

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **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 humanizado, produzido em células de Ovário de Hamster Chinês por tecnologia de DNA 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 com 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 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 ocrelizumab, tem de ser administrada a seguinte pré-medicação para reduzir a frequência e intensidade das RRP (ver 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;
- anti-histamínico aproximadamente 30-60 minutos antes de cada perfusão;

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

#### 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 (ver Tabela 1).

### *Doses subsequentes*

As doses subsequentes de ocrelizumab são administradas numa única perfusão intravenosa de 600 mg a cada 6 meses (ver 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 ocrelizumab.

### Ajustes na perfusão em caso de RRP

#### *RRP potencialmente fatais*

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

#### *RRP graves*

Se um doente desenvolver uma RRP grave (por exemplo, dispneia) ou uma combinação de afrontamento, 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 tolerada, 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 administração 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 recomendam reduções na dose.

### Doses atrasadas ou esquecidas

No caso de esquecimento de uma perfusão, esta deve ser administrada logo que possível; não espere até à próxima dose planeada. 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*

Com base nos dados limitados disponíveis (ver secções 5.1 e 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 ultrapassado os 55 anos de idade.

### *Compromisso renal*

A segurança e a eficácia de ocrelizumab 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. Ocrelizumab é um anticorpo monoclonal e é eliminado por catabolismo (ou seja, degradação em peptídeos e aminoácidos), pelo que não se espera que seja necessário um ajuste de dose para os doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

### *Compromisso hepático*

A segurança e a eficácia de ocrelizumab 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. Ocrelizumab é um anticorpo monoclonal e é eliminado por catabolismo (e não por metabolismo hepático), pelo que não se espera que seja necessário um ajuste de dose para os doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

### *População pediátrica*

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

### Modo de administração

Ocrevus 300 mg concentrado para solução para perfusão não se destina à administração subcutânea e deve ser administrado apenas por perfusão intravenosa.

É importante verificar os rótulos do medicamento para garantir que está a ser administrada ao doente a formulação correta (intravenosa ou subcutânea), conforme prescrita.

Os doentes podem iniciar o tratamento com ocrelizumab intravenoso ou subcutâneo.

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

Caso os doentes não tenham desenvolvido uma reação grave relacionada com a perfusão (RRP) com qualquer perfusão anterior de ocrelizumab, pode ser administrada uma perfusão mais curta (2 horas) nas doses subsequentes (ver Tabela 1, Opção 2).

**Tabela 1: Dose e esquema posológico**

		Quantidade de ocrelizumab a ser administrada	Instruções de perfusão
<b>Dose inicial (600 mg)</b> dividida em 2 perfusões	Perfusão 1	300 mg em 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar a perfusão a uma velocidade de 30 ml/hora durante 30 minutos</li> <li>• A velocidade pode ser aumentada em frações de 30 ml/hora a cada 30 minutos, até um máximo de 180 ml/hora</li> <li>• Cada perfusão deve ser administrada ao longo de aproximadamente 2,5 horas</li> </ul>
	Perfusão 2 (2 semanas depois)	300 mg em 250 ml	
<b>Doses subsequentes (600 mg)</b> perfusão única a cada 6 meses	Opção 1  Perfusão de, aproximadamente, 3,5 horas de duração	600 mg em 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar a perfusão a uma velocidade de 40 ml/hora durante 30 minutos</li> <li>• A velocidade pode ser aumentada em frações de 40 ml/hora a cada 30 minutos, até um máximo de 200 ml/hora</li> <li>• Cada perfusão deve ser administrada ao longo de aproximadamente 3,5 horas</li> </ul>
	OU		
	Opção 2  Perfusão de, aproximadamente, 2 horas de duração	600 mg em 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar a perfusão a uma velocidade de 100 ml/hora durante os primeiros 15 minutos</li> <li>• Aumentar a velocidade de perfusão para 200 ml/hora nos 15 minutos seguintes</li> <li>• Aumentar a velocidade de perfusão para 250 ml/hora nos 30 minutos seguintes</li> <li>• Aumentar a velocidade de perfusão para 300 ml/hora nos restantes 60 minutos</li> <li>• Cada perfusão deve ser administrada ao longo de aproximadamente 2 horas</li> </ul>

As soluções para perfusão intravenosa são preparadas por diluição do concentrado num saco de perfusão contendo 9 mg/ml (0,9%) de cloreto de sódio solução para perfusão, para uma concentração final de ocrelizumab 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.

#### Reações relacionadas com a perfusão (RRP)

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

#### *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

Como sintoma de uma RRP, pode ocorrer hipotensão durante as perfusões. Por conseguinte, deve ponderar-se a suspensão de tratamentos anti-hipertensores nas 12 horas anteriores e ao longo de cada perfusão. 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 severos, 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.

A hipersensibilidade pode ser clinicamente indistinguível de uma RRP, em termos de sintomas. 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 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 ajustes da perfusão em caso 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 administração pode surgir uma reação de hipersensibilidade, apesar de tipicamente não surgir durante a primeira administração. Para administrações subsequentes, sintomas mais severos do que os anteriormente desenvolvidos ou novos sintomas severos deverão levar a considerar a possibilidade de reação de hipersensibilidade. Os doentes com hipersensibilidade conhecida ao ocrelizumab ou a qualquer um dos excipientes, mediada por IgE, não podem ser tratados (ver secção 4.3).

### Infeção

Em doentes com uma infeção ativa, a administração de ocrelizumab 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 ocrelizumab 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 do ocrelizumab.

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

### *Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP)*

Muito raramente, foram observadas infeções pelo vírus John Cunningham (JCV) resultantes em LEMP em doentes tratados com anticorpos anti-CD20, incluindo ocrelizumab, e principalmente associados a fatores de risco (população de doentes, por exemplo, linfopenia, idade avançada, polimedicação com imunossuppressores).

Os médicos devem estar atentos à presença de sinais e sintomas precoces de LEMP, 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 LEMP, o tratamento com ocrelizumab 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 JCV no líquido cefalorraquidiano (LCR), e avaliações neurológicas repetidas. Caso se confirme LEMP, 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 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. 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 ocrelizumab (ver secção 4.3). 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 antígeno 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.

### *Neutropenia tardia*

Foram notificados casos de neutropenia de início tardio, pelo menos 4 semanas após a perfusão de ocrelizumab mais recente (ver secção 4.8). Embora alguns casos fossem de Grau 3 ou 4, a maioria dos casos foi de Grau 1 ou 2. É recomendada a contagem de neutrófilos no sangue em doentes com sinais e sintomas de infeção.

### Neoplasias malignas

No período de controlo dos ensaios clínicos principais em doentes tratados com ocrelizumab, foi observado um número aumentado de neoplasias malignas (incluindo cancro da mama), comparativamente aos grupos controlo. A incidência encontrava-se dentro da taxa esperada para uma população com EM. Após cerca de 10 anos de tratamento contínuo com ocrelizumab ao longo do período de controlo e da fase de Extensão Aberta (OLE) dos ensaios clínicos principais, a incidência de neoplasias malignas manteve-se dentro da taxa esperada para uma população com EM. Doentes com uma neoplasia maligna ativa conhecida não devem ser tratados com ocrelizumab (ver secção 4.3). 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. Os doentes devem seguir as normas de orientação locais para o rastreio do cancro da mama.



## 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 ocrelizumab com imunossuppressores (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 ocrelizumab do que as recomendadas para a EM, outras comorbilidades e utilização crónica de imunossuppressores/corticosteroides.

Não se recomenda a utilização concomitante de outros imunossuppressores com ocrelizumab, 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 ocrelizumab após uma terapêutica imunossupressora ou quando se inicia uma terapêutica imunossupressora após ocrelizumab, deve ser tida em consideração a possibilidade de sobreposição dos efeitos farmacodinâmicos (ver secção 5.1). Recomenda-se precaução ao prescrever ocrelizumab, 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 ocrelizumab 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 mediano para a repleção foi de 72 semanas (ver secção 5.1).

Num estudo aleatorizado aberto, os doentes com EMS foram capazes de produzir respostas humorais, embora diminuídas, às vacinas do toxoide tetânico, pneumocócica polissacárida de 23 valências com ou sem dose de reforço, do neoantígeno *keyhole limpet hemocyanin* e da gripe sazonal (ver secção 4.5 e 5.1).

Recomenda-se que os doentes tratados com ocrelizumab sejam vacinados com vacinas da gripe sazonal inativadas.

Os médicos deverão rever o estado de imunização dos doentes que sejam considerados para o tratamento com ocrelizumab. Os doentes que necessitem de vacinação devem completar a sua imunização, pelo menos, 6 semanas antes de iniciarem o tratamento.

*Exposição a ocrelizumab no útero e vacinação de recém-nascidos e lactentes com vacinas vivas ou vivas atenuadas*

Devido à potencial depleção de linfócitos B em lactentes de mães expostas a ocrelizumab durante a gravidez, recomenda-se que a vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas seja adiada até que os níveis dos linfócitos B tenham recuperado. Recomenda-se, por isso, a medição dos níveis dos linfócitos B CD19 positivos, antes da vacinação, em recém-nascidos e lactentes.

Com exceção das vacinas vivas ou vivas atenuadas, recomenda-se que todas as vacinações sigam o calendário nacional de imunização. Deve também considerar-se a medição dos títulos da resposta induzida pelas vacinas para verificar se os indivíduos produziram uma resposta imunitária protetora, uma vez que a eficácia da vacinação pode estar diminuída.

A segurança e o momento para a vacinação devem ser discutidos com o médico do lactente (ver secção 4.6).

#### Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol 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 de interação, uma vez que não são esperadas interações através das enzimas do citocromo P450, outras enzimas de metabolização ou transportadores.

#### Vacinação

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

Estão disponíveis dados sobre os efeitos das vacinas do toxoide tetânico, pneumocócica polissacárida de 23 valências, do neoantígeno *keyhole limpet hemocyanin* e da gripe sazonal em doentes a receber ocrelizumab (ver secção 4.4 e 5.1).

Após o tratamento 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.

#### Imunossupressores

Não se recomenda a utilização concomitante de outros tratamentos imunossupressores com ocrelizumab, à exceção dos corticosteroides para o tratamento sintomático dos surtos (ver secção 4.4).

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos enquanto recebem ocrelizumab e durante 4 meses após a última dose administrada de ocrelizumab.

#### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de ocrelizumab em mulheres grávidas é limitada. Ocrelizumab é uma imunoglobulina G (IgG). Sabe-se que a IgG atravessa a barreira placentária. Deve-se considerar adiar a vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas em recém-nascidos e lactentes nascidos de mães expostas a ocrelizumab na gravidez. Não foram recolhidos dados relativos à contagem de linfócitos B em recém-nascidos e lactentes expostos a ocrelizumab e a potencial duração da depleção de linfócitos B em recém-nascidos e lactentes é desconhecida (ver secção 4.4).

Foi reportada depleção transitória periférica de linfócitos B e linfopenia em lactentes de mães expostas a outros anticorpos anti-CD20 durante a gravidez. Foi também detetada depleção de linfócitos B *in utero* em estudos em animais.

Os estudos em animais (toxicidade embriofetal) não indicam efeitos teratogénicos. Foi observada toxicidade reprodutiva em estudos de desenvolvimento pré- e pós-natal (ver secção 5.3).

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

### Amamentação

Sabe-se que as IgG humanas são excretadas no leite materno nos primeiros dias após o nascimento (período de colostro), diminuindo para concentrações baixas logo depois.

No estudo prospectivo, multicêntrico e aberto MN42989 (SOPRANINO), 13 mulheres lactantes receberam ocrelizumab numa mediana de 2,0 meses após o parto (intervalo de 0,5-5,0 meses). Foram detetadas baixas concentrações de ocrelizumab no leite materno ao longo de 60 dias após a primeira perfusão da mãe após o parto (dose infantil relativa mediana de 0,27% [intervalo de 0,0-1,8%]), indicando uma transferência mínima de ocrelizumab para o leite materno. Aos 30 dias após a primeira perfusão da mãe depois do parto, o ocrelizumab foi indetetável em todas as amostras de soro disponíveis dos lactentes amamentados (n=9), e os níveis de células B dos lactentes estavam dentro do intervalo normal em todas as amostras de sangue disponíveis (n=10). Não se observaram efeitos de ocrelizumab na saúde, no crescimento e no desenvolvimento dos lactentes amamentados, ao longo de um período de seguimento de 44,6 semanas (intervalo de 8,6-62,7 semanas).

Embora não estejam disponíveis dados clínicos sobre lactentes potencialmente expostos ao ocrelizumab através do leite materno que receberam vacinas vivas ou vivas atenuadas, não são esperados riscos, devido aos níveis normais de células B e aos níveis séricos indetetáveis de ocrelizumab observados nesses lactentes.

Num outro estudo clínico prospectivo, também foram observadas baixas concentrações de ocrelizumab no leite materno (dose infantil relativa mediana de 0,1% [intervalo de 0,07-0,7%]) ao longo de 90 dias após a primeira perfusão da mãe depois do parto, em 29 mulheres lactantes a quem foi administrado ocrelizumab numa mediana de 4,3 meses (intervalo de 0,1-36 meses) após o parto. O seguimento de 21 lactentes amamentados durante, pelo menos, 2 semanas, mostra um crescimento e desenvolvimento normais até 1 ano.

O ocrelizumab pode ser utilizado durante a amamentação, com início alguns dias após o nascimento.

### 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 desprezáveis.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

No período de controlo dos ensaios clínicos principais, as reações adversas mais importantes e frequentemente notificadas foram as RRP (34,3%, 40,1 % na EMS e EMPP, respetivamente) e as infeções (58,5%, 72,2% na EMS e EMPP, respetivamente) (ver secção 4.4).

Um total de 2376 doentes foram incluídos no período de controlo dos ensaios clínicos principais; destes doentes, 1852 entraram na fase de OLE. Todos os doentes passaram para tratamento com ocrelizumab durante a fase de OLE. 1155 doentes concluíram a fase de OLE, resultando em cerca de 10 anos de tratamento contínuo com ocrelizumab (15 515 doentes-ano de exposição) no período de controlo e na fase de OLE. O perfil de segurança global observado durante o período de controlo e a fase de OLE mantém-se consistente com o observado durante o período de controlo.

