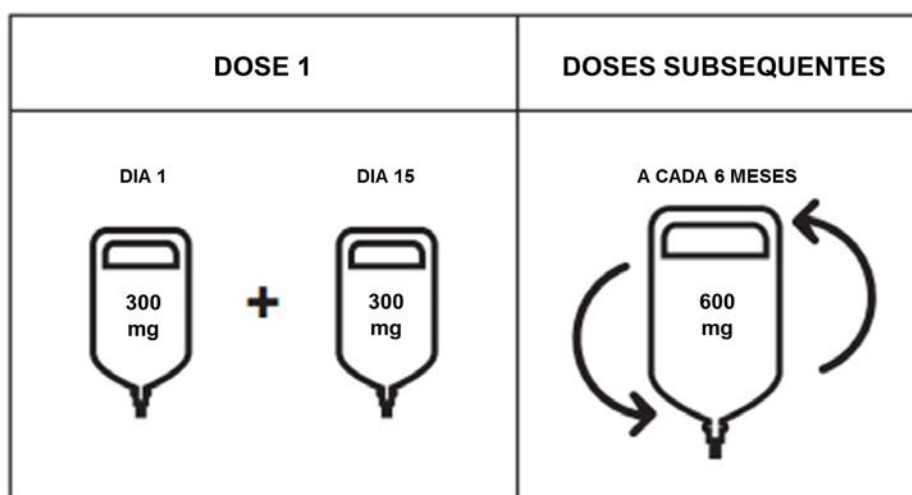
· Dose inicial

A dose inicial de 600 mg é administrada em duas perfusões intravenosas separadas; uma primeira perfusão de 300 mg, seguida de uma segunda perfusão de 300 mg, 2 semanas depois.

· Doses subsequentes

As doses subsequentes de Ocrevus são, a partir daqui, administradas numa única perfusão intravenosa de 600 mg a cada 6 meses (Tabela 1). A primeira dose subsequente de 600 mg deve ser administrada seis meses após a primeira perfusão da dose inicial. Deve ser mantido um intervalo mínimo de 5 meses entre cada dose de Ocrevus.

Figura 1: Dose e esquema posológico de Ocrevus



Controlo de RRP antes da perfusão

- O tratamento com Ocrevus deve ser iniciado e supervisionado por um profissional de saúde experiente, com acesso a suporte médico apropriado para controlar reações graves tais como reações relacionadas com a perfusão (RRP) graves, reações de hipersensibilidade e/ ou reações anafiláticas.
- Pré-medicação para RRP
Antes de cada perfusão de Ocrevus tem de ser administrada a seguinte pré-medicação para reduzir a frequência e gravidade das RRP:
 - 100 mg de metilprednisolona intravenosa (ou um equivalente), aproximadamente 30 minutos antes de cada perfusão de Ocrevus;
 - antihistamínico aproximadamente 30-60 minutos antes de cada perfusão de Ocrevus;Adicionalmente, também poderá ser considerada a pré-medicação com um antipirético (por exemplo, paracetamol), aproximadamente 30-60 minutos antes de cada perfusão de Ocrevus.
- Durante a perfusão de Ocrevus pode ocorrer hipotensão como sintoma de RRP. Por conseguinte, deve ponderar-se a suspensão de tratamentos antihipertensores nas 12 horas anteriores e ao longo de cada perfusão de Ocrevus. Não foram estudados doentes com história de insuficiência cardíaca congestiva (graus III e IV da *New York Heart Association*).

Instruções para diluição

- Ocrevus deve ser preparado por um profissional de saúde utilizando uma técnica asséptica. Não agitar o frasco para injetáveis.
- O medicamento destina-se apenas a uma utilização única.
- Ocrevus poderá conter partículas finas translúcidas e/ ou refletoras que se associam a um aumento de opalescência. Não utilize a solução se estiver descolorada ou se a solução contiver partículas estranhas.
- O medicamento Ocrevus tem de ser diluído antes da administração. As soluções de Ocrevus para perfusão intravenosa são preparadas por diluição do medicamento num saco de perfusão contendo solução isotónica de cloreto de sódio 0,9% (300 mg/250 ml ou 600 mg/500 ml), para uma concentração final do fármaco de aproximadamente 1,2 mg/ml.
- A solução diluída para perfusão tem de ser administrada utilizando um sistema de perfusão com filtro em linha de 0,2 ou 0,22 micrómetros.
- Antes do início da perfusão intravenosa, o conteúdo do saco de perfusão tem de estar à temperatura ambiente para evitar uma reação à perfusão devido à administração da solução a baixas temperaturas.