### Lista tabelar das reações adversas

As reações adversas notificadas no período de controlo dos ensaios clínicos principais e derivadas de notificações espontâneas encontram-se apresentadas na Tabela 2 abaixo. As reações adversas estão listadas por classe de sistema de órgãos MedDRA e categorias de frequência. 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  $< 1/1.000$ ), muito raras ( $< 1/10.000$ ) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de frequência dentro de cada uma das Classes de Sistemas de Órgãos.

**Tabela 2 Reações adversas**

<b>MedDRA</b> <b>Classes de Sistemas de</b> <b>Órgãos (CSO)</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Desconhecida</b>
<b>Infeções e infestações</b>	Infeção das vias respiratórias superiores, nasofaringite, gripe	Sinusite, bronquite, herpes oral, gastroenterite, infeção das vias respiratórias, infeção viral, herpes zóster, conjuntivite, celulite	
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>		Neutropenia	Neutropenia de início tardio <sup>2</sup>
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>		Tosse, expetoração	
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Imunoglobulina M no sangue diminuída	Imunoglobulina G no sangue diminuída	
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>	Reações relacionadas com a perfusão <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> Ver Descrição de reações adversas selecionadas

<sup>2</sup> Observado no contexto após comercialização.

## 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, afrontamento, 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. Adicionalmente, no contexto após comercialização, os sintomas associados a RRP incluíram anafilaxia.

Nos ensaios clínicos controlados com comparador ativo (EMS), as RRP foram as reações adversas mais frequentes no grupo de tratamento com ocrelizumab, 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 ocrelizumab, 21,7% e 10,1% desenvolveram RRP ligeiras e moderadas, respetivamente. 2,4% desenvolveram RRP graves e 0,1% desenvolveram RRP potencialmente fatais.

No ensaio clínico controlado por placebo (EMPP), as RRP foram as reações adversas mais frequentes no grupo de tratamento com ocrelizumab, 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 ocrelizumab, 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.

Ao longo do período de controlo e da fase de OLE dos ensaios clínicos na EMS e na EMPP, os doentes receberam cerca de 20 doses de ocrelizumab. A incidência de RRP diminuiu para <4% na dose 4 da fase de OLE em doentes com EMS e para <5% na dose 5 da fase de OLE em doentes com EMPP. Nas doses subsequentes administradas durante a fase de OLE, a incidência de RRP manteve-se baixa. A maioria das RRP foram ligeiras durante a fase de OLE.

### *Perfusão mais curta, alternativa, de doses subsequentes*

Num estudo (MA30143, sub-estudo de perfusão mais curta) desenhado para caracterizar o perfil de segurança de perfusões mais curtas de ocrelizumab (2 horas) em doentes com esclerose múltipla surto-remissão, a incidência, intensidade e tipo de sintomas de RRP foram consistentes com os das perfusões administradas durante 3,5 horas (ver secção 5.1). O número global de intervenções necessárias foi baixo em ambos os grupos de perfusão, no entanto, foram necessárias mais intervenções para gerir RRP (diminuição da velocidade ou interrupções temporárias) no grupo de perfusão mais curta (2 horas), em comparação com o grupo de perfusão de 3,5 horas (8,7 vs 4,8, respetivamente).

### *Infeção*

Nos estudos controlados com comparador ativo na EMS, ocorreram infeções em 58,5% dos doentes a receber ocrelizumab vs 52,5% dos doentes a receber interferão beta-1a. As infeções graves ocorreram em 1,3% dos doentes a receber ocrelizumab 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 ocrelizumab vs 69,9% dos doentes a receber placebo. As infeções graves ocorreram em 6,2% dos doentes a receber ocrelizumab vs 6,7% dos doentes a receber placebo.

Todos os doentes passaram para tratamento com ocrelizumab durante a fase de OLE em ambos os estudos de EMS e EMPP. Ao longo da fase de OLE em doentes com EMS e EMPP, o risco global de infeções graves não aumentou em relação ao observado durante o período de controlo. Conforme observado durante o período de controlo, a taxa de infeções graves em doentes com EMPP manteve-se superior à observada em doentes com EMS.

Em conformidade com a análise anterior dos fatores de risco para infeções graves em doenças autoimunes que não a EM (ver secção 4.4), foi realizada uma análise multivariada dos fatores de risco para infeções graves nos cerca de 10 anos de dados de exposição cumulativa do período de controlo e da fase de OLE dos ensaios clínicos principais. Os fatores de risco para infeções graves em doentes com EMS incluem ter, pelo menos, 1 comorbilidade, surto clínico recente e Escala Expandida do Estado da Incapacidade (EDSS)  $\geq 6,0$ . Os fatores de risco para infeções graves em doentes com EMPP incluem um índice de massa corporal superior a 25 kg/m<sup>2</sup>, ter, pelo menos, 2 comorbilidades, EDSS  $\geq 6,0$  e IgM < ao limite inferior do normal (LIN). As comorbilidades incluíram, entre outras, doenças cardiovasculares, renais e do trato urinário, infeções anteriores e depressão.

### Infeções das vias respiratórias

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

Nos ensaios clínicos da EMS, 39,9% dos doentes tratados com ocrelizumab e 33,2% dos doentes tratados com interferão beta-1a desenvolveram uma infeção das vias respiratórias superiores, e 7,5% dos doentes tratados com ocrelizumab 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 ocrelizumab e 42,7% dos doentes que receberam placebo desenvolveram uma infeção das vias respiratórias superiores, e 9,9% dos doentes tratados com ocrelizumab 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 ocrelizumab 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 ocrelizumab 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%). Todas as infeções foram ligeiras a moderadas quanto à intensidade, com exceção de um acontecimento de grau 3, e os doentes recuperaram através de tratamento com terapêuticas padrão.

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

## *Anomalias laboratoriais*

### *Imunoglobulinas*

O tratamento com ocrelizumab resultou numa diminuição dos níveis totais de imunoglobulinas ao longo do período de controlo dos ensaios clínicos principais, principalmente resultante da redução de IgM.

Dados do período de controlo e da fase de OLE dos ensaios clínicos principais demonstraram uma associação entre a diminuição dos níveis de IgG (em menor grau da IgM ou IgA) e o aumento da taxa de infeções graves. 2,1% dos doentes com EMS tiveram uma infeção grave durante um período com  $IgG < LIN$  e 2,3% dos doentes com EMPP tiveram uma infeção grave durante um período com  $IgG < LIN$ . A diferença na taxa de infeções graves entre doentes com  $IgG < LIN$  e doentes com  $IgG \geq LIN$  não aumentou ao longo do tempo. O tipo, a gravidade, a latência, a duração e o desfecho das infeções graves observadas em alturas em que as imunoglobulinas se encontravam abaixo do LIN foram consistentes com as infeções graves globalmente observadas em doentes tratados com ocrelizumab durante o período de controlo e a fase de OLE. Ao longo dos 10 anos de tratamento contínuo com ocrelizumab, os níveis médios de IgG em doentes com EMS e EMPP mantiveram-se acima do LIN.

### *Linfócitos*

Na EMS, foi observada uma diminuição da contagem linfocitária  $< LIN$  em 20,7% dos doentes tratados com ocrelizumab 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 ocrelizumab comparativamente a 11,7% dos doentes tratados com placebo.

A intensidade da maioria destas diminuições notificadas nos doentes tratados com ocrelizumab foi de Grau 1 ( $< LIN - 800$  células/mm<sup>3</sup>) e de Grau 2 (entre 500 e 800 células/mm<sup>3</sup>). Aproximadamente 1% dos doentes no grupo de ocrelizumab teve uma linfopenia de Grau 3 (entre 200 e 500 células/mm<sup>3</sup>). Não foi notificada linfopenia de Grau 4 ( $< 200$  células/mm<sup>3</sup>) 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 retirarem 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 ocrelizumab comparativamente a 40,9% dos doentes tratados com interferão beta-1a. No ensaio clínico controlado por placebo (EMPP), a proporção de doentes tratados com ocrelizumab 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 ocrelizumab teve neutropenia de Grau 2 ou superior vs 1,3% no grupo placebo; aproximadamente 1% dos doentes no grupo de ocrelizumab 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 ocrelizumab) e de intensidade de Grau 1 (entre  $< LIN$  e 1500 células/mm<sup>3</sup>) e Grau 2 (entre 1000 e 1500 células/mm<sup>3</sup>). No geral, aproximadamente 1% dos doentes do grupo tratado com ocrelizumab apresentou neutropenia de Grau 3 ou 4. Um doente com neutropenia de Grau 3 (entre 500 e 1000 células/mm<sup>3</sup>) e um doente com neutropenia de Grau 4 ( $< 500$  células/mm<sup>3</sup>) necessitaram de tratamento específico com um fator de estimulação de colónias de granulócitos e mantiveram o tratamento com ocrelizumab após a ocorrência. A neutropenia pode ocorrer vários meses após a administração de ocrelizumab (ver secção 4.4).

## Outros

Um doente que recebeu 2000 mg de ocrelizumab morreu com síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS) de etiologia desconhecida, após uma ressonância magnética (RMN) realizada 12 semanas após a última perfusão; poderá ter contribuído para a SRIS uma reação anafilactoide 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 de ocrelizumab 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), e 1200 mg, administrada na forma de uma injeção subcutânea (estudo de fase Ib de determinação de dose). As reações adversas foram consistentes com o perfil de segurança nos estudos clínicos principais.

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: Imunossuppressores, anticorpos monoclonais, código ATC: L04AG08.

#### Mecanismo de ação

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

O CD20 é um antígeno 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 está 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 ocrelizumab 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 ocrelizumab interfere com o teste de reconhecimento de CD20.

Nos estudos de fase III, entre cada dose de ocrelizumab, até 5% dos doentes mostraram repleção de linfócitos B (> 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 (estudo de fase II WA21493, n=51) indica que o tempo mediano de repleção dos linfócitos B (retorno 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

#### *Esclerose múltipla com surtos (EMS)*

A eficácia e segurança de ocrelizumab 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 com 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 receber ocrelizumab (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 mcg de Interferão beta-1a 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 com 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: ocrelizumab 600 mg Grupo B: interferão beta-1a 44 mcg S.C. (IFN)			
Características iniciais	Ocrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (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 uma terapêutica modificadora da doença (MMD) nos 2 anos anteriores à aleatorização.

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

Os resultados destes estudos mostram que ocrelizumab suprimiu significativamente os surtos, a atividade subclínica da doença avaliada por RMN e a progressão da doença, comparativamente ao interferão beta-1a 44 mcg 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)	
	Ocrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Endpoints clínicos				
Taxa anualizada de surtos (TAS) (endpoint primário) <sup>8</sup>	0,156	0,292	0,155	0,290
Redução Relativa	46 % (p<0,0001)		47 % (p<0,0001)	
Proporção de doentes com Progressão da Incapacidade Confirmada (CDP) após 12 semanas <sup>3</sup>	9,8% Ocrelizumab vs 15,2% IFN 40% (p=0,0006) <sup>7</sup>			
Redução de risco (Análise combinada <sup>1</sup> )	43 % (p=0,0139) <sup>7</sup>		37 % (p=0,0169) <sup>7</sup>	
Redução de risco (Estudos individuais <sup>2</sup> )				
Proporção de doentes com Progressão da Incapacidade Confirmada (CDP) após 24 semanas <sup>3</sup>	7,6% Ocrelizumab vs 12,0% IFN 40% (p=0,0025) <sup>7</sup>			
Redução de risco (Análise combinada <sup>1</sup> )	43% (p=0,0278) <sup>7</sup>		37% (p=0,0370) <sup>7</sup>	
Redução de risco (Estudos individuais <sup>2</sup> )				
Proporção de doentes com Melhoria da Incapacidade Confirmada após, pelo menos, 12 semanas <sup>4</sup>	20,7% Ocrelizumab vs 15,6% IFN			
Aumento Relativo (Análise combinada <sup>1</sup> )	33% (p=0,0194)			
Aumento Relativo (Estudos individuais <sup>2</sup> )	61% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
Proporção de doentes sem surtos às 96 semanas <sup>2</sup>	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
	(p<0,0001)		(p<0,0001)	
Proporção de doentes Sem Evidência de Atividade da Doença (NEDA) <sup>5</sup>	48%	29%	48%	25%
Aumento relativo <sup>2</sup>	64% (p<0,0001)		89% (p<0,0001)	
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)	
Percentagem da alteração no volume cerebral desde a semana 24 até à semana 96	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Redução relativa na perda de volume cerebral	22,8% (p=0,0042) <sup>6</sup>		14,9% (p=0,0900)	

<sup>1</sup> Dados combinados prospetivamente a partir do Estudo 1 e 2

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

<sup>3</sup> CDP 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

<sup>4</sup> Definida como uma diminuição de  $\geq 1,0$  pontos a partir da pontuação inicial da EDSS, para doentes com pontuação inicial da EDSS  $\geq 2$  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  $< 2$ .

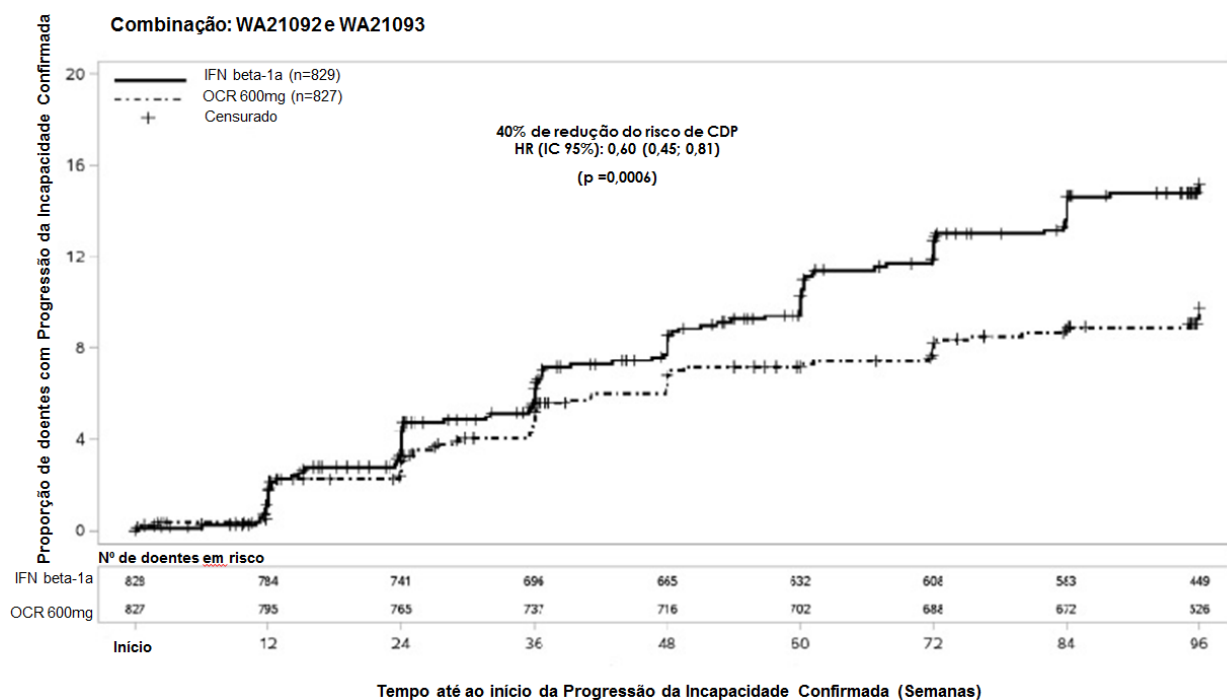
<sup>5</sup> NEDA definida como a ausência de surtos definidos no protocolo, de CDP após 12 semanas e de qualquer atividade na RMN (quer sejam lesões T1 captantes de gadolínio ou lesões T2 novas ou de volume aumentado) durante todo o período de tratamento de 96 semanas. Resultados exploratórios baseados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

<sup>6</sup> Valor de p não confirmatório; o procedimento de teste hierárquico foi interrompido antes de se atingir o *endpoint*.

<sup>7</sup> Teste Log-rank

<sup>8</sup> Surtos confirmados (acompanhados por uma alteração significativa da EDSS).

**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 das análises combinadas pré-especificadas do tempo até CDP mantida por, pelo menos, 12 semanas (40% de redução de risco para ocrelizumab 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 ocrelizumab 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. A análise de populações de doentes com diferentes níveis iniciais de atividade da doença, incluindo doença ativa e muito ativa, demonstrou que a eficácia de ocrelizumab na taxa anualizada de surtos (TAS) e na CDP após 12 semanas foi consistente com a população global.

#### *Esclerose múltipla progressiva primária (EMPP)*

A eficácia e segurança de ocrelizumab também foram avaliadas num ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, em doentes com EM progressiva primária (Estudo WA25046) que estavam num estágio 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, os aspetos característicos 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 craniana mostrou aspetos imagiológicos característicos de atividade inflamatória traduzidos quer por lesões T1 captantes de gadolínio, quer por lesões T2.

Durante o estudo de Fase III na EMPP, os doentes receberam 600 mg de ocrelizumab 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 de a 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 ocrelizumab 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 anti-histamínico) 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> ) <i>(Tempo mediano de seguimento: Ocrelizumab 3,0 anos; Placebo 2,8 anos</i>	
História da doença no período de seleção	Idade dos 18-55 anos; EDSS de 3,0 a 6,5	
Grupos de tratamento	Grupo A: Ocrelizumab 600 mg Grupo B: Placebo, com aleatorização 2:1	
Características iniciais	Ocrelizumab 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 da doença 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 na Figura 2.

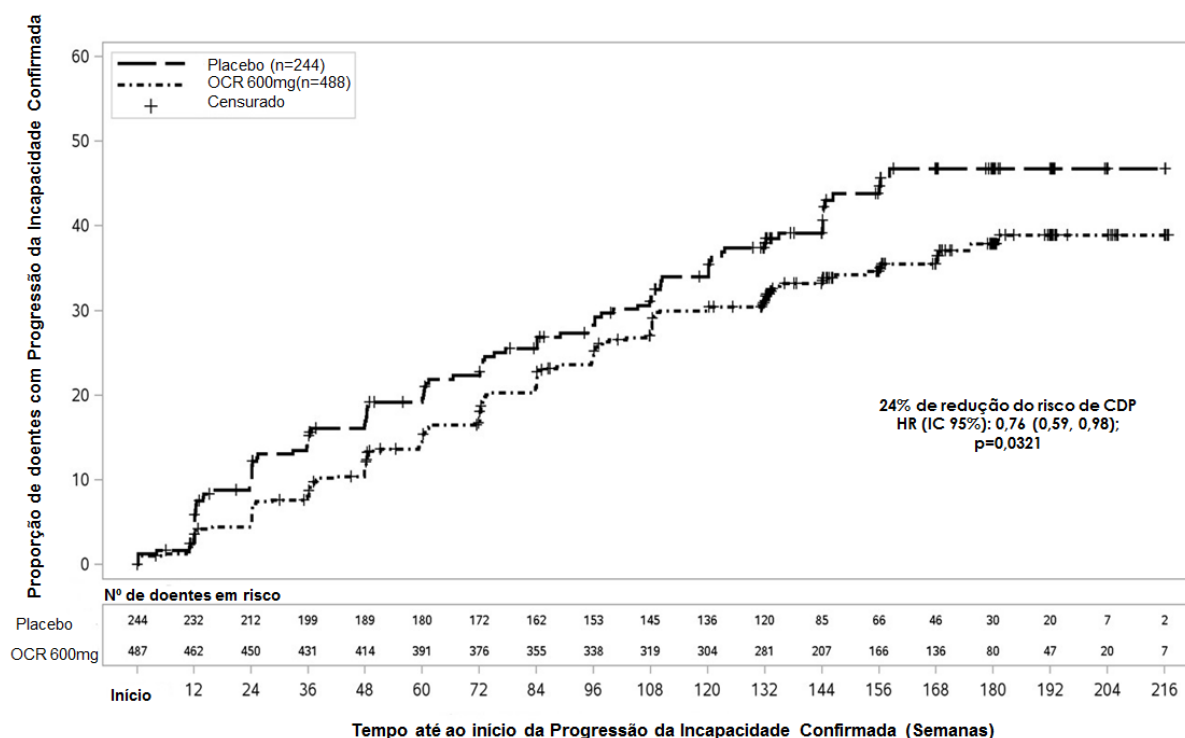
Os resultados deste estudo mostram que ocrelizumab atrasa significativamente a progressão da doença e reduz a deterioração na velocidade de marcha comparativamente ao placebo.

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

	Estudo 3	
Endpoints	WA25046 (Oratorio)	
	Ocrelizumab 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 <sup>1</sup> (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 <sup>1</sup> Redução de risco	28,3%	32,7%
	25% (p=0,0365)	
Percentagem da alteração na Marcha de 25 pés Cronometrada 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 até à semana 120 Redução relativa na taxa de perda de volume cerebral	-0,902	-1,093
	17,5% (p=0,0206)	

<sup>1</sup> Definida como um aumento  $\geq 1,0$  pontos a partir da pontuação inicial na 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 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 ( $\leq 45$  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* sugeriram que doentes mais novos com lesões T1 captantes de gadolínio no início apresentam o melhor efeito terapêutico ( $\leq 45$  anos de idade: HR 0,52 [0,27-1,00];  $\leq 46$  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]).

Foram realizadas análises *post-hoc* no Período Controlado Alargado (ECP), que inclui tratamento em dupla ocultação e aproximadamente 9 meses adicionais de seguimento controlado antes da continuação na Extensão Aberta (OLE), ou até ao abandono do tratamento em estudo. A proporção de doentes com 24 semanas de Progressão da Incapacidade Confirmada de EDSS  $\geq 7,0$  (CDP após 24 semanas de EDSS  $\geq 7,0$ ; tempo até à necessidade de cadeira de rodas) foi de 9,1% no grupo placebo, em comparação com 4,8% no grupo de ocrelizumab, na semana 144, resultando numa redução de risco de 47% do tempo até necessidade de cadeira de rodas (HR 0,53; [0,31; 0,92]) durante o ECP. Dado que estes resultados foram de natureza exploratória, e incluíram dados após o fim da ocultação, os resultados devem ser interpretados com precaução.

### *Sub-estudo de perfusão mais curta*

A segurança da perfusão mais curta de ocrelizumab (2 horas) foi avaliada num sub-estudo do Estudo MA30143 (Ensemble) de braço paralelo, controlado, aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico, prospetivo, em doentes com esclerose múltipla surto-remissão que não tinham recebido outros tratamentos modificadores da doença. A primeira dose foi administrada como duas perfusões de 300 mg (600 mg no total), separadas por 14 dias. Os doentes foram aleatorizados a partir da segunda dose (dose 2 a 6) numa razão de 1:1, quer para o grupo da perfusão convencional com perfusão de ocrelizumab durante, aproximadamente, 3,5 horas a cada 24 semanas, ou para o grupo da perfusão mais curta, com perfusão de ocrelizumab durante, aproximadamente, 2 horas a cada 24 semanas. A aleatorização foi estratificada por região e pela dose com a qual cada doente foi inicialmente aleatorizado.

O objetivo primário foi a proporção de doentes com RRP's desenvolvidas durante, ou nas 24 horas seguintes, à primeira perfusão aleatorizada. A análise primária foi realizada quando foram aleatorizados 580 doentes. A proporção de doentes com RRP's desenvolvidas durante, ou nas 24 horas seguintes, à primeira perfusão aleatorizada foi de 24,6% na perfusão mais curta, em comparação com 23,1% no grupo da perfusão convencional. A diferença no grupo estratificado foi semelhante. No global, em todas as doses aleatorizadas, a maioria das RRP's foram ligeiras ou moderadas e apenas duas RRP's foram de intensidade severa, com uma RRP grave em cada grupo. Não ocorreram RRP's graves, fatais, ou potencialmente fatais.

### 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). 12 dos 1311 (~1%) doentes tratados com ocrelizumab 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 ocrelizumab.

### Imunizações

Num estudo aleatorizado aberto em doentes com EMS (n=102), a percentagem de doentes com resposta positiva à vacina do tétano, 8 semanas após a vacinação, foi de 23,9% no grupo do ocrelizumab, em comparação com 54,5% no grupo controlo (sem terapêuticas modificadoras da doença, à exceção de interferão beta). Às 8 semanas, a média geométrica dos títulos dos anticorpos específicos para o toxoide tetânico foi de 3,74 e 9,81 UI/ml, respetivamente. A resposta positiva a  $\geq 5$  serotipos da PPV-23, 4 semanas após a vacinação, foi de 71,6% no grupo do ocrelizumab e de 100% no grupo controlo. Nos doentes tratados com ocrelizumab, uma vacina de reforço (PCV-13), administrada 4 semanas após a PPV-23, não aumentou acentuadamente a resposta a 12 serotipos em comum com a PPV-23. A percentagem de doentes com títulos seroprotetores contra 5 estirpes do vírus da gripe foi de 20,0 a 60,0% e 16,7 a 43,8% antes da vacinação e, 4 semanas após vacinação, foi de 55,6 a 80,0% nos doentes tratados com ocrelizumab e 75,0 a 97,0% no grupo controlo, respetivamente. Ver secções 4.4 e 4.5.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Ocrevus em um ou mais 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, uma vez que foram administradas doses idênticas,



a exposição global (AUC ao longo do intervalo de administração de 24 semanas) foi idêntica para 2 x 300 mg no estudo da EMPP e 1 x 600 mg no estudo da EMS. A área sob a curva (AUC<sub>τ</sub>) após a 4ª dose de 600 mg de ocrelizumab foi 3510 µg/ml•dia, e a concentração máxima (C<sub>max</sub>) média foi 212 µg/ml na EMS (perfusão de 600 mg) e 141 µg/ml na EMPP (perfusões de 300 mg).

#### Absorção

Ocrelizumab é administrado por perfusão intravenosa.

#### 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 ocrelizumab 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.

#### Populações especiais

##### *População pediátrica*

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

Em dois estudos de desenvolvimento pré e pós-natal em macacas cinomolgo, a administração de ocrelizumab desde o dia 20 da gestação até, pelo menos, ao 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 nestes estudos resultaram em concentrações séricas máximas ( $C_{\text{máx}}$ ) médias que eram 4,5 a 21 vezes superiores às antecipadas no contexto clínico.

Foram registados cinco casos de recém-nascidos moribundos, um atribuído à fraqueza devido a nascimento prematuro acompanhado por infeção bacteriana oportunista, outro devido a uma meningoencefalite infecciosa envolvendo o cerebelo do recém-nascido de uma progenitora com infeção bacteriana ativa (mastite) e três com evidência de icterícia e lesão hepática, com suspeita de etiologia viral, possivelmente um poliomavírus. O curso destas cinco infeções confirmadas ou suspeitas 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.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Acetato de sódio trihidratado (E 262)

Ácido acético glacial

Trealose dihidratada

Polissorbato 20 (E 432)

Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

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

2 anos

#### 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 (vidro Tipo I incolor).

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

O medicamento deve ser preparado por um profissional de saúde utilizando uma técnica asséptica. Não agitar o frasco para injetáveis. Devem ser utilizadas uma seringa e agulha estéreis para preparar a solução para perfusão diluída.

O medicamento destina-se a uma utilização única.

Não utilize o concentrado se apresentar alteração de cor ou se o concentrado contiver partículas estranhas (ver secção 3).

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

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

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 deve estar à temperatura ambiente.

##### Eliminação

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**

EU/1/17/1231/001

EU/1/17/1231/002

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

Data da primeira autorização: 8 de janeiro de 2018

Data da última renovação: 21 de setembro de 2022

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ocrevus 920 mg solução injetável

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada frasco para injetáveis contém 920 mg de ocrelizumab em 23 ml (40 mg/ml).

Ocrelizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, produzido em células de Ovário de Hamster Chinês por tecnologia de DNA recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução injetável.

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 com 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 deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento de patologias neurológicas. A primeira administração deve ser realizada sob observação clínica com suporte médico apropriado para controlar reações graves, tais como reações à injeção graves, reações de hipersensibilidade e/ou reações anafiláticas (ver secção 4.4).

#### Pré-medicação para reações à injeção

Um pouco antes de cada injeção de ocrelizumab, tem de ser administrada a seguinte pré-medicação para reduzir o risco de reações à injeção (RI) locais e sistémicas:

- 20 mg de dexametasona oral (ou um equivalente)
- Anti-histamínico oral (por ex., desloratadina ou um equivalente)

Adicionalmente, também poderá ser considerada a pré-medicação com um antipirético (por exemplo, paracetamol), um pouco antes de cada administração.