Modo de administração

- Após diluição, Ocrevus é administrado por perfusão intravenosa através de um sistema de perfusão exclusivo.
- As perfusões de Ocrevus não devem ser administradas por injeção intravenosa rápida ou bólus.

Tabela 1: Dose e esquema posológico de Ocrevus

		Quantidade de Ocrevus a ser administrada	Instruções de perfusão
Dose inicial (600 mg) dividida em 2 perfusões	Perfusão 1	300 mg em 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar a perfusão a uma velocidade de 30 ml/hora durante 30 minutos • A velocidade pode ser aumentada em frações de 30 ml/hora a cada 30 minutos, até um máximo de 180 ml/hora • Cada perfusão deve ser administrada aproximadamente ao longo de 2,5 hora
	Perfusão 2 (2 semanas depois)	300 mg em 250 ml	
Doses subsequentes (600 mg) a cada 6 meses	Perfusão única	600 mg em 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar a perfusão a uma velocidade de 40 ml/hora durante 30 minutos • A velocidade pode ser aumentada em frações de 40 ml/hora a cada 30 minutos, até um máximo de 200 ml/hora • Cada perfusão deve ser administrada aproximadamente ao longo de 3,5 hora

Controlo de RRP durante e após a perfusão

Os doentes devem ser monitorizados durante a perfusão e, pelo menos, durante uma hora após o fim da perfusão.

Durante a perfusão

- Ajustes na perfusão em caso de RRP

Em caso de RRP durante qualquer perfusão, ver os seguintes ajustes.

RRP potencialmente fatais

Se durante uma perfusão houver sinais de uma RRP incapacitante ou potencialmente fatal, tais como hipersensibilidade aguda ou síndrome de dificuldade respiratória aguda, a perfusão tem de ser interrompida imediatamente e o doente deve receber tratamento adequado. Ocrevus tem de ser permanentemente descontinuado nestes doentes (ver secção 4.3).

RRP graves

Se um doente desenvolver uma RRP grave (por exemplo, dispneia) ou uma combinação de rubor, febre e sensação de opressão orofaríngea, a perfusão deve ser interrompida imediatamente e o doente deve receber tratamento sintomático. A perfusão só deve ser recomeçada após todos os sintomas estarem resolvidos. No recomeço, a velocidade inicial de perfusão deve ser metade da velocidade da perfusão no momento do início da reação. Não é necessário ajuste de perfusão para novas perfusões subsequentes, a não ser que o doente desenvolva uma RRP.

RRP ligeiras a moderadas

Se um doente desenvolver uma RRP ligeira a moderada (por exemplo, cefaleia), a velocidade de perfusão tem de ser reduzida para metade da velocidade no início do acontecimento. Esta velocidade reduzida deve ser mantida durante, pelo menos, 30 minutos. Se tolerado, a velocidade de perfusão pode depois ser aumentada de acordo com a velocidade inicial de perfusão do doente. Não é necessário ajuste de perfusão para novas perfusões subsequentes, a não ser que o doente desenvolva uma RRP.

- Nos doentes que desenvolvam sintomas pulmonares graves, tais como broncospasmos ou exacerbações da asma, a perfusão tem de ser interrompida imediata e permanentemente. Após a administração de tratamento sintomático, o doente deve ser monitorizado até que os sintomas pulmonares estejam resolvidos uma vez que a melhoria inicial dos sintomas clínicos pode ser seguida de deterioração.
- Pode ser difícil distinguir hipersensibilidade de uma RRP, do ponto de vista clínico. Caso se suspeite de uma reação de hipersensibilidade durante a perfusão, esta tem de ser interrompida imediata e permanentemente.

Após a perfusão

- Os doentes tratados com Ocrevus devem ser observados durante, pelo menos, 1 hora após a conclusão da perfusão relativamente a qualquer sintoma de RRP.
- Os médicos devem alertar os doentes para a possibilidade de ocorrerem RRP nas 24 horas após a perfusão.

Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

18 meses

Solução diluída para perfusão intravenosa

- Foi demonstrada estabilidade química e física durante 24 horas a 2-8°C e subsequentemente durante 8 horas à temperatura ambiente.

- Do ponto de vista microbiológico, a perfusão preparada deve ser utilizada de imediato. Se não for utilizada imediatamente, o tempo e condições de armazenamento anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas a 2-8°C e subsequentemente a 8 horas à temperatura ambiente, exceto se a diluição tiver ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.
- Caso a perfusão intravenosa não possa ser completada no mesmo dia, a restante solução deve ser descartada.