#### Posologia

A dose recomendada é de 920 mg, administrada a cada 6 meses.

Não é necessário dividir a dose inicial nem as doses subsequentes em administrações separadas.

Deve ser mantido um intervalo mínimo de 5 meses entre cada dose de ocrelizumab.

## Descontinuação da injeção ou do tratamento em caso de RI

### *RI potencialmente fatais*

Se ocorrem sinais de uma RI potencialmente fatal, a injeção deve ser interrompida imediatamente e o doente deve receber tratamento adequado. O tratamento tem de ser permanentemente descontinuado nestes doentes (ver secção 4.3).

### *RI graves*

Se um doente desenvolver uma RI grave, a injeção deve ser interrompida imediatamente e o doente deve receber tratamento sintomático. A injeção só deve ser concluída após todos os sintomas estarem resolvidos (ver secção 4.4).

## Doses atrasadas ou esquecidas

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

## Populações especiais

### *Adultos com mais de 55 anos de idade*

Com base nos dados limitados disponíveis para ocrelizumab intravenoso (ver secções 5.1 e 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 intravenoso, a cada 6 meses, após terem ultrapassado os 55 anos de idade. A utilização de ocrelizumab subcutâneo não foi estudada em doentes com idade superior a 65 anos.

### *Compromisso renal*

A segurança e a eficácia de ocrelizumab 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. Ocrelizumab é um anticorpo monoclonal e é eliminado por catabolismo (ou seja, degradação em peptídeos e aminoácidos), pelo que não se espera que seja necessário um ajuste de dose para os doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

### *Compromisso hepático*

A segurança e a eficácia de ocrelizumab 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. Ocrelizumab é um anticorpo monoclonal e é eliminado por catabolismo (e não por metabolismo hepático), pelo que não se espera que seja necessário um ajuste de dose para os doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

### *População pediátrica*

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

## Modo de administração

Ocrevus 920 mg solução injetável não se destina à administração intravenosa e deve ser sempre administrado na forma de uma injeção subcutânea, por um profissional de saúde.

É importante verificar os rótulos do medicamento para garantir que está a ser administrada ao doente a formulação correta (intravenosa ou subcutânea) pela via correta, conforme prescrita.

Os doentes podem iniciar o tratamento com ocrelizumab intravenoso ou subcutâneo, e os doentes que atualmente se encontram a receber ocrelizumab intravenoso podem continuar o tratamento com ocrelizumab intravenoso ou mudar para Ocrevus 920 mg solução injetável.

A dose de 920 mg deve ser administrada na forma de uma injeção subcutânea no abdómen, durante cerca de 10 minutos. Recomenda-se a utilização de um sistema de perfusão subcutânea (por ex., em borboleta). Qualquer volume residual sobranete retido no sistema de perfusão subcutânea não deve ser administrado ao doente.

O local de injeção deve ser o abdómen, excetuando os 5 cm em torno do umbigo. As injeções nunca devem ser administradas em zonas onde a pele se apresente vermelha, com equimose, com sensibilidade dolorosa ou dura, nem em zonas com sinais ou cicatrizes.

Ocrevus solução injetável deve ser sempre administrado por um profissional de saúde. Para a dose inicial, recomenda-se uma monitorização pós-injeção com acesso a suporte médico apropriado para controlar reações graves, como RI, durante, pelo menos, uma hora após a injeção. Para as doses subsequentes, a necessidade de monitorização pós-injeção fica ao critério do médico assistente (ver secção 4.4).

Para instruções sobre a utilização e manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

#### **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.

##### Reações à injeção (RI)

O tratamento com ocrelizumab subcutâneo está associado a RI, as quais podem estar relacionadas com a libertação de citocinas e/ou outros mediadores químicos. Os médicos devem alertar os doentes para a possibilidade de ocorrerem RI durante a administração ou nas 24 horas seguintes. Os sintomas de RI foram notificados com maior frequência com a primeira injeção. As RI podem ser RI locais ou RI sistémicas. Os sintomas frequentes de RI locais no local de injeção incluem eritema, dor, tumefação e prurido. Os sintomas frequentes das RI sistémicas incluem cefaleia e náuseas (ver secção 4.8).

Pouco antes da injeção, os doentes devem receber pré-medicação para reduzir o risco de RI (ver secção 4.2). Os doentes devem ser observados durante, pelo menos, 1 hora após a dose inicial do medicamento, relativamente a qualquer sintoma de RI grave. Para a dose inicial do medicamento, devem estar disponíveis recursos adequados para o controlo de RI graves, reações de hipersensibilidade e/ou reações anafiláticas. Para as doses subsequentes, a necessidade de monitorização pós-injeção fica ao critério do médico assistente. Caso ocorram, as RI podem ser geridas com tratamento sintomático.

Se ocorrerem sinais de uma RI potencialmente fatal, a injeção deve ser interrompida imediatamente e o doente deve receber tratamento adequado. O tratamento com ocrelizumab tem de ser permanentemente descontinuado nestes doentes. Se um doente desenvolver uma RI grave, a injeção deve ser interrompida imediatamente e o doente deve receber tratamento sintomático. A injeção só deve ser concluída após todos os sintomas estarem resolvidos.

O ocrelizumab intravenoso está associado a reações relacionadas com a perfusão (RRP), as quais também podem estar relacionadas com a libertação de citocinas e/ou outros mediadores químicos. As RRP podem manifestar-se como prurido, erupção cutânea, urticária, eritema, irritação orofaríngea, dor orofaríngea, dispneia, edema da faringe ou da laringe, afrontamento, hipotensão, pirexia, fadiga, cefaleia, tonturas, náuseas, taquicardia e anafilaxia. Foram notificadas RRP graves, algumas das quais exigiram hospitalização, com a utilização de ocrelizumab intravenoso.

A hipersensibilidade pode ser clinicamente indistinguível de uma RI ou uma RRP, em termos de sintomas. Caso se suspeite de uma reação de hipersensibilidade, a injeção tem de ser interrompida imediata e permanentemente (ver “Reações de hipersensibilidade” em baixo).

### 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 RI.

Durante qualquer administração pode surgir uma reação de hipersensibilidade, apesar de tipicamente não surgir durante a primeira administração. Para administrações subsequentes, sintomas mais severos do que os anteriormente desenvolvidos ou novos sintomas severos deverão levar a considerar a possibilidade de reação de hipersensibilidade. Os doentes com hipersensibilidade conhecida ao ocrelizumab ou a qualquer um dos excipientes, mediada por IgE, não podem ser tratados (ver secção 4.3).

### Infeção

Em doentes com uma infeção ativa, a administração de ocrelizumab 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) em estudos com ocrelizumab intravenoso. 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 ocrelizumab intravenoso 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 do ocrelizumab.

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

### *Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP)*

Muito raramente, foram observadas infeções pelo vírus John Cunningham (JCV) resultantes em LEMP em doentes tratados com anticorpos anti-CD20, incluindo ocrelizumab, e principalmente associados a fatores de risco (população de doentes, por exemplo, linfopenia, idade avançada, polimedicação com imunossuppressores).



Os médicos devem estar atentos à presença de sinais e sintomas precoces de LEMP, 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 LEMP, o tratamento com ocrelizumab 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 JCV no líquido cefalorraquidiano (LCR), e avaliações neurológicas repetidas. Caso se confirme LEMP, 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 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. 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 ocrelizumab (ver secção 4.3). 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.

### *Neutropenia tardia*

Foram notificados casos de neutropenia de início tardio, pelo menos 4 semanas após a perfusão de ocrelizumab intravenoso mais recente (ver secção 4.8). Embora alguns casos fossem de Grau 3 ou 4, a maioria dos casos foi de Grau 1 ou 2. É recomendada a contagem de neutrófilos no sangue em doentes com sinais e sintomas de infeção.

### Neoplasias malignas

No período de controlo dos ensaios clínicos principais em doentes tratados com ocrelizumab, foi observado um número aumentado de neoplasias malignas (incluindo cancro da mama), comparativamente aos grupos controlo. A incidência encontrava-se dentro da taxa esperada para uma população com EM. Após cerca de 10 anos de tratamento contínuo com ocrelizumab ao longo do período de controlo e da fase de Extensão Aberta (OLE) dos ensaios clínicos principais, a incidência de neoplasias malignas manteve-se dentro da taxa esperada para uma população com EM. Doentes com uma neoplasia maligna ativa conhecida não devem ser tratados com ocrelizumab (ver secção 4.3). 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. Os doentes devem seguir as normas de orientação locais para o rastreio do cancro da mama.

### 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 ocrelizumab com 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

ocrelizumab do que as recomendadas para a EM, outras comorbilidades e utilização crónica de imunossuppressores/corticosteroides.

Não se recomenda a utilização concomitante de outros imunossuppressores com ocrelizumab, 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 intravenoso na EM, a administração de corticosteroides para o tratamento de surtos não foi associada a um risco aumentado de infeções graves.

Quando se inicia ocrelizumab após uma terapêutica imunossupressora ou quando se inicia uma terapêutica imunossupressora após ocrelizumab, deve ser tida em consideração a possibilidade de sobreposição dos efeitos farmacodinâmicos (ver secção 5.1). Recomenda-se precaução ao prescrever ocrelizumab, 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 ocrelizumab 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 mediano para a repleção foi de 72 semanas (ver secção 5.1).

Num estudo aleatorizado aberto, os doentes com EMS tratados com ocrelizumab intravenoso foram capazes de produzir respostas humorais, embora diminuídas, às vacinas do toxoide tetânico, pneumocócica polissacárida de 23 valências com ou sem dose de reforço, do neoantígeno *keyhole limpet hemocyanin* e da gripe sazonal (ver secção 4.5 e 5.1).

Recomenda-se que os doentes tratados com ocrelizumab sejam vacinados com vacinas da gripe sazonal inativadas.

Os médicos deverão rever o estado de imunização dos doentes que sejam considerados para o tratamento com ocrelizumab. Os doentes que necessitem de vacinação devem completar a sua imunização, pelo menos, 6 semanas antes de iniciarem o tratamento com ocrelizumab.

*Exposição a ocrelizumab no útero e vacinação de recém-nascidos e lactentes com vacinas vivas ou vivas atenuadas*

Devido à potencial depleção de linfócitos B em lactentes de mães expostas a ocrelizumab durante a gravidez, recomenda-se que a vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas seja adiada até que os níveis dos linfócitos B tenham recuperado. Recomenda-se, por isso, a medição dos níveis dos linfócitos B CD19 positivos, antes da vacinação, em recém-nascidos e lactentes.

Com exceção das vacinas vivas ou vivas atenuadas, recomenda-se que todas as vacinações sigam o calendário nacional de imunização. Deve também considerar-se a medição dos títulos da resposta induzida pelas vacinas para verificar se os indivíduos produziram uma resposta imunitária protetora, uma vez que a eficácia da vacinação pode estar diminuída.

A segurança e o momento para a vacinação devem ser discutidos com o médico do lactente (ver secção 4.6).

### Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol 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 de interação, uma vez que não são esperadas interações através das enzimas do citocromo P450, outras enzimas de metabolização ou transportadores.

### Vacinação

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

Estão disponíveis dados sobre os efeitos das vacinas do toxoide tetânico, pneumocócica polissacárida de 23 valências, do neoantigénio *keyhole limpet hemocyanin* e da gripe sazonal em doentes a receber ocrelizumab intravenoso (ver secção 4.4 e 5.1).

Após o tratamento ao longo de 2 anos com ocrelizumab intravenoso, 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 tratamentos imunossuppressores com ocrelizumab, à exceção dos corticosteroides para o tratamento sintomático dos surtos (ver secção 4.4).

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos enquanto recebem ocrelizumab e durante 4 meses após a última dose administrada de ocrelizumab.

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de ocrelizumab em mulheres grávidas é limitada. Ocrelizumab é uma imunoglobulina G (IgG). Sabe-se que a IgG atravessa a barreira placentária. Deve-se considerar adiar a vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas em recém-nascidos e lactentes nascidos de mães expostas a ocrelizumab na gravidez. Não foram recolhidos dados relativos à contagem de linfócitos B em recém-nascidos e lactentes expostos a ocrelizumab e a potencial duração da depleção de linfócitos B em recém-nascidos e lactentes é desconhecida (ver secção 4.4).

Foi reportada depleção transitória periférica de linfócitos B e linfopenia em lactentes de mães expostas a outros anticorpos anti-CD20 durante a gravidez. Foi também detetada depleção de linfócitos B *in utero* em estudos em animais.

Os estudos em animais (toxicidade embriofetal) não indicam efeitos teratogénicos. Foi observada toxicidade reprodutiva em estudos de desenvolvimento pré- e pós-natal (ver secção 5.3).

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

### Amamentação

Sabe-se que as IgG humanas são excretadas no leite materno nos primeiros dias após o nascimento (período de colostro), diminuindo para concentrações baixas logo depois.

No estudo prospetivo, multicêntrico e aberto MN42989 (SOPRANINO), 13 mulheres lactantes receberam ocrelizumab numa mediana de 2,0 meses após o parto (intervalo de 0,5-5,0 meses). Foram detetadas baixas concentrações de ocrelizumab no leite materno ao longo de 60 dias após a primeira

perfusão da mãe após o parto (dose infantil relativa mediana de 0,27% [intervalo de 0,0-1,8%]), indicando uma transferência mínima de ocrelizumab para o leite materno. Aos 30 dias após a primeira perfusão da mãe depois do parto, o ocrelizumab foi indetetável em todas as amostras de soro disponíveis dos lactentes amamentados (n=9), e os níveis de células B dos lactentes estavam dentro do intervalo normal em todas as amostras de sangue disponíveis (n=10). Não se observaram efeitos de ocrelizumab na saúde, no crescimento e no desenvolvimento dos lactentes amamentados, ao longo de um período de seguimento de 44,6 semanas (intervalo de 8,6-62,7 semanas).

Embora não estejam disponíveis dados clínicos sobre lactentes potencialmente expostos ao ocrelizumab através do leite materno que receberam vacinas vivas ou vivas atenuadas, não são esperados riscos, devido aos níveis normais de células B e aos níveis séricos indetetáveis de ocrelizumab observados nesses lactentes.

Num outro estudo clínico prospetivo, também foram observadas baixas concentrações de ocrelizumab no leite materno (dose infantil relativa mediana de 0,1% [intervalo de 0,07-0,7%]) ao longo de 90 dias após a primeira perfusão da mãe depois do parto, em 29 mulheres lactantes a quem foi administrado ocrelizumab numa mediana de 4,3 meses (intervalo de 0,1-36 meses) após o parto. O seguimento de 21 lactentes amamentados durante, pelo menos, 2 semanas, mostra um crescimento e desenvolvimento normais até 1 ano.

O ocrelizumab pode ser utilizado durante a amamentação, com início alguns dias após o nascimento.

#### Fertilidade

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

### **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 desprezáveis.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

No período de controlo dos ensaios clínicos principais, as reações adversas mais importantes e frequentemente notificadas foram as RRP (34,3%, 40,1 % na EMS e EMPP, respetivamente) e as infeções (58,5%, 72,2% na EMS e EMPP, respetivamente) (ver secção 4.4).

Um total de 2376 doentes foram incluídos no período de controlo dos ensaios clínicos principais; destes doentes, 1852 entraram na fase de OLE. Todos os doentes passaram para tratamento com ocrelizumab durante a fase de OLE. 1155 doentes concluíram a fase de OLE, resultando em cerca de 10 anos de tratamento contínuo com ocrelizumab (15 515 doentes-ano de exposição) no período de controlo e na fase de OLE. O perfil de segurança global observado durante o período de controlo e a fase de OLE mantém-se consistente com o observado durante o período de controlo.

O perfil de segurança de Ocrevus solução injetável foi consistente com o perfil de segurança conhecido do ocrelizumab intravenoso apresentado na Tabela 1, abaixo, exceto no que diz respeito à reação adversa muito frequente de RI.

#### Lista tabelar das reações adversas

As reações adversas notificadas no período de controlo dos ensaios clínicos principais com ocrelizumab intravenoso e derivadas de notificações espontâneas encontram-se apresentadas na Tabela 1 abaixo. As reações adversas estão listadas por classe de sistema de órgãos MedDRA e categorias de frequência. 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  $< 1/1.000$ ), muito raras ( $< 1/10.000$ ) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de frequência dentro de cada uma das Classes de Sistemas de Órgãos.

**Tabela 1 Reações adversas**

<b>MedDRA</b> <b>Classes de Sistemas de</b> <b>Órgãos (CSO)</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Desconhecida</b>
<b>Infeções e infestações</b>	Infeção das vias respiratórias superiores, nasofaringite, gripe	Sinusite, bronquite, herpes oral, gastroenterite, infeção das vias respiratórias, infeção viral, herpes zóster, conjuntivite, celulite	
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>		Neutropenia	Neutropenia de início tardio <sup>3</sup>
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>		Tosse, expetoração	
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Imunoglobulina M no sangue diminuída	Imunoglobulina G no sangue diminuída	
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>	Reações relacionadas com a perfusão <sup>1</sup> , reação à injeção <sup>2,3</sup>		

<sup>1</sup> Observadas apenas no conjunto de dados agrupados de ocrelizumab intravenoso

<sup>2</sup> Observada num estudo externo ao conjunto de dados agrupados de ocrelizumab intravenoso (associada à administração subcutânea).

<sup>3</sup> Observado no contexto após comercialização.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Reações à injeção*

Com base nos sintomas observados, as RI são categorizadas em RI sistémicas e RI locais.

No OCARINA II, 118 doentes (sem tratamento prévio com ocrelizumab) receberam a primeira injeção do medicamento. Os sintomas mais frequentes notificados com RI sistémicas e RI locais incluíram: cefaleia (2,5%), náuseas (1,7%), eritema no local de injeção (29,7%), dor no local de injeção (14,4%), tumefação no local de injeção (8,5%) e prurido no local de injeção (6,8%). Ocorreram RI em 48,3% destes doentes após a primeira injeção. Dos 118 doentes, 11,0% e 45,8% dos doentes tiveram, pelo menos, um acontecimento de RI sistémica e RI local, respetivamente. Dos doentes com RI, a maioria dos doentes (82,5%) apresentou RI nas 24 horas após o fim da injeção, e não durante a injeção. Todas as RI foram não graves e de severidade ligeira (71,9%) ou moderada (28,1%). A mediana da duração das RI foi de 3 dias no caso das RI sistémicas e de 4 dias no caso das RI locais. Todos os doentes recuperaram das RI, sendo que 26,3% necessitaram de tratamento sintomático.

No OCARINA I, 125 doentes receberam uma ou mais injeções subcutâneas de ocrelizumab 1200 mg. Dos 125 doentes que receberam a primeira injeção, 16,0% dos doentes tiveram, pelo menos, um acontecimento de RI sistémica e 64,0% dos doentes tiveram, pelo menos, um acontecimento de RI local. Nos 104 doentes que receberam a segunda injeção, a incidência de RI sistémica e RI local diminuiu para 7,7% e 37,5%, respetivamente. Na primeira injeção, todas as RI foram não graves e todas, exceto uma RI, foram de severidade ligeira ou moderada. Na segunda injeção, todas as RI foram não graves e de severidade ligeira ou moderada. 21,2% e 17,9% dos doentes com RI necessitaram de tratamento sintomático após a primeira e a segunda injeção, respetivamente.

O ocrelizumab intravenoso está associado a reações relacionadas com a perfusão (RRP), as quais também podem estar relacionadas com a libertação de citocinas e/ou outros mediadores químicos. As RRP podem manifestar-se como prurido, erupção cutânea, urticária, eritema, irritação orofaríngea, dor orofaríngea, dispneia, edema da faringe ou da laringe, afrontamento, hipotensão, pirexia, fadiga, cefaleia, tonturas, náuseas, taquicardia e anafilaxia. Foram notificadas RRP graves, algumas das quais exigiram hospitalização, com a utilização de ocrelizumab intravenoso.

### *Infeção*

Nos estudos controlados com comparador ativo na EMS, ocorreram infeções em 58,5% dos doentes a receber ocrelizumab intravenoso vs 52,5% dos doentes a receber interferão beta-1a. As infeções graves ocorreram em 1,3% dos doentes a receber ocrelizumab intravenoso 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 ocrelizumab intravenoso vs 69,9% dos doentes a receber placebo. As infeções graves ocorreram em 6,2% dos doentes a receber ocrelizumab intravenoso vs 6,7% dos doentes a receber placebo.

Todos os doentes passaram para tratamento com ocrelizumab intravenoso durante a fase de OLE em ambos os estudos principais de ocrelizumab intravenoso na EMS e na EMPP. Ao longo da fase de OLE em doentes com EMS e EMPP, o risco global de infeções graves não aumentou em relação ao observado durante o período de controlo. Conforme observado durante o período de controlo, a taxa de infeções graves em doentes com EMPP manteve-se superior à observada em doentes com EMS.

Em conformidade com a análise anterior dos fatores de risco para infeções graves em doenças autoimunes que não a EM (ver secção 4.4), foi realizada uma análise multivariada dos fatores de risco para infeções graves nos cerca de 10 anos de dados de exposição cumulativa do período de controlo e da fase de OLE dos ensaios clínicos principais. Os fatores de risco para infeções graves em doentes com EMS incluem ter, pelo menos, 1 comorbilidade, surto clínico recente e Escala Expandida do Estado da Incapacidade (EDSS)  $\geq 6,0$ . Os fatores de risco para infeções graves em doentes com EMPP incluem um índice de massa corporal superior a 25 kg/m<sup>2</sup>, ter, pelo menos, 2 comorbilidades, EDSS  $\geq 6,0$  e IgM < ao limite inferior do normal (LIN). As comorbilidades incluíram, entre outras, doenças cardiovasculares, renais e do trato urinário, infeções anteriores e depressão.

### *Infeções das vias respiratórias*

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

Nos ensaios clínicos da EMS, 39,9% dos doentes tratados com ocrelizumab intravenoso e 33,2% dos doentes tratados com interferão beta-1a desenvolveram uma infeção das vias respiratórias superiores, e 7,5% dos doentes tratados com ocrelizumab intravenoso 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 ocrelizumab intravenoso e 42,7% dos doentes que receberam placebo desenvolveram uma infeção das vias respiratórias superiores, e 9,9% dos doentes tratados com ocrelizumab intravenoso 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 ocrelizumab intravenoso 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 ocrelizumab intravenoso 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%). Todas as infeções foram ligeiras a moderadas quanto à intensidade, com exceção de um acontecimento de grau 3, e os doentes recuperaram através de tratamento com terapêuticas padrão.

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

## *Anomalias laboratoriais*

### Imunoglobulinas

O tratamento com ocrelizumab resultou numa diminuição dos níveis totais de imunoglobulinas ao longo do período de controlo dos ensaios clínicos principais com ocrelizumab intravenoso, principalmente resultante da redução de IgM.

Dados do período de controlo e da fase de OLE dos ensaios clínicos principais demonstraram uma associação entre a diminuição dos níveis de IgG (em menor grau da IgM ou IgA) e o aumento da taxa de infeções graves. 2,1% dos doentes com EMS tiveram uma infeção grave durante um período com  $IgG < LIN$  e 2,3% dos doentes com EMPP tiveram uma infeção grave durante um período com  $IgG < LIN$ . A diferença na taxa de infeções graves entre doentes com  $IgG < LIN$  e doentes com  $IgG \geq LIN$  não aumentou ao longo do tempo. O tipo, a gravidade, a latência, a duração e o desfecho das infeções graves observadas em alturas em que as imunoglobulinas se encontravam abaixo do LIN foram consistentes com as infeções graves globalmente observadas em doentes tratados com ocrelizumab durante o período de controlo e a fase de OLE. Ao longo dos 10 anos de tratamento contínuo com ocrelizumab, os níveis médios de IgG em doentes com EMS e EMPP mantiveram-se acima do LIN.

### Linfócitos

Na EMS, foi observada uma diminuição da contagem linfocitária  $< LIN$  em 20,7% dos doentes tratados com ocrelizumab intravenoso 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 ocrelizumab intravenoso comparativamente a 11,7% dos doentes tratados com placebo.

A intensidade da maioria destas diminuições notificadas nos doentes tratados com ocrelizumab intravenoso foi de Grau 1 ( $< LIN - 800$  células/mm<sup>3</sup>) e de Grau 2 (entre 500 e 800 células/mm<sup>3</sup>). Aproximadamente 1% dos doentes no grupo de ocrelizumab intravenoso teve uma linfopenia de Grau 3 (entre 200 e 500 células/mm<sup>3</sup>). Não foi notificada linfopenia de Grau 4 ( $< 200$  células/mm<sup>3</sup>) em nenhum dos doentes.

Nos doentes tratados com ocrelizumab intravenoso, 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 retirarem 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 ocrelizumab intravenoso comparativamente a 40,9% dos doentes tratados com interferão beta-1a. No ensaio clínico controlado por placebo (EMPP), a proporção de doentes tratados com ocrelizumab intravenoso 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 ocrelizumab intravenoso teve

neutropenia de Grau 2 ou superior vs 1,3% no grupo placebo; aproximadamente 1% dos doentes no grupo de ocrelizumab intravenoso 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 ocrelizumab) e de intensidade de Grau 1 (entre < LIN e 1500 células/mm<sup>3</sup>) e Grau 2 (entre 1000 e 1500 células/mm<sup>3</sup>). No geral, aproximadamente 1% dos doentes do grupo tratado com ocrelizumab intravenoso apresentou neutropenia de grau 3 ou 4. Um doente com neutropenia de Grau 3 (entre 500 e 1000 células/mm<sup>3</sup>) e um doente com neutropenia de Grau 4 (<500 células/mm<sup>3</sup>) necessitaram de tratamento específico com um fator de estimulação de colónias de granulócitos e mantiveram o tratamento com ocrelizumab após a ocorrência. A neutropenia pode ocorrer vários meses após a administração de ocrelizumab (ver secção 4.4).

#### *Outros*

Um doente que recebeu 2000 mg de ocrelizumab intravenoso 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 anafilactoide 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 de ocrelizumab 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), e 1200 mg, administrada na forma de uma injeção subcutânea (estudo de fase Ib de determinação de dose). As reações adversas foram consistentes com o perfil de segurança nos estudos clínicos principais.

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

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, anticorpos monoclonais, código ATC: L04AG08.

#### 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 está 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.

O ocrelizumab subcutâneo contém hialuronidase humana recombinante (rHuPH20), uma enzima utilizada para aumentar a dispersão e a absorção de substâncias ativas co-formuladas, quando administradas por via subcutânea.

### Efeitos farmacodinâmicos

Como efeito farmacológico esperado, o tratamento com ocrelizumab 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 com ocrelizumab intravenoso. O CD19 é utilizado para a contagem de linfócitos B, uma vez que a presença de ocrelizumab interfere com o teste de reconhecimento de CD20.

Nos estudos de fase III, entre cada dose de ocrelizumab intravenoso, até 5% dos doentes mostraram repleção de linfócitos B (> 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 intravenosa (estudo de fase II WA21493, n=51) indica que o tempo mediano de repleção dos linfócitos B (retorno 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

#### Formulação subcutânea

##### *OCARINA II*

O estudo CN42097 (OCARINA II) foi um ensaio multicêntrico, aleatorizado, aberto e de braços paralelos, realizado para avaliar a farmacocinética, farmacodinâmica, segurança, imunogenicidade e efeitos radiológicos e clínicos de ocrelizumab subcutâneo, em comparação com ocrelizumab intravenoso, em doentes com EMS ou EMPP. O OCARINA II foi desenhado para demonstrar a não inferioridade do tratamento com ocrelizumab subcutâneo *versus* ocrelizumab intravenoso, com base no objetivo primário de farmacocinética área sob a curva de concentração-tempo (AUC) até à semana 12 pós-injeção/perfusão (AUC<sub>s1-12</sub>).

Um total de 236 doentes com EMS ou EMPP (213 doentes com EMS, 23 doentes com EMPP) foram aleatorizados numa razão de 1:1 para o braço subcutâneo ou para o braço intravenoso. Durante o período de controlo (Dia 0 à Semana 24), os doentes receberam uma injeção subcutânea única de 920 mg no Dia 1 do estudo, ou duas perfusões intravenosas de 300 mg nos Dias 1 e 14 do estudo. Após o período de controlo, todos os doentes tiveram a oportunidade de receber mais injeções subcutâneas de 920 mg de ocrelizumab nas Semanas 24 e 48 (Dose 2 e 3, respetivamente). Os doentes foram excluídos se tivessem recebido tratamento prévio com anticorpos anti-CD20 nos 24 meses anteriores, incluindo ocrelizumab.

Os doentes tinham idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos e uma EDSS entre 0 e 6,5 no período de seleção. As características demográficas eram semelhantes e as características iniciais estavam bem equilibradas nos dois grupos de tratamento. A idade média foi de 39,9 anos no braço subcutâneo e de 40,0 anos no braço intravenoso. 34,7% dos doentes eram do sexo masculino no braço subcutâneo e 40,7% dos doentes eram do sexo masculino no braço intravenoso. A duração média/mediana desde o diagnóstico de EM foi de 5,70/3,10 anos no braço subcutâneo e de 4,78/2,35 anos no braço intravenoso.

A não inferioridade da exposição ao ocrelizumab após a administração de 920 mg de ocrelizumab subcutâneo, em comparação com 600 mg de ocrelizumab intravenoso, foi demonstrada com base no objetivo primário de farmacocinética AUC até à semana 12 ( $AUC_{s1-12}$ ) pós-injeção (ver secção 5.2).

### Formulação intravenosa

#### *Esclerose múltipla com surtos (EMS)*

A eficácia e segurança de ocrelizumab 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 com 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 2.

As características iniciais e demográficas estavam bem equilibradas nos dois grupos de tratamento. Aos doentes a receber ocrelizumab (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 mcg de Interferão beta-1a 3 vezes por semana.

**Tabela 2 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 com 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: ocrelizumab 600 mg Grupo B: interferão beta-1a 44 mcg S.C. (IFN)			
Características iniciais	Ocrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (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 uma terapêutica modificadora da doença (MMD) nos 2 anos anteriores à aleatorização.

Os principais resultados de eficácia clínicos e de RMN são apresentados na Tabela 3 e na Figura 1.

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

**Tabela 3 Principais *endpoints* clínicos e de RMN dos Estudos WA21092 e WA21093 (EMS)**

Endpoints	Estudo 1: WA21092 (OPERA I)		Estudo 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Endpoints clínicos				
Taxa anualizada de surtos (TAS) (endpoint primário) <sup>8</sup>	0,156	0,292	0,155	0,290
Redução Relativa	46 % (p<0,0001)		47 % (p<0,0001)	
Proporção de doentes com Progressão da Incapacidade Confirmada (CDP) após 12 semanas <sup>3</sup>	9,8% Ocrelizumab vs 15,2% IFN 40% (p=0,0006) <sup>7</sup>			
Redução de risco (Análise combinada <sup>1</sup> )	43 % (p=0,0139) <sup>7</sup>		37 % (p=0,0169) <sup>7</sup>	
Redução de risco (Estudos individuais <sup>2</sup> )				
Proporção de doentes com Progressão da Incapacidade Confirmada (CDP) após 24 semanas <sup>3</sup>	7,6% Ocrelizumab vs 12,0% IFN 40% (p=0,0025) <sup>7</sup>			
Redução de risco (Análise combinada <sup>1</sup> )	43% (p=0,0278) <sup>7</sup>		37% (p=0,0370) <sup>7</sup>	
Redução de risco (Estudos individuais <sup>2</sup> )				
Proporção de doentes com Melhoria da Incapacidade Confirmada após, pelo menos, 12 semanas <sup>4</sup>	20,7% Ocrelizumab vs 15,6% IFN			
Aumento Relativo (Análise combinada <sup>1</sup> )	33% (p=0,0194)			
Aumento Relativo (Estudos individuais <sup>2</sup> )	61% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
Proporção de doentes sem surtos às 96 semanas <sup>2</sup>	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
	(p<0,0001)		(p<0,0001)	
Proporção de doentes Sem Evidência de Atividade da Doença (NEDA) <sup>5</sup>	48%	29%	48%	25%
Aumento relativo <sup>2</sup>	64% (p<0,0001)		89% (p<0,0001)	
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)	
Percentagem da alteração no volume cerebral desde a semana 24 até à semana 96	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Redução relativa na perda de volume cerebral	22,8% (p=0,0042) <sup>6</sup>		14,9% (p=0,0900)	

<sup>1</sup> Dados combinados prospetivamente a partir do Estudo 1 e 2

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

<sup>3</sup> CDP 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

<sup>4</sup> Definida como uma diminuição de  $\geq 1,0$  pontos a partir da pontuação inicial da EDSS, para doentes com pontuação inicial da EDSS  $\geq 2$  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  $< 2$ .

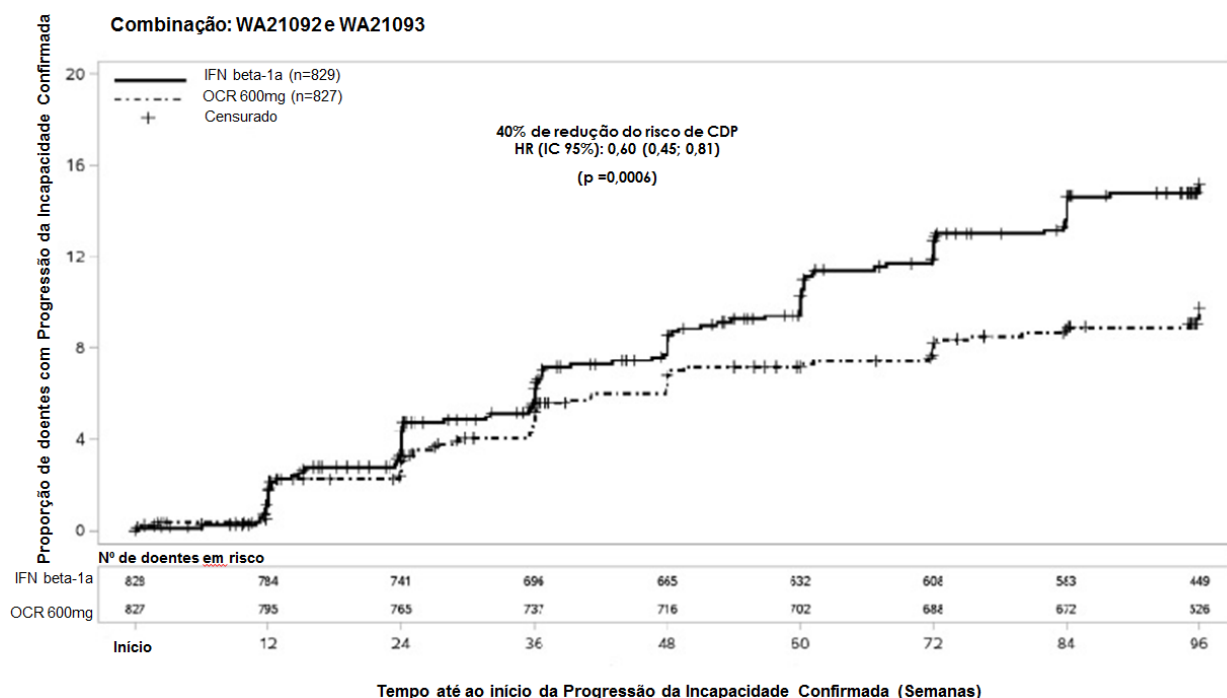
<sup>5</sup> NEDA definida como a ausência de surtos definidos no protocolo, de CDP após 12 semanas e de qualquer atividade na RMN (quer sejam lesões T1 captantes de gadolínio ou lesões T2 novas ou de volume aumentado) durante todo o período de tratamento de 96 semanas. Resultados exploratórios baseados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

<sup>6</sup> Valor de p não confirmatório; o procedimento de teste hierárquico foi interrompido antes de se atingir o *endpoint*.

<sup>7</sup> Teste Log-rank

<sup>8</sup> Surtos confirmados (acompanhados por uma alteração significativa da EDSS).

**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 das análises combinadas pré-especificadas do tempo até CDP mantida por, pelo menos, 12 semanas (40% de redução de risco para ocrelizumab 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 ocrelizumab 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. A análise de populações de doentes com diferentes níveis iniciais de atividade da doença, incluindo doença ativa e muito ativa, demonstrou que a eficácia de ocrelizumab na taxa anualizada de surtos (TAS) e na CDP após 12 semanas foi consistente com a população global.

#### *Esclerose múltipla progressiva primária (EMPP)*

A eficácia e segurança de ocrelizumab também foram avaliadas num ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, em doentes com EM progressiva primária (Estudo WA25046) que estavam num estágio 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, os aspetos característicos 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 4.

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

Durante o estudo de Fase III na EMPP, os doentes receberam 600 mg de ocrelizumab 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 de a 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 ocrelizumab 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 anti-histamínico) e de reações relacionadas com a perfusão.

**Tabela 4 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> ) <i>(Tempo mediano de seguimento: Ocrelizumab 3,0 anos; Placebo 2,8 anos</i>	
História da doença no período de seleção	Idade dos 18-55 anos; EDSS de 3,0 a 6,5	
Grupos de tratamento	Grupo A: Ocrelizumab 600 mg Grupo B: Placebo, com aleatorização 2:1	
Características iniciais	Ocrelizumab 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 da doença 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 5 e na Figura 2.

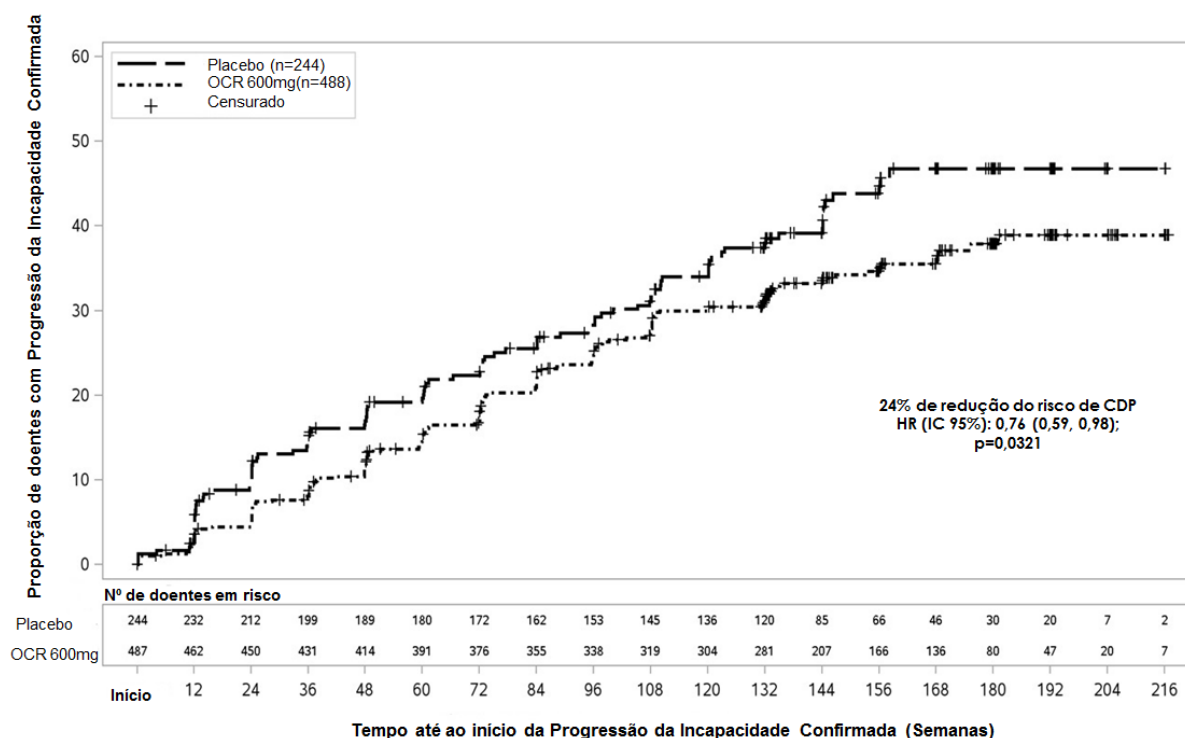
Os resultados deste estudo mostram que ocrelizumab atrasa significativamente a progressão da doença e reduz a deterioração na velocidade de marcha comparativamente ao placebo.

**Tabela 5** Principais *endpoints* clínicos e de RMN do Estudo WA25046 (EMPP)

	Estudo 3	
Endpoints	WA25046 (Oratorio)	
	Ocrelizumab 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 <sup>1</sup> (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 <sup>1</sup> Redução de risco	28,3%	32,7%
	25% (p=0,0365)	
Percentagem da alteração na Marcha de 25 pés Cronometrada 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 até à semana 120 Redução relativa na taxa de perda de volume cerebral	-0,902	-1,093
	17,5% (p=0,0206)	

<sup>1</sup> Definida como um aumento  $\geq 1,0$  pontos a partir da pontuação inicial na 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 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 ( $\leq 45$  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* sugeriram que doentes mais novos com lesões T1 captantes de gadolínio no início apresentam o melhor efeito terapêutico ( $\leq 45$  anos de idade: HR 0,52 [0,27-1,00];  $\leq 46$  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]).

Foram realizadas análises *post-hoc* no Período Controlado Alargado (ECP), que inclui tratamento em dupla ocultação e aproximadamente 9 meses adicionais de seguimento controlado antes da continuação na Extensão Aberta (OLE), ou até ao abandono do tratamento em estudo. A proporção de doentes com 24 semanas de Progressão da Incapacidade Confirmada de EDSS  $\geq 7,0$  (CDP após 24 semanas de EDSS  $\geq 7,0$ ; tempo até à necessidade de cadeira de rodas) foi de 9,1% no grupo placebo, em comparação com 4,8% no grupo de ocrelizumab, na semana 144, resultando numa redução de risco de 47% do tempo até necessidade de cadeira de rodas (HR 0,53; [0,31; 0,92]) durante o ECP. Dado que estes resultados foram de natureza exploratória, e incluíram dados após o fim da ocultação, os resultados devem ser interpretados com precaução.



## Imunogenicidade

### Formulação subcutânea

No OCARINA I e no OCARINA II, nenhum doente apresentou anticorpos antifármaco (AAF) contra ocrelizumab decorrentes do tratamento. Durante todo o ensaio, os doentes no OCARINA II foram testados no início e a cada 6 meses após o tratamento, quanto à presença de AAF. Assim, é possível que não sejam detetados AAF transitórios entre os momentos de avaliação.

No OCARINA I, a incidência de anticorpos anti-rHuPH20 (hialuronidase) decorrentes do tratamento em doentes tratados com ocrelizumab subcutâneo foi de 2,3% (3/132). Nenhum doente no OCARINA II apresentou anticorpos anti-rHuPH20 decorrentes do tratamento.

### Formulação intravenosa

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 AAF. 12 dos 1311 (~1%) doentes tratados com ocrelizumab 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 ocrelizumab.

## Imunizações

Num estudo aleatorizado aberto em doentes com EMS (n=102), a percentagem de doentes com resposta positiva à vacina do tétano, 8 semanas após a vacinação, foi de 23,9% no grupo do ocrelizumab intravenoso, em comparação com 54,5% no grupo controlo (sem terapêuticas modificadoras da doença, à exceção de interferão beta). Às 8 semanas, a média geométrica dos títulos dos anticorpos específicos para o toxoide tetânico foi de 3,74 e 9,81 UI/ml, respetivamente. A resposta positiva a  $\geq 5$  serotipos da PPV-23, 4 semanas após a vacinação, foi de 71,6% no grupo do ocrelizumab intravenoso e de 100% no grupo controlo. Nos doentes tratados com ocrelizumab intravenoso, uma vacina de reforço (PCV-13), administrada 4 semanas após a PPV-23, não aumentou acentuadamente a resposta a 12 serotipos em comum com a PPV-23. A percentagem de doentes com títulos seroprotetores contra 5 estirpes do vírus da gripe foi de 20,0 a 60,0% e 16,7 a 43,8% antes da vacinação e, 4 semanas após vacinação, foi de 55,6 a 80,0% nos doentes tratados com ocrelizumab intravenoso e 75,0 a 97,0% no grupo controlo, respetivamente. Ver secções 4.4 e 4.5.

## População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Ocrevus em um ou mais 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.

Após a administração de 920 mg de ocrelizumab subcutâneo, a exposição média prevista (AUC ao longo do intervalo de administração de 24 semanas) foi de 3730  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{dia}$ . O objetivo primário de farmacocinética no OCARINA II, a  $\text{AUC}_{\text{s1-12}}$ , após 920 mg de ocrelizumab subcutâneo demonstrou ser não inferior à de 600 mg de ocrelizumab intravenoso. A razão da média geométrica da  $\text{AUC}_{\text{s1-12}}$  foi de 1,29 (IC 90%: 1,23–1,35).

### Absorção

A biodisponibilidade estimada após administração subcutânea de 920 mg de ocrelizumab foi de 81%. A média da  $C_{\text{máx}}$  foi de 132  $\mu\text{g/ml}$  e o  $t_{\text{máx}}$  foi atingido ao fim de aproximadamente 4 dias (intervalo 2-13 dias).

### 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 ocrelizumab 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.

### Populações especiais

#### *População pediátrica*

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

#### *Idosos*

Não existem estudos de farmacocinética específicos de ocrelizumab em doentes com  $\geq 55$  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 ocrelizumab 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.

Em dois estudos de desenvolvimento pré e pós-natal em macacas cinomolgo, a administração de ocrelizumab intravenoso desde o dia 20 da gestação até, pelo menos, ao 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 nestes estudos resultaram em concentrações séricas máximas ( $C_{\text{máx}}$ ) médias que eram 4,5 a 21 vezes superiores às antecipadas no contexto clínico.

Foram registados cinco casos de recém-nascidos moribundos, um atribuído à fraqueza devido a nascimento prematuro acompanhado por infeção bacteriana oportunista, outro devido a uma meningoencefalite infecciosa envolvendo o cerebello do recém-nascido de uma progenitora com infeção bacteriana ativa (mastite) e três com evidência de icterícia e lesão hepática, com suspeita de etiologia viral, possivelmente um poliomavírus. O curso destas cinco infeções confirmadas ou suspeitas 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.

### Hialuronidase

Os dados não clínicos da hialuronidase humana recombinada não revelam riscos especiais, com base em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, incluindo objetivos de farmacologia de segurança.

A hialuronidase (rHuPH20) encontra-se na maioria dos tecidos do corpo humano. Em estudos de tolerância local, a administração subcutânea de ocrelizumab com hialuronidase foi bem tolerada em ratos e porcos anão.

Os estudos de toxicidade reprodutiva com rHuPH20 revelaram toxicidade embriofetal em ratinhos, com um nível sem efeitos >1100 vezes superior à dose clínica sugerida, no entanto sem evidência de teratogenicidade.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Hialuronidase humana recombinante (rHuPH20)  
Acetato de sódio trihidratado (E 262)  
Ácido acético glacial  
 $\alpha,\alpha$ -trealose dihidratada  
Polissorbato 20 (E 432)  
L-metionina  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Frasco para injetáveis fechado

2 anos

### Seringa preparada

- Foi demonstrada estabilidade química e física após abertura durante 30 dias a 2 °C a 8 °C, e adicionalmente durante 8 horas sem proteção da luz a  $\leq 30$  °C.
- Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente após a transferência do frasco para injetáveis para a seringa. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação após abertura, anteriores à utilização, são da responsabilidade do utilizador, e geralmente não devem exceder 24 horas a 2 °C a 8 °C, a menos que a preparação tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

Não congelar. Não agitar.

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

Se necessário, o frasco para injetáveis fechado pode ser mantido à temperatura ambiente,  $\leq 25$  °C, no máximo até 12 horas.

Os frascos para injetáveis podem ser retirados e colocados novamente no frigorífico, de forma que o tempo total combinado fora do frigorífico do frasco para injetáveis fechado não exceda 12 horas a  $\leq 25$  °C.

Condições de conservação da seringa após preparação, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

23 ml de solução injetável num frasco para injetáveis (vidro Tipo I incolor).

Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

O medicamento deve ser visualmente inspecionado para garantir que não existem partículas nem alteração de cor antes da administração.

O medicamento destina-se a uma única utilização e deve ser preparado por um profissional de saúde utilizando técnica asséptica.

Não foram observadas incompatibilidades entre este medicamento e polipropileno (PP), policarbonato (PC), polietileno (PE), cloreto de polivinilo (PVC), poliuretano (PUR) e aço inoxidável.

### Preparação da seringa

- Antes da utilização, o frasco para injetáveis deve ser retirado do frigorífico, de forma a permitir que a solução atinja a temperatura ambiente.
- Retirar a totalidade do conteúdo de Ocrevus solução injetável do frasco para injetáveis com uma seringa e uma agulha de transferência (calibre recomendado 21G).
- Retirar a agulha de transferência e acoplar um sistema de perfusão subcutânea (por ex., em borboleta) contendo uma agulha para injeção de 24-26G. Utilizar para a administração um sistema de perfusão subcutânea com um volume residual retido NÃO superior a 0,8 ml.
- Preparar a linha de perfusão subcutânea com a solução injetável para eliminar o ar na linha de perfusão, e parar antes de o líquido atingir a agulha.
- Garantir que a seringa contém exatamente 23 ml de solução após a preparação, expelindo qualquer volume em excesso da seringa.
- Administrar imediatamente para evitar o entupimento da agulha. Não conservar a seringa preparada que tenha sido acoplada ao sistema de perfusão subcutânea já preparado.

Se a dose não for administrada imediatamente, consultar a secção “Conservação da seringa”, abaixo.

### Conservação da seringa

- Se a dose não for para ser administrada de imediato, utilizar técnica asséptica para retirar a totalidade do conteúdo de Ocrevus solução injetável do frasco para injetáveis para a seringa, tendo em conta o volume da dose (23 ml) e o volume para a preparação do sistema de perfusão subcutânea. Substituir a agulha de transferência por uma tampa de fecho de seringa. Não acoplar um sistema de perfusão subcutânea para a conservação.
- Se a seringa tiver sido conservada no frigorífico, deixar a seringa atingir a temperatura ambiente antes da administração.

### Eliminação

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**

EU/1/17/1231/003

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

Data da primeira autorização: 8 de janeiro de 2018  
Data da última renovação: 21 de setembro de 2022

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

Lonza Manufacturing LLC  
1000 New Horizons Way  
Vacaville  
CA 95688  
Estados Unidos

Roche Singapore Technical Operations, Pte. Ltd  
10 Tuas Bay Link  
637394 Singapura  
Singapura

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 (RPS)**

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

**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 via intravenosa 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**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****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.

**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**

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

Ocrevus 920 mg solução injetável  
ocrelizumab

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

Um frasco para injetáveis contém 920 mg de ocrelizumab em 23 ml de solução.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém hialuronidase humana recombinante (rHuPH20), acetato de sódio trihidratado, ácido acético glacial,  $\alpha,\alpha$ -trealose dihidratada, polissorbato 20, L-metionina, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável  
920 mg/23 ml  
1 frasco para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar  
Apenas para via subcutânea  
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

**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/1/17/1231/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****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.

**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 920 mg solução injetável  
ocrelizumab  
Apenas para via subcutânea

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

920 mg/23 ml

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**



## **Folheto informativo: Informação para o doente**

### **Ocrevus 300 mg concentrado para solução para perfusão ocrelizumab**

**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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis 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 indesejáveis 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 com 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 com 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 glóbulos brancos 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 com 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 infeção por 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 indesejável 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 ferida por herpes, zona ou lesões genitais).
- **Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se pensa que a sua EM está a piorar ou se reparar em qualquer sintoma novo.** Isto devido a uma infeção no cérebro muito rara e potencialmente fatal, chamada “Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva” (LEMP), que pode causar sintomas semelhantes aos da EM. A LEMP pode ocorrer em doentes a tomar Ocrevus.
- **Informe o seu companheiro ou cuidador** sobre o seu tratamento com Ocrevus. Eles poderão reparar em sintomas de LEMP 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 se poderá ser-lhe administrada 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).
- O seu médico pode recomendar que lhe seja administrada a vacina da gripe sazonal.
- O seu médico irá verificar se necessita de alguma vacina antes de iniciar o tratamento com 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 é devido a ainda não ter sido estudado neste grupo etário.

## 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

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Isto porque Ocrevus pode atravessar a placenta e afetar o seu bebé.
- Não utilize Ocrevus se estiver 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.
- Fale com o seu médico antes de vacinar o seu bebé.

## Contraceção para mulheres

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar um método contraceptivo:

- durante o tratamento com Ocrevus e
- durante 4 meses após a sua última perfusão de Ocrevus.

## Amamentação

Ocrevus pode ser utilizado durante a amamentação. Fale com o seu médico sobre a melhor forma de alimentar o seu bebé se lhe for administrado Ocrevus.

## 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 indesejáveis. 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 indesejáveis, 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 anti-histamínico antes de cada perfusão e também poderá receber medicamentos para reduzir a febre.

## **Que quantidade e com que frequência lhe será 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. Dependendo da velocidade das perfusões subsequentes, cada perfusão durará cerca de 3 horas e 30 minutos ou 2 horas.

## **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 indesejáveis 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.

## **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 indesejáveis podem estar relacionados com o baixo número de linfócitos B. Após parar o tratamento com Ocrevus, ainda poderá ter efeitos indesejáveis 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 de quando ocorreu a sua última perfusão de Ocrevus.

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

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

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

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados com Ocrevus:

### **Efeitos indesejáveis graves:**

#### **Reações relacionadas com a perfusão**

- As reações relacionadas com a perfusão são o efeito indesejável 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
  - afrontamento
  - 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)
    - dor de garganta e corrimento nasal (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 ferida por herpes, zona ou lesões genitais)

## **Outros efeitos indesejáveis:**

**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)

- corrimento do olho com prurido, vermelhidão e inchaço (conjuntivite)
- tosse
- acumulação de muco espesso no nariz, garganta ou peito
- quantidades reduzidas de um tipo de glóbulos brancos do sangue (neutropenia)

**Frequência desconhecida** (desconhece-se com que frequência estes efeitos indesejáveis acontecem)

- uma diminuição dos glóbulos brancos do sangue, que pode ser tardia

## **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, 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 (ver Secção 2 “Ocrevus contém sódio”), 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 na forma de 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 2 474 5444

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

Roche Pharmaceuticals 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

#### **Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **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



**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**Latvija**

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda.

Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**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****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.

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

**Posologia**

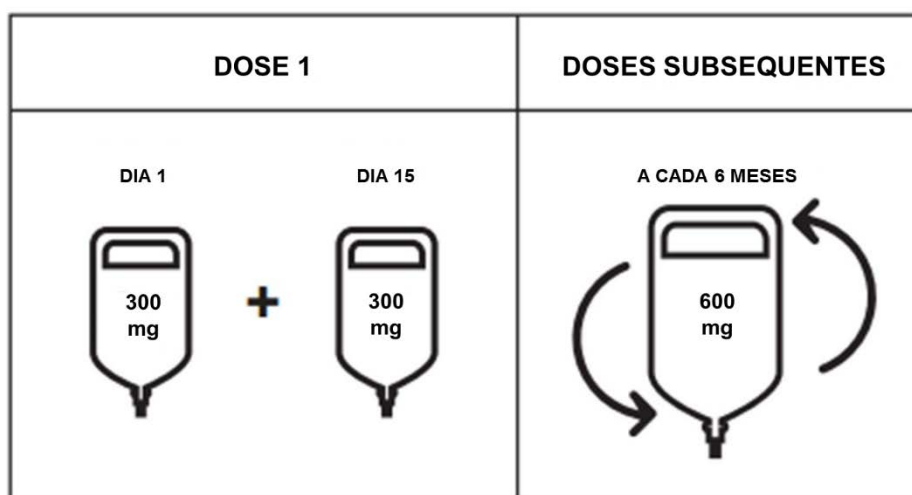
- Dose inicial

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 ocrelizumab são, a partir daqui, administradas numa única perfusão intravenosa de 600 mg a cada 6 meses (ver 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 ocrelizumab.

**Figura 1: Dose e esquema posológico de Ocrevus**



**Controlo de RRP antes da perfusão**

- O tratamento 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 ocrelizumab, tem de ser administrada a seguinte pré-medicação para reduzir a frequência e intensidade das RRP:

- 100 mg de metilprednisolona intravenosa (ou um equivalente), aproximadamente 30 minutos antes de cada perfusão;
- anti-histamínico aproximadamente 30-60 minutos antes de cada perfusão;

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

- Durante a perfusão, pode ocorrer hipotensão como sintoma de RRP. Por conseguinte, deve ponderar-se a suspensão de tratamentos anti-hipertensores 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**

- O medicamento deve ser preparado por um profissional de saúde utilizando uma técnica asséptica. Não agitar o frasco para injetáveis. Devem ser utilizadas uma seringa e agulha estéreis para preparar a solução para perfusão diluída.
- O medicamento destina-se apenas a uma utilização única.
- O concentrado poderá conter partículas finas translúcidas e/ou refletoras que se associam a um aumento de opalescência. Não utilize o concentrado se apresentar alteração de cor ou se o concentrado contiver partículas estranhas.
- O medicamento tem de ser diluído antes da administração. As soluções para perfusão intravenosa são preparadas por diluição do concentrado num saco de perfusão contendo solução isotónica de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para perfusão (300 mg/250 ml ou 600 mg/500 ml), para uma concentração final de ocrelizumab 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, o tratamento é administrado por perfusão intravenosa através de um sistema de perfusão exclusivo.
- As perfusões não devem ser administradas por injeção intravenosa rápida ou bólus.

**Tabela 1: Dose e esquema posológico**

		Quantidade de ocrelizumab a ser administrada	Instruções de perfusão
<b>Dose inicial (600 mg)</b> dividida em 2 perfusões	Perfusão 1	300 mg em 250 ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• Iniciar a perfusão a uma velocidade de 30 ml/hora durante 30 minutos</li><li>• A velocidade pode ser aumentada em frações de 30 ml/hora a cada 30 minutos, até um máximo de 180 ml/hora</li><li>• Cada perfusão deve ser administrada ao longo de aproximadamente 2,5 horas.</li></ul>
	Perfusão 2 (2 semanas depois)	300 mg em 250 ml	
<b>Doses subsequentes (600 mg)</b> perfusão única a cada 6 meses	Opção 1	600 mg em 500 ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• Iniciar a perfusão a uma velocidade de 40 ml/hora durante 30 minutos</li><li>• A velocidade pode ser aumentada em frações de 40 ml/hora a cada 30 minutos, até um máximo de 200 ml/hora</li><li>• Cada perfusão deve ser administrada ao longo de aproximadamente 3,5 horas.</li></ul>
	Perfusão de, aproximadamente, 3,5 horas de duração		
	OU		
	Opção 2	600 mg em 500 ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• Iniciar a perfusão a uma velocidade de 100 ml/hora durante os primeiros 15 minutos</li><li>• Aumentar a velocidade de perfusão para 200 ml/hora nos 15 minutos seguintes</li><li>• Aumentar a velocidade de perfusão para 250 ml/hora nos 30 minutos seguintes</li><li>• Aumentar a velocidade de perfusão para 300 ml/hora nos restantes 60 minutos</li><li>• Cada perfusão deve ser administrada ao longo de aproximadamente 2 horas.</li></ul>
	Perfusão de, aproximadamente, 2 horas de duração		

**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. A perfusão tem de ser permanentemente descontinuada nestes doentes (ver secção 4.3).

### RRP graves

Se um doente desenvolver uma RRP grave (por exemplo, dispneia) ou uma combinação de afrontamento, 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 tolerada, 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.
- A hipersensibilidade pode ser clinicamente indistinguível de uma RRP, em termos de sintomas. Caso se suspeite de uma reação de hipersensibilidade durante a perfusão, esta tem de ser interrompida imediata e permanentemente.

## **Após a perfusão**

- Os doentes 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

2 anos

### 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.

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Ocrevus 920 mg solução injetável ocrelizumab

**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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.

#### **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 indesejáveis 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 com 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 com 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 glóbulos brancos 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 com 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 infeção por 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 à injeção

- As reações à injeção são o efeito indesejável mais comum do tratamento com Ocrevus administrado na forma de uma injeção sob a sua pele (injeção subcutânea).
- **Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se tiver qualquer reação à injeção** (ver secção 4 para a lista das reações à injeção). As reações à injeção podem ocorrer durante a injeção ou até 24 horas após a injeção.
- Para reduzir o risco de reações à injeção, o médico irá dar-lhe outros medicamentos antes de cada injeção com Ocrevus (ver secção 3) e será observado durante a injeção e, pelo menos, durante uma hora após a administração da injeção inicial.

### 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 injeções 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 ferida por herpes, zona ou lesões genitais).
- **Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se pensa que a sua EM está a piorar ou se reparar em qualquer sintoma novo.** Isto devido a uma infeção no cérebro muito rara e potencialmente fatal, chamada “Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva” (LEMP), que pode causar sintomas semelhantes aos da EM. A LEMP pode ocorrer em doentes a tomar Ocrevus.
- **Informe o seu companheiro ou cuidador** sobre o seu tratamento com Ocrevus. Eles poderão reparar em sintomas de LEMP 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 se poderá ser-lhe administrada 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).
- O seu médico pode recomendar que lhe seja administrada a vacina da gripe sazonal.
- O seu médico irá verificar se necessita de alguma vacina antes de iniciar o tratamento com 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 é devido a ainda não ter sido estudado neste grupo etário.

## 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.

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

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Isto porque Ocrevus pode atravessar a placenta e afetar o seu bebé.
- Não utilize Ocrevus se estiver 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.
- Fale com o seu médico antes de vacinar o seu bebé.

## Contraceção para mulheres

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar um método contraceutivo:

- durante o tratamento com Ocrevus e
- durante 4 meses após a sua última dose de Ocrevus.

## Amamentação

Ocrevus pode ser utilizado durante a amamentação. Fale com o seu médico sobre a melhor forma de alimentar o seu bebé se lhe for administrado Ocrevus.

## 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

### 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 indesejáveis, tais como reações à injeção (ver secções 2 e 4 para informações sobre reações à injeção).

Irá receber um corticosteroide e um anti-histamínico antes de cada injeção e também poderá receber medicamentos para reduzir a febre.

## **Que quantidade e com que frequência lhe será administrado Ocrevus**

Será administrada uma dose total de 920 mg de Ocrevus a cada 6 meses.

## **Como é administrado Ocrevus**

- Ocrevus será administrado por um médico ou um enfermeiro. Será administrado na forma de uma injeção sob a sua pele (injeção subcutânea).
- As injeções serão administradas na barriga, durante cerca de 10 minutos.
- O seu médico ou enfermeiro irá certificar-se que cada injeção é administrada na barriga, onde a pele não esteja vermelha, com nódos negros, dorida, dura, nem em zonas com sinais ou cicatrizes.
- Será observado enquanto lhe estiver a ser administrado Ocrevus e, pelo menos, durante 1 hora após a injeção inicial ter sido administrada, para o caso de ter quaisquer efeitos indesejáveis tais como reações à injeção. Caso tenha uma reação à injeção, e dependendo da gravidade (ver secções 2 e 4 para informações sobre reações à injeção), a injeção poderá ter de ser interrompida temporariamente ou de forma definitiva.

## **Se falhar uma injeção de Ocrevus**

- Se falhar uma injeção de Ocrevus, informe o seu médico para remarcá-la assim que possível. Não espere até à sua próxima injeção planeada.
- Para ter todo o benefício de Ocrevus, é importante que cada injeção 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 indesejáveis podem estar relacionados com o baixo número de linfócitos B. Após parar o tratamento com Ocrevus, ainda poderá ter efeitos indesejáveis 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 de quando ocorreu a sua última dose de Ocrevus.

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

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

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

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados com Ocrevus:

### **Efeitos indesejáveis graves:**

#### **Reações à injeção**

- As reações à injeção são o efeito indesejável mais frequente do tratamento com Ocrevus administrado na forma de uma injeção subcutânea (muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas). Na maioria dos casos estas reações são ligeiras ou moderadas, mas ocorreram reações graves com o tratamento com Ocrevus administrado na forma de uma perfusão na veia (perfusão intravenosa).
- **Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se tiver qualquer sinal ou sintoma de uma reação à injeção durante a injeção ou até 24 horas após a injeção.** Os sintomas podem incluir, entre outros:
  - comichão na pele
  - erupção na pele
  - urticária
  - vermelhidão da pele
  - dor ou inchaço no local da injeção
  - irritação ou dor de garganta
  - falta de ar
  - inchaço da garganta
  - afrontamento
  - tensão arterial baixa
  - febre
  - cansaço
  - dor de cabeça
  - tonturas
  - enjoos (náuseas)
  - batimentos cardíacos acelerados.
- Se tiver uma reação à injeção, poderão ser-lhe administrados medicamentos para tratá-la e a injeção poderá ter de ser interrompida. Se a reação à injeção 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)
    - dor de garganta e corrimento nasal (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 ferida por herpes, zona ou lesões genitais)

### **Outros efeitos indesejáveis:**

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

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

**Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- corrimento do olho com prurido, vermelhidão e inchaço (conjuntivite)
- tosse
- acumulação de muco espesso no nariz, garganta ou peito
- quantidades reduzidas de um tipo de glóbulos brancos do sangue (neutropenia)

**Frequência desconhecida** (desconhece-se com que frequência estes efeitos indesejáveis acontecem)

- uma diminuição dos glóbulos brancos do sangue, que pode ser tardia

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, 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. Não agitar.

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 920 mg de ocrelizumab em 23 ml (40 mg/ml).
- Os outros componentes são a hialuronidase humana recombinante (rHuPH20), acetato de sódio trihidratado (ver Secção 2 “Ocrevus contém sódio”), ácido acético glacial,  $\alpha,\alpha$ -trealose dihidratada, polissorbato 20, L-metionina 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 na forma de solução para injeção.
- Ocrevus está disponível numa embalagem contendo 1 frasco para injetáveis.

## **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

### **Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 474 5444

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

### **Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### **Malta**

(See Ireland)

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**Latvija**

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda.

Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**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**

**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.

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

É importante verificar os rótulos do medicamento para garantir que está a ser administrada ao doente a formulação correta (intravenosa ou subcutânea) pela via correta, conforme prescrita.

O medicamento deve ser visualmente inspecionado para garantir que não existem partículas nem alteração de cor antes da administração.

O medicamento destina-se a uma única utilização e deve ser preparado por um profissional de saúde utilizando técnica asséptica.

Não foram observadas incompatibilidades entre este medicamento e polipropileno (PP), policarbonato (PC), polietileno (PE), cloreto de polivinilo (PVC), poliuretano (PUR) e aço inoxidável.

#### Preparação da seringa

- Antes da utilização, o frasco para injetáveis deve ser retirado do frigorífico, de forma a permitir que a solução atinja a temperatura ambiente.
- Retirar a totalidade do conteúdo de Ocrevus solução injetável do frasco para injetáveis com uma seringa e uma agulha de transferência (calibre recomendado 21G).
- Retirar a agulha de transferência e acoplar um sistema de perfusão subcutânea (por ex., em borboleta) contendo uma agulha para injeção de 24-26G. Utilizar para a administração um sistema de perfusão subcutânea com um volume residual retido NÃO superior a 0,8 ml.
- Preparar a linha de perfusão subcutânea com a solução injetável para eliminar o ar na linha de perfusão, e parar antes de o líquido atingir a agulha.
- Garantir que a seringa contém exatamente 23 ml de solução após a preparação, expelindo qualquer volume em excesso da seringa.
- Administrar imediatamente para evitar o entupimento da agulha. Não conservar a seringa preparada que tenha sido acoplada ao sistema de perfusão subcutânea já preparado.

Se a dose não for administrada imediatamente, consultar a secção “Conservação da seringa”, abaixo.

#### Conservação da seringa

- Se a dose não for para ser administrada de imediato, utilizar técnica asséptica para retirar a totalidade do conteúdo de Ocrevus solução injetável do frasco para injetáveis para a seringa, tendo em conta o volume da dose (23 ml) e o volume para a preparação do sistema de perfusão subcutânea. Substituir a agulha de transferência por uma tampa de fecho de seringa. Não acoplar um sistema de perfusão subcutânea para a conservação.
- Foi demonstrada estabilidade química e física após abertura durante 30 dias a 2 °C a 8 °C, e adicionalmente durante 8 horas sem proteção da luz a  $\leq 30$  °C.
- Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente após a transferência do frasco para injetáveis para a seringa. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação após abertura, anteriores à utilização, são da responsabilidade do utilizador, e geralmente não devem exceder 24 horas a 2 °C a 8 °C, a menos que a preparação tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.
- Se a seringa tiver sido conservada no frigorífico, deixar a seringa atingir a temperatura ambiente antes da administração.



### Modo de administração

Ocrevus 920 mg solução injetável não se destina à administração intravenosa e deve ser sempre administrado por injeção subcutânea, por um profissional de saúde.

Os doentes podem iniciar o tratamento com ocrelizumab intravenoso ou subcutâneo, e os doentes que atualmente se encontram a receber ocrelizumab intravenoso podem continuar o tratamento com ocrelizumab intravenoso ou mudar para Ocrevus 920 mg solução injetável.

Antes da administração, medicamento deve ser retirado do frigorífico, de forma a permitir que a solução atinja a temperatura ambiente. Para instruções sobre a utilização e manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

A dose de 920 mg deve ser administrada na forma de uma injeção subcutânea no abdómen, durante cerca de 10 minutos. Recomenda-se a utilização de um sistema de perfusão subcutânea (por ex., em borboleta). Qualquer volume residual sobranete retido no sistema de perfusão subcutânea não deve ser administrado ao doente.

O local de injeção deve ser o abdómen, excetuando os 5 cm em torno do umbigo. As injeções nunca devem ser administradas em zonas onde a pele se apresente vermelha, com equimose, com sensibilidade dolorosa ou dura, nem em zonas com sinais ou cicatrizes.

Ocrevus solução injetável deve ser sempre administrado por um profissional de saúde. Para a dose inicial, recomenda-se uma monitorização pós-injeção com acesso a suporte médico apropriado para controlar reações graves, tais como RI, durante, pelo menos, uma hora após a injeção. Para as doses subsequentes, a necessidade de monitorização pós-injeção fica ao critério do médico assistente (ver secção 4.4).